

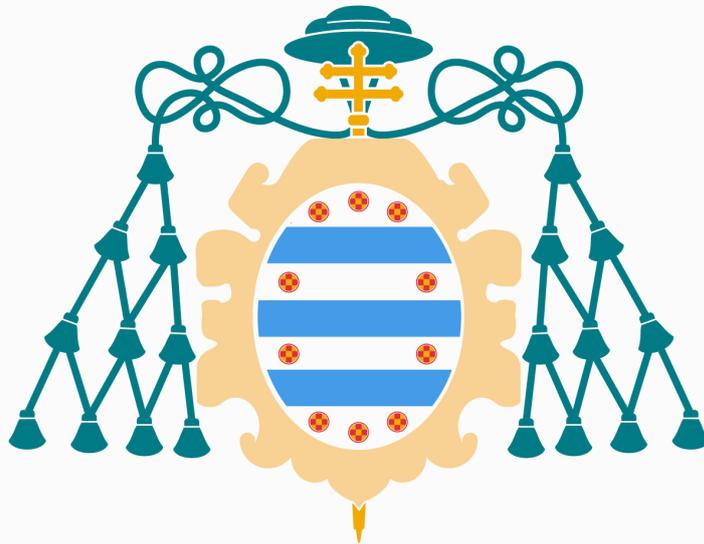
Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: Farmacología

**Validación y generación de señales  
de las notificaciones espontáneas  
de reacciones adversas a  
medicamentos del Centro de  
Farmacovigilancia de Asturias  
(1998-2012)**

Francisco José Jimeno Demuth





Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: Farmacología

**Validación y generación de señales  
de las notificaciones espontáneas  
de reacciones adversas a  
medicamentos del Centro de  
Farmacovigilancia de Asturias  
(1998-2012)**

Francisco José Jimeno Demuth







## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Validación y generación de señales de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos del Centro de Farmacovigilancia de Asturias (1998-2012)	Inglés: Validation and signal generation of the spontaneous reports of adverse drug reactions of the Pharmacovigilance Center of Asturias (1998-2012)
2.- Autor	
Nombre: Francisco José Jimeno Demuth	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Farmacología	
Órgano responsable: Departamento de Medicina	

### RESUMEN (en español)

**Introducción:** Los centros de farmacovigilancia autonómicos reciben, analizan, evalúan y codifican notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) de los profesionales sanitarios. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano utiliza diferentes métodos ligados a la farmacoepidemiología que permiten identificar señales en farmacovigilancia.

**Justificación y objetivos:** Con el fin de estudiar las notificaciones espontáneas recibidas en un centro de farmacovigilancia durante un periodo prolongado y estudiar su capacidad para la generación de señales en farmacovigilancia, se establecieron los siguientes objetivos: 1) Analizar las notificaciones espontáneas recibidas en Asturias entre los años 1998 y 2012. 2) Determinar la relevancia de las notificaciones recibidas, según gravedad, conocimiento o novedad, y estudiar su procedencia en cuanto a nivel asistencial y tipo de notificador. 3) Comparar las reacciones a fármacos recibidas a través de las notificaciones de RAM con las que se describen en sus fichas técnicas. 4) Estudiar la representación gráfica de las relaciones entre fármacos y reacciones a partir de grafos y valorar su utilidad en el estudio del perfil de seguridad de los medicamentos analizando diferentes grupos y subgrupos farmacéuticos.

**Material y métodos:** Se analizaron los casos notificados en Asturias durante los años 1998 y 2012 incluidos en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas). Se fusionó con FEDRA la información de las siguientes bases de datos: Integra/Nomenclator del Ministerio de Sanidad; BOT, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, que da información sobre medicamentos; del Instituto Nacional de Estadística, y de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Se evaluaron las notificaciones clasificándolas en relevantes o no, y se comparó su distribución según



características de los notificadores. Se compararon las RAM descritas en BOT con las de FEDRA. Se seleccionaron diferentes subgrupos de fármacos y se generaron grafos con los datos de BOT y de FEDRA, para estudiar sus características. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico “R” y se automatizaron los cálculos.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se recibieron 5.457 casos de sospechas de RAM, de las que 5.116 fueron notificaciones espontáneas. El 45% de las notificaciones espontáneas se consideraron relevantes. El criterio de relevancia más frecuente fue la gravedad, seguido de la novedad del principio activo o la notificación de RAM desconocidas. La relevancia fue bastante similar en cuanto a profesión del notificador. Las notificaciones intrahospitalarias fueron más relevantes. Los médicos de atención primaria enviaron más notificaciones relevantes con “Tarjeta Amarilla” que con el programa de historia clínica electrónica OMI-AP. Se observaron diferencias entre las reacciones de FEDRA y las descritas en BOT, que solían deberse más a diferencias en la forma de describir una RAM, que a una verdadera diferencia entre las mismas. Los grupos estudiados mostraron grafos que permitían observar claramente agrupaciones de fármacos con los datos de BOT, más claramente que con los datos de notificación espontánea (FEDRA).

**Discusión:** El progresivo incremento anual de las notificaciones espontáneas recibidas en un centro de farmacovigilancia dificulta su análisis. Además, la descripción de una misma RAM puede variar entre notificadores y debido a la amplitud del diccionario MedDRA. Es tarea de los centros de farmacovigilancia unificar las descripciones de las RAM para facilitar la detección de señales. Para ello, podría ser de gran ayuda disponer de técnicas que representen de una forma sencilla y automatizada las relaciones entre fármaco y RAM. La representación en forma de grafos puede aportar información añadida, que de otra manera podría ser difícil de obtener, ayudando a mejorar la comprensión del perfil de seguridad de los medicamentos y facilitando la detección de nuevas señales en farmacovigilancia.

### RESUMEN (en Inglés)

**Introduction:** Regional Pharmacovigilance Centers receive, analyse, evaluate and codify spontaneous reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) from health professionals. The Spanish Pharmacovigilance System applies methods related to pharmacoepidemiology in order to identify new signals in pharmacovigilance.

**Aim and objectives:** In order to study the spontaneous reports received in a pharmacovigilance



center during a long period of time and to evaluate their power to generate signals in pharmacovigilance, we set the following objectives: 1) To analyze the spontaneous reports received in Asturias between 1998 and 2012. 2) To ascertain the relevance of the received reports based on their severity, novelty and previous knowledge, and to study their origin according to the healthcare level and the type of reporter. 3) To compare the ADRs reported with those included in the Summary of Product Characteristics. 4) To study the graphical representation of the relationship between drugs and ADRs by network graphs and to assess its feasibility in the study of the safety profile of medicines, analyzing them by pharmacological groups and subgroups.

**Methods:** Reports received in Asturias from 1998 to 2012 included in FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) were analyzed. Some information of the following databases was merged with FEDRA: Integra/Nomenclator of the Spanish Ministry of Health; BOT of the General Council of Official Colleges of Pharmacists, which gives information about drugs; the National Institute of Statistics and the Ministry of Health of the Principality of Asturias. Reports were classified as relevant or non-relevant and their distribution was studied according to reporter characteristics. We also compared ADRs included in BOT and in FEDRA. Some pharmacological subgroups were selected and network graphs were generated using BOT and FEDRA data to analyse their features. Data mining and statistical analysis was performed by “R” software.

**Results:** A total of 5457 reports of suspected ADRs were received during the study period, 5116 of them being spontaneous reports. 45% of the spontaneous reports were considered as relevant. The most common criterion of relevance was severity, followed by new drug or unknown ADR reported. Relevance was quite similar in terms of the profession of the reporter. Reports from hospital were most relevant. Primary care physicians sent more relevant reports using the “Yellow Card” than using the electronic medical records program OMI-AP. Differences between FEDRA and BOT were observed, but these were more likely to be due to differences in the way of describing an ADR than being a real difference. The studied groups generated graphs showed clearly groups of medicines with BOT data, but it was less clear with FEDRA data.

**Discussion:** The progressive annual increase in spontaneous reports received in pharmacovigilance centers makes more difficult their analysis. Besides, the description of an ADR can vary from one reporter to another and due to the extension of MedDRA dictionary. Coding systems and professionals have the task of unifying ADR descriptions in order to



Vicerrectorado de Internacionalización  
y Postgrado  
Universidad de Oviedo



facilitate signal detection. To achieve this aim, might be helpful to have techniques that represent simple and automated relationships between drugs and ADRs. The graphical representation with network graphs can provide added information that otherwise might be difficult to obtain, helping thereby to improve understanding of the safety profile of medicines and facilitating the detection of new signals in pharmacovigilance.

**SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

*A  
mi familia*

*You can't connect the dots looking forward;  
you can only connect them looking backwards.*  
Steve Jobs, 2005



# Índice general

<b>Lista de definiciones</b>	<b>XXVII</b>
<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>XXIX</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>XXXIII</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Organización del SEFV-H . . . . .	5
1.1.1. El centro coordinador del SEFV-H . . . . .	5
1.1.2. El comité de seguridad de medicamentos de uso humano . . . . .	7
1.1.3. Comité técnico de farmacovigilancia . . . . .	7
1.1.4. Los centros autonómicos de farmacovigilancia . . . . .	7
1.1.5. Organización de la sanidad en el Principado de Asturias . . . . .	9
1.1.6. Los notificadores . . . . .	9
1.1.7. El programa de notificación espontánea . . . . .	10
1.1.8. La tarjeta amarilla . . . . .	11
1.1.9. Limitaciones del programa de notificación espontánea . . . . .	14
1.2. Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia . . . . .	14
1.2.1. El análisis de riesgos en farmacovigilancia . . . . .	16
1.2.2. Bases del razonamiento epidemiológico en la farmacovigilancia . . . . .	16
1.2.3. Vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos . . . . .	19
1.3. Métodos de investigación en farmacoepidemiología . . . . .	20
1.3.1. Estudios experimentales . . . . .	20
1.3.2. Estudios observacionales . . . . .	20
1.4. La base de datos FEDRA . . . . .	22
1.4.1. Codificación de las RAM en FEDRA . . . . .	23
1.5. Generación de una señal en farmacovigilancia . . . . .	25
1.6. Big data y farmacovigilancia . . . . .	26
1.6.1. Análisis de redes y la <i>minería de grafos</i> . . . . .	27
<b>2. Justificación y objetivos</b>	<b>31</b>
<b>3. Material y Métodos</b>	<b>33</b>
3.1. Bases de datos . . . . .	33
3.2. Criterios de consulta de FEDRA . . . . .	34
3.3. Estructura de los datos . . . . .	34
3.3.1. Reacciones adversas que aparecen en BOT . . . . .	38

3.4.	Asociaciones entre fármacos y reacciones notificados . . . . .	42
3.5.	Análisis estadístico . . . . .	42
3.5.1.	LOESS . . . . .	43
3.5.2.	Proporción de similitud . . . . .	44
3.5.3.	Representación de un grafo . . . . .	44
3.5.4.	Distancia entre dos puntos en un grafo . . . . .	45
3.5.5.	Proyección bipartita de una red . . . . .	45
3.6.	Programas informáticos utilizados . . . . .	47
3.6.1.	Análisis y estadística de datos . . . . .	47
3.6.2.	Redacción de la tesis . . . . .	47
<b>4.</b>	<b>Resultados</b>	<b>49</b>
4.1.	Notificaciones recibidas en el CFVAS . . . . .	49
4.1.1.	Datos generales de las notificaciones . . . . .	49
4.1.2.	Notificaciones espontáneas . . . . .	53
4.1.3.	Datos de las Tarjetas amarillas . . . . .	57
4.1.4.	Perfil del notificador . . . . .	57
4.1.5.	Datos de los fármacos sospechosos . . . . .	57
4.1.6.	Datos de las notificaciones recibidas . . . . .	65
4.1.7.	Datos del número de medicamentos recetados durante los años 2003-2012 . . . . .	65
4.2.	Relevancia de las notificaciones recibidas . . . . .	70
4.3.	Posibles señales del CFVAS . . . . .	77
4.3.1.	Estadísticos . . . . .	77
4.4.	Inhibidores de la bomba de protones (A02BC) . . . . .	80
4.4.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	80
4.4.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	81
4.4.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	83
4.4.4.	Análisis de las reacciones notificadas . . . . .	83
4.4.5.	Análisis de las relaciones fármaco-reacción . . . . .	90
4.4.6.	Relación entre pesos calculados . . . . .	95
4.4.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	95
4.5.	Agentes antitrombóticos (B01AA y B01AC) . . . . .	103
4.5.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	103
4.5.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	104
4.5.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	108
4.5.4.	Análisis de las reacciones notificadas . . . . .	108
4.5.5.	Análisis de las relaciones fármaco-reacción . . . . .	113
4.5.6.	Relación entre pesos calculados . . . . .	121
4.5.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	126
4.6.	Antihipertensivos (C08CA, C09AA, C09CA y C09DA) . . . . .	132
4.6.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	132
4.6.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	137
4.6.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	142
4.6.4.	Análisis de las reacciones . . . . .	142
4.6.5.	Análisis de las relaciones fármaco-reacción . . . . .	152

4.6.6.	Relación entre pesos calculados . . . . .	155
4.6.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	163
4.7.	I. de la HMG-CoA reductasa (C10AA) . . . . .	174
4.7.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	174
4.7.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	174
4.7.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	178
4.7.4.	Análisis de las reacciones notificadas . . . . .	178
4.7.5.	Análisis de las relaciones fármaco-reacción . . . . .	185
4.7.6.	Relacion entre pesos calculados . . . . .	189
4.7.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	189
4.8.	AINE (M01AB-M01AE-M02AA) . . . . .	199
4.8.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	199
4.8.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	204
4.8.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	208
4.8.4.	Análisis de las reacciones notificadas . . . . .	209
4.8.5.	Análisis de las relaciones fármaco-reacción . . . . .	215
4.8.6.	Relación entre pesos calculados . . . . .	220
4.8.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	228
4.9.	Analgésicos (N02AX-N02BB-N02BE) . . . . .	235
4.9.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	235
4.9.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	242
4.9.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	244
4.9.4.	Análisis de las reacciones notificadas . . . . .	245
4.9.5.	Análisis de la asociación fármaco-reacción . . . . .	253
4.9.6.	Relación entre pesos calculados . . . . .	257
4.9.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	261
4.10.	Psicofármacos (N03AX, N05BA, N06AB, N06AX) . . . . .	267
4.10.1.	Análisis de los principios activos . . . . .	267
4.10.2.	Análisis de las notificaciones . . . . .	271
4.10.3.	Análisis de los fármacos . . . . .	276
4.10.4.	Análisis de las reacciones notificadas . . . . .	277
4.10.5.	Análisis de la asociación fármaco-reacción . . . . .	289
4.10.6.	Relación entre pesos calculados . . . . .	292
4.10.7.	Relación entre reacciones de BOT y FEDRA . . . . .	303
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>313</b>
5.1.	Notificaciones y notificadores . . . . .	313
5.2.	Sobre los medicamentos notificados . . . . .	317
5.3.	Relevancia de las notificaciones del CFVAS . . . . .	317
5.4.	Est. de las posibles señales con los datos del CFVAS . . . . .	319
5.5.	Estudio de grupos terapéuticos de interés . . . . .	319
5.5.1.	Inhibidores de la bomba de protones (A02BC) . . . . .	319
5.5.2.	Agentes antitrombóticos (B01AA y B01AC) . . . . .	322
5.5.3.	Antihipertensivos (C08CA, C09AA, C09CA y C09DA) . . . . .	325
5.5.4.	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (C10AA) . . . . .	328
5.5.5.	Antiinflamatorios y antireumáticos (M01AB, M01AE y M02AA) . . . . .	331

5.5.6. Analgésicos (N02AX, N02BB, N02BE) . . . . .	333
5.5.7. Psicofármacos (N03AX, N05BA, N06AB y N06AX) . . . . .	335
5.6. Análisis global de los grupos . . . . .	337
<b>6. Conclusiones</b>	<b>339</b>

# Índice de tablas

1.1.	Desarrollo de un nuevo fármaco . . . . .	2
1.2.	Tabla de decisión de Karch-Lassagna . . . . .	8
1.3.	Hospitales de referencia por área sanitaria . . . . .	9
1.4.	Los siete pecados mortales según Inman (1976) . . . . .	14
1.5.	Los cinco demasiados de la fase III . . . . .	15
1.6.	Ventajas e inconvenientes de métodos en FV . . . . .	17
1.7.	Tabla de contingencia 2x2 para el cálculo estadístico . . . . .	18
3.1.	Resumen de las variables obtenidas en FEDRA . . . . .	41
3.2.	Ejemplo de codificación del diazepam (N05BA01) . . . . .	41
3.3.	Paquetes utilizados en el programa “R” para el análisis de los datos . . . . .	47
4.1.	Notificaciones recibidas según tipo y vía de notificación . . . . .	49
4.2.	Número de fuentes primarias por notificación . . . . .	53
4.3.	Distribución del número de fuentes primarias por notificación duplicada según formato de notificación . . . . .	53
4.4.	Notificaciones por niveles de gravedad . . . . .	53
4.5.	Distribución de las notificaciones por descripción del nivel de gravedad . . . . .	54
4.6.	Profesiones por origen de las notificaciones espontáneas . . . . .	56
4.7.	Distribución de notificadores por año y porcentaje . . . . .	58
4.8.	Distribución de notificadores por área . . . . .	59
4.9.	Distribución de fármacos notificados por número de principios activos . . . . .	61
4.10.	Porcentaje de información obtenida de los fármacos notificados . . . . .	62
4.11.	Distribución de los fármacos sospechosos por grupo de ATC . . . . .	63
4.12.	Distribución por subgrupos farmacológicos de los fármacos sospechosos más frecuentes (30 primeros) . . . . .	64
4.13.	Porcentaje de recetas con respecto al total de recetas (>1 %) . . . . .	66
4.14.	Subgrupos terapéuticos más recetados que también aparecen como más notificados . . . . .	69
4.15.	Los primeros 20 fármacos que más aparecen en las notificaciones relevantes y sus porcentajes . . . . .	71
4.16.	Los 20 primeros fármacos que tienen todas sus notificaciones relevantes por frecuencia de notificación . . . . .	72
4.17.	Notificaciones espontáneas según relevancia . . . . .	73
4.18.	Notificaciones espontáneas según relevancia de las notificaciones enviadas por médicos de AP . . . . .	73
4.19.	Notificaciones espontáneas según relevancia y nivel asistencial . . . . .	74

4.20.	Notificaciones espontáneas según relevancia de las notificaciones enviadas por soporte . . . . .	75
4.21.	Notificaciones espontáneas según relevancia y profesión del notificador	76
4.22.	30 primeras OR, PRR y Chi cuadrado significativas . . . . .	78
4.23.	Niveles de ATC del subgrupo A02BC . . . . .	80
4.24.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	80
4.25.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	81
4.26.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	82
4.27.	OR, PRR y $\chi^2$ de la asociación fármaco y reacción . . . . .	83
4.28.	Distribución de las notificaciones por criterios de relevancia . . . . .	83
4.29.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos y notificación . . . . .	84
4.30.	Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año . . . . .	84
4.31.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	85
4.32.	Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT . . . . .	86
4.33.	Distancias entre fármacos según reacciones de BOT . . . . .	91
4.34.	Distancias entre fármacos según reacciones de FEDRA . . . . .	93
4.35.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	95
4.36.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA . . . . .	96
4.37.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	96
4.38.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	96
4.39.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	99
4.40.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	102
4.41.	Niveles de ATC del grupo B01AA-B01AC . . . . .	103
4.42.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	103
4.43.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	105
4.44.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	106
4.45.	Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de la asociación fármaco y reacción	107
4.50.	Distribución de casos por SOC, HLT y PT . . . . .	108
4.46.	Notificaciones relevantes del grupo B01AA-B01AC . . . . .	114
4.47.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación . . . . .	114
4.48.	Número de envases recetados y notificaciones por 100.000 envases recetados por año . . . . .	115
4.49.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	116
4.51.	10 distancias más cercanas entre fármacos según BOT y porcentaje respecto a los más alejados . . . . .	116
4.52.	10 distancias más cercanas entre fármacos según reacciones de FEDRA y porcentaje respecto a los más alejados . . . . .	122
4.53.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	123
4.54.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones . . . . .	124

4.55.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	126
4.56.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	126
4.57.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	128
4.58.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	132
4.59.	Niveles de ATC del grupo C08CA-C09AA-C09CA-C09DA . . . . .	133
4.60.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	133
4.61.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	135
4.62.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	139
4.63.	Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de la asociación fármaco y reacción	140
4.64.	Notificaciones relevantes del grupo C08CA-C09AA-C09CA-C09DA .	141
4.65.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación . . . . .	142
4.66.	Número de notificaciones por 10.000 envases recetados por año . . .	143
4.67.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	144
4.68.	Distribución de casos por SOC, HLT y PT . . . . .	145
4.69.	10 distancias mínimas entre fármacos según BOT y con respecto a los más alejados . . . . .	153
4.70.	Distancias entre fármacos según reacciones FEDRA . . . . .	155
4.71.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	155
4.72.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones . .	158
4.75.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	163
4.73.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	171
4.74.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	172
4.76.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	173
4.77.	Niveles de ATC del subgrupo C10AA . . . . .	174
4.78.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	174
4.79.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	175
4.80.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	176
4.82.	Notificaciones relevantes . . . . .	177
4.81.	Odds ratio, PRR, $\chi^2$ de la asociación fármaco reacción . . . . .	177
4.83.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación . . . . .	179
4.84.	Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año . . .	179
4.85.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	180
4.86.	Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT . . . . .	181
4.87.	10 distancias más cortas entre fármacos según BOT . . . . .	186
4.88.	10 Distancias más cortas entre fármacos según reacciones notificadas	189
4.93.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	189
4.89.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	196
4.90.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA . . . . .	197

4.91.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	198
4.92.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	198
4.94.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	198
4.95.	Niveles de ATC del grupo M01AB-M01AE-M02AA . . . . .	199
4.96.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	199
4.97.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	201
4.98.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	205
4.99.	Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de las asociación fármaco y reacción	206
4.100.	Notificaciones relevantes del grupo M01AB-M01AE-M02AA . . . . .	207
4.101.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación . . . . .	208
4.102.	Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año . . .	209
4.104.	Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT . . . . .	209
4.103.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	216
4.105.	10 fármacos más próximos según BOT . . . . .	216
4.106.	10 fármacos más próximos según FEDRA . . . . .	220
4.107.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	222
4.108.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA . . . . .	225
4.109.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	228
4.110.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	230
4.111.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	231
4.112.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	235
4.113.	Niveles ATC del grupo N02AX-N02BB-N02BE . . . . .	236
4.114.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	236
4.115.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	237
4.116.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	243
4.117.	Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de las asociación fármaco y reacción	244
4.118.	Notificaciones relevantes del grupo N02AX-N02BB-N02BE . . . . .	246
4.119.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación . . . . .	246
4.120.	Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año . . .	247
4.121.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	247
4.122.	Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT . . . . .	248
4.123.	Distancias entre fármacos en porcentaje, con respecto al más alejado.	253
4.124.	Distancias entre fármacos según reacciones de FEDRA . . . . .	257
4.125.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	259
4.126.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones . .	260
4.127.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	261
4.128.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	261
4.129.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	263

4.130.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	267
4.132.	Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo . . . . .	267
4.133.	Códigos ATC con el principio activo estudiado . . . . .	269
4.131.	Niveles de ATC del grupo N03AX-N05BA-N06AB-N06AX . . . . .	272
4.134.	Resumen de las variables obtenidas de FEDRA . . . . .	273
4.135.	Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de las asociación fármaco y reacción	274
4.136.	Notificaciones relevantes del grupo N03AX-N05BA-N06AB-N06AX .	276
4.137.	Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación . . . . .	277
4.138.	Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año . . .	277
4.139.	Distribución de casos agrupados por SOC . . . . .	278
4.140.	Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT . . . . .	278
4.141.	Distancias entre fármacos en porcentaje, con respecto al más alejado	289
4.142.	Distancias entre fármacos según reacciones de FEDRA . . . . .	292
4.143.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT . . . . .	294
4.144.	Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA . . . . .	298
4.147.	Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA . . . . .	303
4.145.	Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT . . . . .	309
4.146.	Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA . . . . .	310
4.148.	Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud . . . . .	311



# Índice de figuras

1.1. Procesos que integran la Farmacovigilancia . . . . .	4
1.2. Organigrama del SEFV-H . . . . .	6
1.3. Formulario de Tarjeta Amarilla en papel . . . . .	12
1.4. Notificación de RAM en OMI-AP . . . . .	13
1.5. Capturas de pantalla de diferentes versiones del formulario de notificación online . . . . .	13
1.6. Base de datos FEDRA . . . . .	23
1.7. Sistema de clasificación de <i>Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities</i> (MedDRA®) por niveles . . . . .	24
1.8. Ejemplo de grafo fármaco-reacción . . . . .	28
3.1. Secciones de los datos de FEDRA y su relación con el caso . . . . .	35
3.2. Niveles que integra la clasificación ATC . . . . .	37
3.3. Criterios de relevancia de las notificaciones recibidas . . . . .	39
3.4. Fórmula para el cálculo del razón de momios, razón de ventajas u <i>Odds Ratio</i> (OR) . . . . .	42
3.5. Fórmula para el cálculo de la razón entre proporciones de notificación o <i>Proportional Reporting Ratio</i> (PRR) . . . . .	43
3.6. Fórmula para el cálculo de la $\chi^2$ . . . . .	43
3.7. Función del peso del cubo . . . . .	44
3.8. Representación de las reacciones en diagrama de Venn . . . . .	44
3.9. Representación de una red bipartita . . . . .	46
3.10. Representación de la proyección de la red bipartita de la figura 3.9 . . . . .	46
4.1. Número de notificaciones recibidas a lo largo de los años . . . . .	50
4.2. Notificaciones recibidas por área sanitaria . . . . .	51
4.3. Distribución por edad y sexo de los pacientes . . . . .	52
4.4. Evolución de las notificaciones a lo largo de los años . . . . .	55
4.5. Número de tarjetas amarillas por municipio . . . . .	58
4.6. Número de reacciones adversas recibidas en los diferentes formatos . . . . .	59
4.7. Número de notificaciones relevantes por número de notificaciones de un notificador . . . . .	60
4.8. Tiempo que se tarda en enviar una notificación tras suspensión del fármaco sospechoso, según origen asistencial . . . . .	63
4.9. Principios activos autorizados por año (desde 1970) . . . . .	65
4.10. Ranking por número de envases recetados . . . . .	67
4.11. Ranking de notificaciones por subgrupo y año . . . . .	68

4.12. Número de notificaciones relevantes según criterio de relevancia por año . . . . .	70
4.13. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	81
4.14. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	89
4.15. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT según PT .	90
4.16. Proyección de los fármacos con sus pesos calculados a partir de las reacciones que aparecen en BOT . . . . .	91
4.17. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA (ver abreviaturas en página 355) . . . . .	92
4.18. Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA . . . . .	93
4.19. Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	94
4.20. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	97
4.21. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	97
4.22. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	97
4.23. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	98
4.24. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	107
4.25. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	117
4.26. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT . . . . .	118
4.27. Proyección de los fármacos con sus pesos calculados a partir de las reacciones que aparecen en BOT . . . . .	119
4.28. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	120
4.29. Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA . . . . .	121
4.30. Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	122
4.31. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	127
4.32. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	127
4.33. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	127
4.34. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	128
4.35. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	138
4.36. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	151
4.37. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT . . . . .	152
4.38. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	154
4.39. Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA . . . . .	169
4.40. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	169
4.41. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	170
4.42. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	170
4.43. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	170
4.44. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	178
4.45. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	186
4.46. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT . . . . .	187
4.47. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	188
4.48. Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA . . . . .	193
4.49. Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	194
4.50. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	194
4.51. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	195
4.52. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	195
4.53. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	195

4.54. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	208
4.55. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	217
4.56. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT . . . . .	218
4.57. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	219
4.58. Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA . . . . .	221
4.59. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	229
4.60. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	229
4.61. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	229
4.62. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	230
4.63. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	245
4.64. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	254
4.65. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT . . . . .	255
4.66. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	256
4.67. Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA . . . . .	258
4.68. Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	259
4.69. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	262
4.70. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	262
4.71. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	262
4.72. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	263
4.73. Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas . . . . .	275
4.74. Reacciones notificadas más de 2 veces por fármaco . . . . .	288
4.75. Grafo de la relación entre fármacos y reacciones de BOT . . . . .	290
4.76. Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA . . . . .	291
4.77. Relación de fármacos según reacciones notificadas con más de 2 no- tificaciones por reacción. . . . .	293
4.78. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según BOT . . . . .	302
4.79. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según BOT . . . . .	302
4.80. Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según FEDRA . . . . .	302
4.81. Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según FEDRA . . . . .	303



# Lista de definiciones

**farmacovigilancia** La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos, con el fin de mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos.

**ficha técnica o resumen de las características del producto** Documento autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios. (RD 1345/2007) (Manso y col., 2005).

**grafo** Estructura abstracta usada para modelar una relación A sobre un conjunto de N entidades.

**gravedad** Cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

**medicamento** Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse, o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

**principio activo** Toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

**programa OMI-AP** Programa informático de gestión integral de la historia clínica de los pacientes, diseñado para el entorno sanitario de Atención Primaria.

Utilizado para el registro, control y seguimiento de los aspectos administrativos y clínicos que se realizan diariamente en los centros de salud..

**prospecto** La información escrita dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento.

**reacción adversa medicamentosa** Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento.

**riesgo** En epidemiología se denomina riesgo a la probabilidad de un acontecimiento (un daño, por ejemplo) tras la exposición a un determinado agente.

**señal** Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

# Lista de abreviaturas

**AEMPS** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**AINE** antiinflamatorio no esteroideo.

**AP** atención primaria.

**ARAII** Antagonistas de la angiotensina II.

**ATC** Sistema de clasificación Anatómica-Terapéutica-Química.

**BCPNN** redes neuronales bayesianas o *Bayesian Confidence Propagation Neural Network*.

**BOT** módulo “Bot” de la Base de Datos del Conocimiento Sanitario.

**CFVA** centro de farmacovigilancia autonómico.

**CFVAS** centro de farmacovigilancia del Principado de Asturias.

**CHMP** Comité de medicamentos de uso humano o *Committee for Medical Products for Human Use*.

**CIAP-2** Código Internacional de Atención Primaria versión 2.

**CIMA** Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS.

**CSMH** Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.

**CTFV** Comité Técnico de Farmacovigilancia.

**DDHP** derivados de la dihidropiridina.

**DMA** algoritmos de minería de datos o *Data Mining Algorithms*.

**EMA** Agencia Europea del Medicamento o *European Medicines Agency*.

**FDA** *Food and Drug Administration*.

**FEDRA** Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas.

**FT** ficha técnica.

**HLGT** término agrupado del nivel alto o *High Level Group Term*.

**HLT** término del nivel alto o *High Level Term*.

**HUCA** Hospital Universitario Central de Asturias.

**IBP** inhibidores de la bomba de protones.

**ICH** Conferencia Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de uso Humano.

**ICSR** notificaciones de seguridad de casos individuales o *Individual Case Safety Report*.

**IECA** Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**iHMGCoAr** inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

**INE** Instituto Nacional de Estadística.

**LLT** Término del nivel más bajo o *Lowest Level Term*.

**LOESS** regresión local o *Locally weighted scatterplot smoothing*.

**MedDRA®** *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*.

**MSSSI** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**OMI-AP** Oficina Médica Informatizada para Atención Primaria.

**OMS** Organización Mundial de la Salud.

**OR** razón de momios, razón de ventajas u *Odds Ratio*.

**PRAC** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.

**PRR** razón entre proporciones de notificación o *Proportional Reporting Ratio*.

**PT** término preferente o *Preferred Term*.

**RAM** reacción adversa medicamentosa.

**RD** Real Decreto.

**RR** Riesgo relativo.

**SEFV-H** Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

**SESPA** Servicio de Salud del Principado de Asturias.

**SMQ** consultas MedDRA normalizadas o *Standardised MedDRA Queries*.

**SNS** Sistema Nacional de Salud.

**SOC** clase de órgano y sistema o *System Organ Class*.

**TA** tarjeta amarilla.

**UMC** Centro de Monitorización de Uppsala o *Uppsala Monitoring Centre*.



# Agradecimientos

Estoy seguro que no voy a poder agradecer suficientemente con estas palabras a las personas que me han ayudado a realizar esta tesis doctoral.

Primeramente quiero hacerlo a mis compañeras, Gloria y Esther, por la paciencia que han tenido con mis dudas y dificultades. Por apostar por mí durante mis inicios en la investigación, y por animarme a realizar y finalizar la tesis en todos los momentos, altos y bajos, que ha habido durante la realización de la misma. Por su apoyo y disposición incondicional. Por la formación que me han proporcionado que, sin duda, abarca muchos aspectos, tanto profesionales, de investigación, como humanos.

A Verónica, Lucía y Cristina por hacer de esas mañanas de estudio un lugar de simpatía y amistad, haciendo menos duro el trabajo.

A mis queridos padres, Paco y Anita, hermanos, Oscar y Ana, y al resto de familiares y amigos, por estar junto a mi durante el tiempo de realización de esta tesis.

Y sobre todo a mi mujer, Sandra, y a mis hijos, Vega y Óscar, por sobrellevar tantas horas de trabajo frente al ordenador sin poder estar junto a ellos.



# 1

## Introducción

En la medicina actual el uso de medicamentos modernos para el tratamiento de enfermedades está muy extendido y ha cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades con respecto al método tradicional. Pese a las ventajas que estos ofrecen, es importante tener en cuenta que no hay medicamentos exentos de riesgos y que todos pueden presentar efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser muy graves. Diferentes estudios indican que hay una prevalencia de reacción adversa medicamentosa (RAM) entre los pacientes hospitalizados del 7 % y el 15 %; para los ingresos por esta misma causa del 3 % al 5 %; y una mortalidad por medicamentos entre el 0,05 % y el 3,7 % (Puche y col., 2006). Desde un punto de vista económico, tampoco podemos olvidar el coste que supone la propia iatrogenia medicamentosa, que se estima puede llegar hasta 2.800€ por paciente con RAM (Gautier y col., 2003).

Los procesos previos a poder comercializar un medicamento en la actualidad son muy estrictos, con fuertes medidas de seguridad y, con la obligatoriedad de pasar unos controles enfocados a minimizar posibles reacciones graves que puedan aparecer con su administración, siempre desde un punto de vista razonable (ver tabla 1.1). Se basan en ensayos clínicos aleatorizados, que son los que garantizan el mayor nivel de evidencia causal, pese a ello, el grado de información que son capaces de proporcionar sobre el riesgo asociado al uso de los medicamentos es muy limitado (Laporte y col., 1993a). Por esa razón, el análisis de la seguridad de un medicamento no finaliza con su comercialización, sino que es necesario estudiar las RAM, especialmente durante los primeros años en el mercado, para caracterizar el perfil de seguridad del nuevo medicamento en la práctica clínica (Carvajal, 1993). Es en este apartado donde entra en escena la farmacovigilancia, cuyo principal objetivo es detectar cualquier RAM desconocida o un cambio relevante en la frecuencia de aparición de alguna RAM conocida a un medicamento (Egberts, 2007).

Desde antiguo es sabido que los medicamentos son capaces de aliviar o curar enfermedades, aunque también de producir efectos perjudiciales. En el código de Hammurabi (2050 a.C.) ya se recogen casos de médicos que eran castigados si causaban daño con los tratamientos farmacológicos. Por otro lado, Paracelso (1493-1541) estableció que, dependiendo de la dosis administrada, todas las sustancias químicas pueden actuar como venenos. Además, a lo largo de la historia se han mostrado numerosos ejemplos de los efectos perjudiciales de los medicamentos al ser utilizados

Tabla 1.1: Fases de desarrollo de un nuevo fármaco

Fase 0	Se intenta definir el potencial terapéutico y su índice terapéutico. Se estudian características farmacocinéticas y factores que se deben tener en cuenta al valorar el efecto de dosis crecientes. Pueden prolongarse a lo largo de todas las fases, sobre todo para valorar carcinogenicidad y toxicidad crónica. Se experimenta en animales.
Fase I	Estudios de farmacología humana. Se verifica la seguridad del nuevo fármaco a corto plazo en el ser humano y establece un intervalo de dosis segura. En voluntarios adultos sanos, sin enfermedad. No se realiza en ancianos, niños, embarazadas, al igual que fumadores, individuos que tomen alcohol, drogas o medicamentos.
Fase II	Estudios terapéuticos exploratorios. Se intenta demostrar la eficacia del nuevo fármaco en la indicación propuesta, delimitar un intervalo de dosis terapéuticas y la variabilidad individual dentro de ese intervalo, verificar la seguridad de dichas dosis y valorar la relación entre eficacia y toxicidad. Se excluyen ancianos, niños, embarazadas y pacientes con cualquier otra enfermedad o medicación distinta de la estudiada.
Fase III	Son estudios terapéuticos confirmatorios. Su objetivo es verificar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo, en la indicación concreta y en la población concreta para la que será autorizado. En ocasiones se incluyen niños y embarazadas en los estudios, cuando el fármaco va a utilizarse en estas circunstancias.
Fase IV	Esta fase incluye estudios realizados tras la comercialización del fármaco. Se intenta verificar la eficacia a largo plazo y la aparición de RAM que no se hayan detectado en las fases de preautorización. En esta fase es importante la participación de la Farmacovigilancia, que busca detectar RAM poco frecuentes y que previamente no se conocen.

en el ser humano. Entre ellos destacan, por su repercusión, los siguientes:

- las 109 muertes súbitas asociadas al uso del anestésico cloroformo en 1864 (McKendrick y col., 1880);
- la muerte de más de 100 personas, la mayoría niños, debido al uso de dietilenglicol como excipiente en la preparación de un elixir de sulfonamida en los Estados Unidos, en 1937 (Ballentine, 1981).

Como consecuencia de las muertes ocasionadas por el cloroformo, en 1877 fue creado un comité para el estudio de dicho suceso dando lugar a la primera experiencia documentada sobre farmacovigilancia.

El dietilenglicol tuvo repercusiones más importantes, provocando la creación de la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo, la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana, con el fin de establecer normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución.

Pero fue necesario una tragedia de magnitudes muy importantes para que se tuviera verdadera conciencia de los efectos negativos de los medicamentos como un

problema de salud pública. La publicación en la revista *The Lancet* en los años 60, en el que se observaba un aumento de frecuencia de casos de focomelia en niños recién nacidos cuyas madres tomaron un medicamento llamado talidomida durante el embarazo, marcó un hito en la historia de la farmacovigilancia (Mcbride, 1961). Este grave problema de seguridad hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) creara el Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional o *Drug Monitoring Programme*. Este programa debía intentar evitar que este suceso se repitiera (Emanuel y col., 2012). Desde 1978 el programa ha sido controlado por el centro de monitorización de Uppsala o *Uppsala Monitoring Centre*, en Suecia. Actualmente son cerca de 100 países los que tienen sistemas nacionales de notificaciones de RAM que se envían allí.

En España se dio el primer paso en materia de farmacovigilancia en 1973, cuando se publicó una Orden del Ministerio de Gobernación, por el que se diseñaba un sistema de farmacovigilancia, en la que se dispuso la obligación de comunicar las sospechas de efectos adversos asociados a los medicamentos, pero dicha norma tuvo escaso seguimiento y fue pronto olvidada. Realmente fue en el año 1982 en el que el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social otorgó una ayuda institucional a la unidad de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, con el fin de poner en marcha un programa de notificación espontánea de reacciones adversas en Cataluña (Aguirre, 2004), y no fue hasta el año 1999 donde, con la creación del último centro de farmacovigilancia autonómico (CFVA) en las Islas Baleares, que se completó el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

La farmacovigilancia es, pues, la encargada de intentar reducir en número de RAM que pueden aparecer tras la toma de medicamentos una vez comercializados, y se define oficialmente como “la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados” (RD 577/2013). Como tal está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible. Esta es una responsabilidad compartida por las autoridades sanitarias, las compañías farmacéuticas, los profesionales sanitarios y los ciudadanos.

Puesto que las RAM disminuyen significativamente la calidad de vida y aumentan el número y duración de los ingresos hospitalarios y la mortalidad, la farmacovigilancia es una actividad vital que contribuye al bienestar del paciente y mejora de la salud pública.

El objetivo de la farmacovigilancia se puede resumir en la identificación del riesgo o generación de la señal, que incluye su identificación, la cuantificación y evaluación del mismo, y su gestión, es decir, la adopción de medidas para evitarlo y la comunicación de los riesgos (Figura 1.1) (Flórez, 2013).

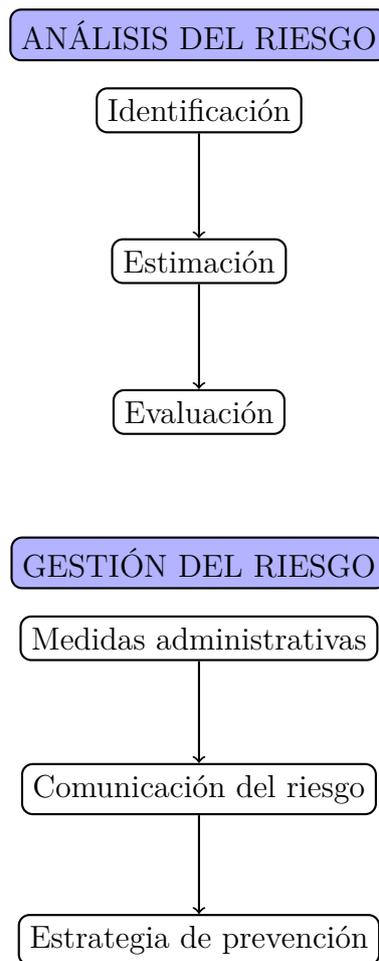


Figura 1.1: Procesos que integran la Farmacovigilancia *Fuente: (Abajo y col., 2001)*

## 1.1. Organización del Sistema Español de Farmacovigilancia

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) es una agencia descentralizada de la Unión Europea, localizada en Londres. Es responsable de la evaluación científica de los medicamentos desarrollados por los laboratorios farmacéuticos para su consumo en Europa. Comenzó a funcionar en 1995 y su mayor responsabilidad es la protección y promoción de la salud a nivel animal y humano, a través de la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario. Es la responsable de coordinar el sistema europeo de farmacovigilancia. Constantemente monitoriza la seguridad de los medicamentos a través de la red europea y toma medidas si existe información sobre el cambio en el balance beneficio-riesgo de un medicamento desde que fue autorizado.

Está asesorada por siete comités científicos, entre los cuales se encuentra el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), que es el que asesora y monitoriza problemas de seguridad en medicamentos de uso humano. Las recomendaciones del PRAC son valoradas por el Comité de medicamentos de uso humano o *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP) para evaluación y autorización de medicamentos de uso humano en los estados miembros. También es la responsable del desarrollo y mantenimiento de Eudravigilance, que es la base de datos de reacciones adversas ocurridas en la Unión Europea.

El Centro de Monitorización de Uppsala o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) es el responsable de recoger los datos sobre reacciones adversas de todo el mundo, especialmente de los países que forman parte de la OMS, en los que está incluida España. A través de diferentes servicios y productos derivados de la base de datos de la OMS (Vigibase), el UMC proporciona recursos para las agencias reguladoras, profesionales sanitarios, investigadores, industria farmacéutica y médicos prescriptores.

La coordinación general del SEFV-H es función del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para lo que cuenta con el apoyo del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) y del Comité Técnico de Farmacovigilancia (CTFV), este último, órgano de representación de todos los CFVA. En la actualidad todas las comunidades autónomas disponen de centro de farmacovigilancia. En la figura 1.2 se muestra la estructura de funcionamiento del SEFV-H, que se basa en los CFVA, que trabajan formando una red homogénea (Manso, 2010).

### 1.1.1. El centro coordinador del SEFV-H

El centro coordinador del SEFV-H es el centro español de referencia sobre farmacovigilancia. Está ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, de la AEMPS desde el año 1990. Armoniza las tareas de los CFVA, administra y custodia la base de datos de notificaciones de reacciones adversas llamada Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA), coordina los comités técnicos del SEFV-H y los representa en los foros internacionales oficiales.

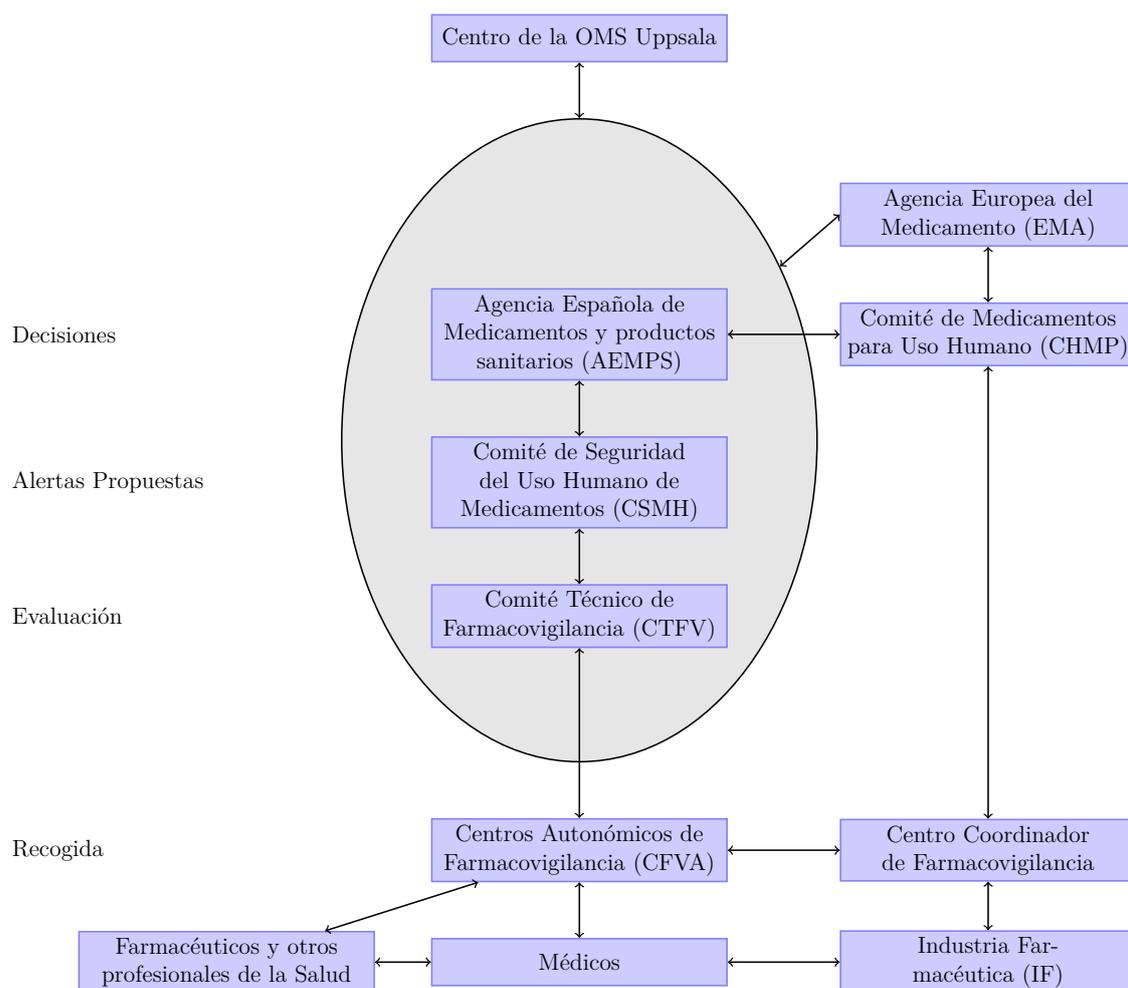


Figura 1.2: Organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Adaptación de libro "Farmacovigilancia" Fuente: (Aguirre y col., 2004) con modificaciones*

### 1.1.2. El comité de seguridad de medicamentos de uso humano

El CSMH es un órgano colegiado para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de medicamentos. Es el encargado de la evaluación de un problema de seguridad y su repercusión en el balance beneficio-riesgo del medicamento. En general esta función le es encomendada a comités de expertos independientes, constituidos por profesionales implicados en uso de los medicamentos, encargados de establecer conclusiones científicas y recomendaciones de medidas a adoptar, sobre las cuales las agencias reguladoras toman decisiones (RD 1275/2011).

### 1.1.3. Comité técnico de farmacovigilancia

El CTFV es un órgano de coordinación de los trabajos de los CFVA y tiene como objetivo el promover la operatividad y la calidad del trabajo de los mismos. Tiene diferentes funciones, entre las que se encuentran:

- Armonizar los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por los CFVA.
- La discusión y debate científico de las señales de RAM notificadas mediante los sistemas previstos.
- Garantizar la aplicación de los mismos métodos de trabajo e idénticos criterios de codificación, registro y evaluación de las notificaciones de sospechas de RAM.
- Someter a consideración de Secretaría del CSMH aquellas señales que, por su relevancia y consistencia, se considere deban trasladarse a éste.

En el CTFV hay representación de todos los CFVA. (RD 1275/2011)

### 1.1.4. Los centros autonómicos de farmacovigilancia

Los CFVA son las unidades funcionales vinculadas al sistema sanitario, responsables de la realización de los programas oficiales de farmacovigilancia en su comunidad autónoma: programación, coordinación, recogida, evaluación, codificación, formación e información sobre reacciones adversas a los medicamentos. Los primeros CFVA surgieron vinculados a hospitales y universidades. Con la creación de nuevos centros y el paso del tiempo, la ubicación de los CFVA se ha hecho muy heterogénea, localizándose unos centros en consejerías de salud, otros en gerencias de atención primaria, hospitales y facultades de medicina (Manso, 2010).

Para la realización de sus funciones se requiere la acreditación de sus técnicos por el SEFV-H. En la actualidad está formado por 17 centros. Su situación en cada una de las comunidades autónomas aumenta la proximidad a los profesionales sanitarios facilitando así las relaciones laborales, en las que se produce en muchas ocasiones la notificación de RAM y el intercambio de información sobre la seguridad de los medicamentos y otros aspectos de la terapéutica farmacológica. (Manso, 2010)

Cada CFVA recibe las notificaciones originadas en su propia comunidad autónoma mediante un formulario de notificación con franqueo en destino conocido como tarjeta amarilla (TA). Las notificaciones que llegan a los centros se evalúan, codifican y se introducen en la base de datos FEDRA. Cualquier notificación es bienvenida, pero, por su interés farmacológico y sanitario, se estimula especialmente la notificación de RAM que ser refieran a acontecimientos clínicos graves, inesperados o raros, RAM que ocurran tras la administración de fármacos de comercialización reciente (inferior a 5 años) y de medicamentos sujetos a seguimiento adicional, incluidos por el PRAC, esto último a partir del año 2013.

Para la evaluación de las notificaciones se tiene en cuenta el algoritmo de Karch-Lassagna modificado, que se muestra en la tabla 1.2 (Laporte y col., 1993b).

Tabla 1.2: Elementos valorados en la tabla de decisión de Karch y Lassagna para evaluar la fuerza de relación de causalidad entre sospechas individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos *Fuente: (Laporte y col., 1993b)*

intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción	no	sí								
reacción conocida	—	no	no	sí						
la reacción se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco	—	no	sí	sí	sí	no	no	no	no	no
se ha suspendido la medicación	—	—	—	—	—	no	sí	sí	sí	sí
ha mejorado al suspender la medicación	—	—	—	—	—	—	no	sí	sí	sí
ha habido reexposición	—	—	—	—	—	—	—	no	sí	sí
reaparición tras la reexposición definitiva	—	—	—	sí	no	—	—	—	no	sí
probable					X		X		X	
posible						X				X
condicional			X							
no relacionada	X		X					X		

Desde el año 1998 y hasta el año 2012 el centro de farmacovigilancia del Principado de Asturias (CFVAS), se ubicó en la Área de Farmacología del Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo y formaba parte de la red de centros distribuidos por las diferentes comunidades autónomas españolas. A partir de entonces se trasladó a la Consejería de Sanidad del Gobierno del Principado de Asturias.

### 1.1.5. Organización de la sanidad en el Principado de Asturias

Desde el año 2001 el Principado de Asturias tiene asumidas las competencias sanitarias, por lo que pasó a gestionar 7 hospitales públicos, 6 concertados y 78 centros de salud, para una población de 1.077.360 habitantes en el año 2012 (Instituto Nacional de Estadística, 2015). El Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) es el órgano encargado de la asistencia sanitaria en el Principado de Asturias, cuya estructura orgánica está regulada en la actualidad por el Decreto 14/2014 (D 14/2014). En el año 2006 se creó el Mapa Sanitario de Asturias, que es un elemento básico de ordenación y planificación sanitaria en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma e instrumento de trabajo imprescindible para una correcta asignación de los recursos sanitarios. Asturias se dividió en diferentes áreas sanitarias administrativas en 1984, que se fueron modificando hasta la distribución actual que data de 2006, cada una de las cuales tiene un hospital de referencia y unos de apoyo (tabla 1.3) (D 80/2006).

Tabla 1.3: Hospitales de referencia por área sanitaria

Área	Distrito	Hospital
I		Hospital de Jarrío
II		Hospital de Cangas del Narcea (Carmen y Severo Ochoa)
III		Hospital de Avilés (San Agustín)
IV		Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)
V	1	Fundación Hospital Jove
V	2	Hospital de Cabueñes
VI		Fundación Hospital de Oriente (Francisco Grande Covián)
VII		Hospital de Mieres (Álvarez Buylla)
VIII		Hospital de Langreo (Valle del Nalón)
Apoyo III		Hospital fundación Avilés
Apoyo IV		Hospital Monte Naranco
Apoyo V		Hospital Cruz Roja de Gijón
Apoyo VIII		Fundación Sanatorio Adaro

### 1.1.6. Los notificadores

#### El profesional sanitario

Aunque existe un amplio grupo de colectivos y empresas que pueden participar en la notificación espontánea, este colectivo es la base principal y punto de inicio del circuito, que permite el buen funcionamiento del SEFV-H. Así pues, en la actividad notificadora de los profesionales sanitarios se cimentan las actividades realizadas por

todos los agentes implicados en el SEFV-H (Salgueiro y col., 2010). El profesional sanitario será el encargado de notificar las sospechas de RAM, que puedan presentar los pacientes. Se incluyen como profesionales sanitarios a los médicos, enfermeras, farmacéuticos, odontólogos, fisioterapeutas y cualquier otro profesional que esté relacionado de alguna manera con el trato de pacientes.

Desde el origen de los programas de notificación espontánea de sospechas de RAM, quedó claro que la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes implicados en su utilización.

Esta actividad de notificación no tiene un sentido unidireccional, en el que sólo existe aportación de información por parte del profesional, sino que también desde los CFVA existe una comunicación hacia los notificadores, solucionándoles cualquier duda que se les presente con respecto a RAM que pueden detectar, y estimulando la actividad notificadora mediante charlas, comunicados, boletines... Es importante saber estimular su actividad notificadora, al igual que intentar que su actividad no se reduzca o disminuya la calidad de las mismas.

Para los CFVA, conocer las características de los notificadores para saber cuál es el perfil del “notificador perfecto”, y las circunstancias que rodean a la notificación por los profesionales sanitarios y pacientes, permitiría enfatizar los esfuerzos en promover la notificación.

### **Los titulares de autorización de comercialización**

Otro medio de notificación de la farmacovigilancia es el titular de la autorización de comercialización, que generalmente pertenece a la industria farmacéutica y que tiene la obligación de notificar todas las reacciones adversas sospechosas que se detecten en los productos que está comercializando. En la actualidad la información es enviada a través de los denominados notificaciones de seguridad de casos individuales o *Individual Case Safety Report* (ICSR), de formato electrónico a los CFVA para que sea evaluada allí.

### **Los pacientes**

Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios quienes, una vez realizada su valoración clínica, las pondrán en conocimiento del SEFV-H, o bien directamente al SEFV-H. Para ello desde la AEMPS se facilita un formulario electrónico en una página web, cuyo acceso está indicado en el prospecto de cada medicamento (RD 577/2013).

#### **1.1.7. El programa de notificación espontánea**

El sistema de notificación espontánea de reacciones adversas es el método más universal de farmacovigilancia y consiste en la recogida y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de los fármacos en humanos. En 1982, a solicitud de la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, se puso en marcha un sistema de notificación

voluntaria de reacciones adversas a medicamentos en Cataluña. En 1985 se incorporaron Cantabria y Navarra y progresivamente se fueron añadiendo comunidades, en 1989 el Principado de Asturias (Carvajal, 1993). Desde 1992 el centro coordinador nacional pasó al Instituto de Salud Carlos III en Majadahonda. En la actualidad se encuentra en la Agencia del Medicamento ubicada en el Parque Empresarial "Las Mercedes", Madrid. El programa se basa fundamentalmente en la recogida de información a través del formulario de la TA.

El almacenamiento de las notificaciones recibidas permite (Olsson, 1998):

- detectar la presencia de una RAM nueva, inesperada o grave (señal);
- comparar el perfil de las notificaciones nacionales con la experiencia internacional;
- prever los acontecimientos que pueden ocurrir en un país al comercializarse un nuevo fármaco, a partir de la experiencia acumulada en otros países en los que se haya comercializado con anterioridad; y
- ser la base para la planificación de estudios epidemiológicos específicos.

### 1.1.8. La tarjeta amarilla

El formato de notificación de RAM es a través de un formulario unificado llamado "Tarjeta amarilla". La TA se creó en 1964, cuando Sir Derrick Dunlop miembro del "Committee on Safety Drugs", tras el desastre de la talidomida, remarcó que era necesario una vigilancia tras la comercialización de cualquier medicamento (Alghabban, 2001). Bajo este esquema, los profesionales sanitarios se les indicaba que debían aportar detalles sobre sospechas (no necesariamente probadas) de RAM que encontraban en su trabajo diario.

En el momento que un profesional sospeche una RAM, éste está obligado a notificarla a través del formulario de la TA (RD 577/2013). Para ello es necesario que rellene la TA (figura 1.3) que enviará al CFVA de su comunidad autónoma. En los centros sanitarios se encontrará el formulario impreso en papel o estará incluido en las herramientas informáticas para poder generarlo de forma automática y ser impreso para su envío. En la actualidad también es posible rellenar el formulario a través de la página web que pone a disposición la AEMPS en la url: <http://www.notificaram.es>.

La TA recoge la información mínima necesaria para poder valorar una sospecha de RAM. Por un lado los datos del paciente: identificación, para poder reconocer duplicidades en las notificaciones; edad y sexo, para identificar grupos de riesgo; y peso para detectar casos de sobredosificación, por otro la del fármaco sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de inicio y final, indicación terapéutica), la de la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de reexposición si ha existido, etc) y la del profesional notificador (nombre, dirección teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.). Es importante remarcar que toda esta información tiene carácter confidencial, por lo que los datos aportados del paciente y del médico, únicamente se tendrán en cuenta para intentar ampliar la información recibida en los centros e intentar evitar duplicidades en la notificación. Al recoger los datos

sobre la medicación que está tomando el paciente, no solo hay que tener en cuenta los medicamentos prescritos por su médico o que haya tomado el paciente, sino que también interesa conocer todas las sustancias que estuviera tomando como por ejemplo suplementos dietéticos o plantas medicinales, ya que se conoce que éstos pueden provocar RAM o interactuar con medicamentos (Manso y col., 2011). También se deja que el notificador añada cualquier comentario que considere de interés. Se solicita al notificador que añada información personal para poder contactar con él si fuera necesario. Cualquier caso recibido en los CFVA será incorporado a la base de datos, aunque la información no sea completa, para mejorar la sensibilidad del sistema, siempre y cuando existan unos datos mínimos para considerar la notificación válida, estos son: que haya un paciente individual identificado con iniciales o sexo o edad, un fármaco sospechoso de producir la RAM (por lo tanto administrado antes de que esta aparezca), una reacción adversa al menos con una fecha de inicio y un notificador identificado (nombre, dirección y profesión) (Comité técnico del SEFV-H, 2002).

CONFIDENCIAL				
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO				
1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos.		3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.		
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.		4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.		
NOMBRE DEL PACIENTE _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (Kg.) _____				
(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).				
<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino				
MEDICAMENTO (S)* (Indique el nombre comercial) (Véase nota 2)	Dosis diaria y vía admón.	Fecha		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
* Para las vacunas, indique el número de lote.				
REACCIONES	Fecha	Desenlace (P. Ej. recuperado, secuelas, mortal, etc.)		
		Comienzo	Final	
OBSERVACIONES ADICIONALES				
(Emplee hojas adicionales si lo requiere)				
NOTIFICADOR				
Nombre _____				
Profesión _____				
Especialidad _____				
Centro de trabajo _____				
Teléfono de contacto _____				
Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas <input type="checkbox"/>				
Fecha _____		Firma _____		

RESPUESTA COMERCIAL	
Autorización n.º 16.517 B.O.C. y T.n.º 37 de 12-05-98	
A franquear en destino	
FACULTAD DE MEDICINA Área de Farmacología Centro de Farmacovigilancia Regional Apartado F.D. Nº 116 33080 - OVIEDO	
REMITENTE	
NOMBRE _____	
DIRECCIÓN _____	
POBLACIÓN _____	

Figura 1.3: Formulario de TA en formato papel

En la actualidad la gran mayoría de centros salud del Principado de Asturias están dotados de herramientas informáticas que ayudan a la consulta diaria. Entre ellas se encuentra el programa informático Oficina Médica Informatizada para Atención Primaria (OMI-AP) de la empresa Stacks, encargado de la gestión de las historias clínicas de los pacientes en atención primaria. En este programa es posible crear un episodio de “Reacción adversa medicamentosa” que indica que se sospecha una RAM con el código A85 del Código Internacional de Atención Primaria versión 2 (CIAP-2). En el momento de crear un episodio A85, el programa le propone al

médico rellenar el formulario de sospecha de RAM (Figura 1.4), que puede aceptar o rechazar. La red hospitalaria del Principado de Asturias funciona en la actualidad con 2 programas informáticos llamados “Selene” y “Millenium”, en ambos es posible la notificación a través de los mismos de forma electrónica. Durante las fechas del estudio, tanto en el ámbito hospitalario, como en las oficinas de farmacia no existía un sistema informatizado unificado para la notificación de sospechas de RAM, por lo que la notificación se realizaba a través de la TA ordinaria que se enviaba por correo al CFVAS.

A día de hoy existe una página web que centraliza el acceso a los formularios de notificación de RAM de las distintas comunidades autónomas: <http://www.notificaram.es>. Esta página está gestionada por la AEMPS (figura 1.5b) y su dirección web aparece en todos los prospectos de los medicamentos. En Asturias, ya es posible notificar a través de la web desde el año 2008 a través de la página web que tenía el propio CFVAS (Figura 1.5a).

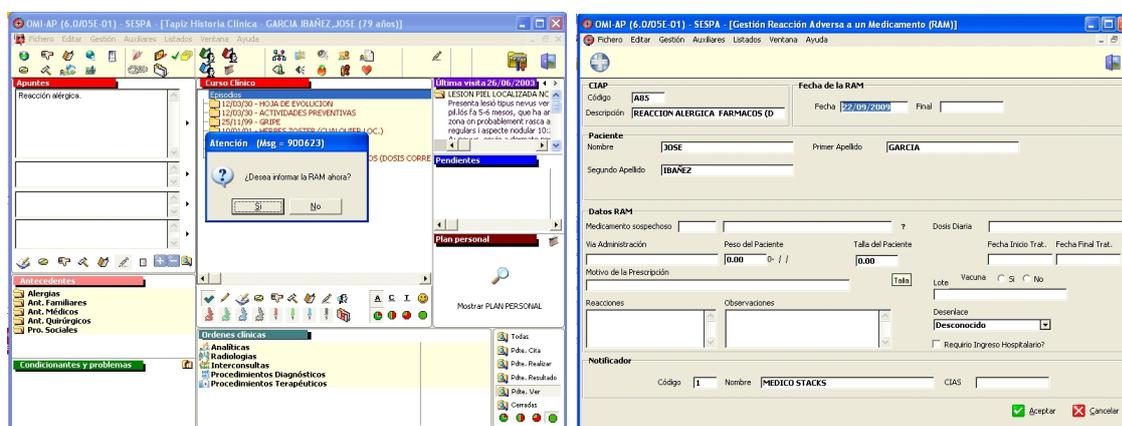


Figura 1.4: Formulario de notificación de RAM a través del programa informático programa OMI-AP



(a) Página web del CFVAS. (Año 2008)

(b) Web <http://notificaram.es> (Año 2015)

Figura 1.5: Capturas de pantalla de diferentes versiones del formulario de notificación online

### 1.1.9. Limitaciones del programa de notificación espontánea

La principal limitación del programa de notificación espontánea es la infranotificación. Se estima que se notifican aproximadamente el 10% de las reacciones adversas que se producen, pero este porcentaje varía en función del área geográfica, la gravedad de la reacción, la novedad del medicamento, las facilidades que se den para notificarlo y la información y motivación de los notificadores (Waller y col., 1999). Ya en 1976 Inman clasificó y describió lo que llamó los “seven deadly sins” (Inman, 1996), una lista de las siete actitudes relacionadas con esta infranotificación (tabla 1.4). Cabe destacar que las principales causas observadas son la ignorancia, la inseguridad y la indiferencia (Varallo y col., 2014).

Tabla 1.4: Los siete pecados mortales según Inman (1976)

complacencia	Creencia de que RAM graves ya están bien documentadas cuando un medicamento es comercializado.
miedo	Miedo a involucrarse en un litigio judicial.
culpa	Sentirse culpable por haber sido responsable del daño observado en el paciente.
ambición	Por querer agrupar y publicar los casos observados u obtener cualquier beneficio financiero.
ignorancia	No conocer el programa de notificación espontánea o creer que solo las notificaciones graves e inesperadas han de ser notificadas.
inseguridad	Creencia de que solo se han de notificar cuando existe la seguridad absoluta de que el daño fue causado por el uso de un determinado fármaco.
indiferencia	Falta de interés, tiempo u otras disculpas.

## 1.2. Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Hay RAM que no pueden estudiarse mediante ensayos clínicos, como los efectos teratógenos. Tampoco se pueden estudiar reacciones adversas de frecuencia baja, como las RAM de tipo B y C.

La epidemiología se ha definido tradicionalmente como el estudio de la distribución y determinantes de la salud y de las enfermedades en las poblaciones humanas. La farmacoepidemiología puede definirse como la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico (Carvajal, 1993). Puede decirse que proviene de la convergencia entre la farmacología clínica, la disciplina que estudia los efectos de los medicamentos en el ser humano, con la epidemiología, la disciplina que estudia la distribución y los determinantes de la enfermedad en las poblaciones.

Surge de la necesidad de encontrar métodos que soslayen la limitación de los estudios experimentales, que se suelen realizar previos a la comercialización de los fármacos, que en la mayoría de ocasiones no son representativos de la población que recibe el fármaco una vez comercializado y que tiene unas condiciones de realización

diferentes a los de la vida real. Así, en los estudios de la fase III del desarrollo de fármacos nos encontraremos con los “cinco demasiados” (tabla 1.5) (Altimiras y col., 2004), que reúne los problemas con los que se encuentran los ensayos clínicos precomercialización.

Tabla 1.5: Los cinco demasiados de la fase III

Demasiado pocos	El número de individuos expuestos a un fármaco en esta fase de investigación clínica suele ser alrededor de 2.000. Para detectar determinados efectos relevantes, pero de baja frecuencia o determinadas diferencias clínicamente importantes pero pequeñas, se necesitan muchos más individuos, con el fin de trabajar con niveles de confianza estadística suficientes.
Demasiado simples	Los pacientes con situaciones médicas complejas y/o que reciben tratamientos complicados son habitualmente excluidos de la investigación en fase III. Pero es muy probable que estos enfermos reciban el fármaco tras su comercialización, sin que se conozcan con precisión sus efectos en ellos.
Demasiados “adultos jóvenes”	En este tipo de ensayos clínicos se excluyen generalmente los muy jóvenes o los muy ancianos, pero posteriormente estos grupos de edad también van a ser candidatos potenciales a recibir el fármaco ya comercializado.
Demasiado estrechos	Las indicaciones en las que la eficacia y seguridad del fármaco es investigada, son estrictamente definidos. Una vez el fármaco está disponible, puede ser usado para otras indicaciones o en otras situaciones, sin que se conozca su perfil beneficio/riesgo en ellas.
Demasiado breves	Los resultados, tanto de eficacia como de seguridad, son valorados en periodos de tiempo relativamente cortos. La eficacia en tratamientos crónicos o los efectos adversos que se producen tras la larga exposición no pueden ser conocidos.

En la actualidad el concepto de farmacoepidemiología se ha ampliado al estudio de la intervención de los propios servicios sanitarios y está basada en la observación sistemática y rigurosa de los hechos que ocurren de forma natural en la población.

La farmacovigilancia no se ha de confundir con la farmacoepidemiología, la primera se dedica a la formulación de hipótesis y su refutación empírica y la segunda está orientada a la acción. Ambas están situadas en distintos niveles. La farmacoepidemiología aplica los principios de la epidemiología al análisis del uso y de los efectos de los medicamentos en las poblaciones. Se aplica tanto a los estudios de uti-

lización de medicamentos como a los estudios de farmacovigilancia y sirve para que los pacientes, los médicos que los atienden, las autoridades sanitarias y la sociedad en general, tengan elementos de juicio sobre el beneficio y los riesgos de utilizar los medicamentos, así como para que tomen las medidas necesarias para optimizar su uso. En el caso de la farmacovigilancia se utiliza para generar una señal o alerta, cuantificar el riesgo y verificar la hipótesis de que el riesgo de la población expuesta al medicamento es mayor que el de la no expuesta.

Las aplicaciones más desarrolladas de la farmacoepidemiología se refieren al estudio de la seguridad o reacciones adversas de los medicamentos una vez comercializados (farmacovigilancia) y a los estudios de utilización de los medicamentos (Flórez, 2013).

### **1.2.1. El análisis de riesgos en farmacovigilancia**

En epidemiología se denomina riesgo a la probabilidad de un acontecimiento (un daño, por ejemplo) tras la exposición a un determinado agente. Sin embargo, en el lenguaje coloquial riesgo tiene además otra dimensión: la magnitud del daño (su gravedad y duración), de tal manera que solemos aceptar que el riesgo aumenta no solo cuando aumenta su probabilidad, sino también cuando aumenta su magnitud. Durante este estudio se entenderá como riesgo este sentido amplio, aún reconociendo que el componente científicamente más relevante es su probabilidad.

### **1.2.2. Bases del razonamiento epidemiológico en la farmacovigilancia**

Cuando uno comienza a estudiar cualquier suceso que aparece en la naturaleza, intenta buscar una simplificación del mismo para poder explicarlo. Este modelo determinista no es posible en la mayoría de ocasiones, ya que generalmente ese suceso depende de multitud de variables que no se pueden tener en cuenta. Las respuestas del todo o nada no son posibles, por lo que es necesario recurrir a la probabilística para intentar solucionar este problema. En la farmacovigilancia se pretende conocer si en presencia de un medicamento aumenta la frecuencia de aparición de una enfermedad (o acontecimiento) con respecto a una situación en el que no lo esté (Abajo, 2010). Esto permitirá saber si un medicamento actúa como un factor de riesgo de la aparición de una RAM.

En la tabla 1.6 se resumen los diferentes métodos que se suelen utilizar, junto con sus ventajas y desventajas (Edwards y col., 2000), que se comentarán más adelante en el texto.

#### **Medidas de frecuencia**

Un valor poco informador pero necesario para la interpretar correctamente la información que aportan las medidas más completas es el número, que indica el total de personas, casos, circunstancias, etc. que cumple la característica que se describe. Es la frecuencia absoluta.

La cantidad de reacciones adversas puede expresarse como un número, una proporción, una razón o una tasa. Son los estudios descriptivos en los que se suele

Tabla 1.6: Ventajas e inconvenientes de métodos que demuestran asociaciones en farmacovigilancia. *Fuente: (Edwards y col., 2000)*

Método	Ventajas	Inconvenientes
Notificaciones anecdóticas	Sencillas, baratas	Depende de vigilancia y astucia individuales; solo detecta RAM frecuentes
Notificaciones voluntarias organizadas*	Sencillas	Infranotificación; sesgos de notificación
Monitorización de eventos intensiva	Organización fácil	Población seleccionada y estudiada durante un corto periodo de tiempo
Estudios de cohorte	Pueden ser prospectivos; buenos para detectar efectos concretos	Necesitan muchos individuos; muy caros
Estudios casos-control	Excelentes para la validación y asesoramiento	No detectan reacciones nuevas; caros
Estudios casos-cohorte	Buenos para estudiar efectos raros con alta potencia	Los mismos que los estudios de cohortes; cálculos complejos
Estadísticas poblacionales	Se pueden estudiar muchos individuos	Difíciles de coordinar; la calidad de la información puede ser baja; demasiado burdos
Enlaces a registros	Muy buenos si están completos	Requieren mucho tiempo; caros; retrospectivos; depende de la exactitud de los datos
Meta-análisis	Utiliza datos ya conocidos	Se pueden necesitar datos no publicados; heterogeneidad de los estudios

\*Incluyendo sistemas informáticos, por ejemplo el sistema de monitorización de la OMS, el sistema de notificación espontánea.

expresar el riesgo con los los conceptos de incidencia y prevalencia. La incidencia o tasa de incidencias hace referencia a los nuevos casos, o sea a los individuos que pasan de ser sanos a enfermos. Esta se expresa por unidad de tiempo, pero hay RAM cuya incidencia no es constante y varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se observe la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa. La prevalencia se refiere a los casos presentes, es decir, al número de individuos enfermos que hay en un determinado momento. Se obtiene dividiendo el número de pacientes que presentan dicha RAM por el número de personas expuestas al fármaco. La prevalencia es una medida de escaso valor para la investigación de las causas de las enfermedades, en cambio tiene gran importancia para la planificación sanitaria (Abajo, 2010).

Podríamos decir que la incidencia habla de la *velocidad* de aparición de una enfermedad, mientras que la prevalencia indica el *depósito* de enfermedad que existe en una población determinada en un momento dado.

Dentro de la incidencia podemos hablar de tasas de incidencia o densidad de incidencia y la incidencia acumulada o incidencia proporcional. La tasa de incidencia, no todos los individuos en riesgo son seguidos durante el mismo periodo de tiempo. La incidencia acumulada se calcula utilizando un periodo de tiempo durante el cual consideramos que todos los individuos de la población están a riesgo de la enfermedad (fórmula 1.1).

$$IA = \frac{\text{número de nuevos casos}}{\text{número de individuos a riesgo al inicio del periodo}} \quad (1.1)$$

Es la proporción de sujetos que desarrollan la enfermedad en un periodo de tiempo del total de población que está a riesgo al inicio del periodo. Mide el riesgo promedio de padecer una enfermedad o acontecimiento. Para poder calcularla no puede haber pérdidas en el seguimiento, se siguen todos los sujetos durante todo el periodo y no permite inferir fuera del periodo de estudio.

En los estudios analíticos se compara el número de pacientes que presentan o no reacciones adversas en dos grupos, uno expuesto y otro no expuesto al medicamento y se crea una tabla de contingencia. (tabla 1.7)

Tabla 1.7: Tabla de contingencia 2x2 para el cálculo estadístico

	Casos (con RAM)	Controles (sin RAM)
Expuestos al fármaco	a	b
No expuestos al fármaco	c	d

El riesgo o riesgo absoluto (R) de la población expuesta es el cociente entre los casos con reacción adversa y los casos expuestos al medicamento:

$$R = \frac{a}{a+b} \quad (1.2)$$

El riesgo atribuible (RA) o exceso de riesgo es la diferencia entre riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta al medicamento:

$$RA = \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \quad (1.3)$$

El riesgo relativo (RR) es el cociente entre el riesgo de la población expuesta y el riesgo de la población no expuesta:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \quad (1.4)$$

$$DI_{(t_0, t_1)} = \frac{\text{número de eventos nuevos}}{\sum_{i=1}^N \Delta t_i} \quad (1.5)$$

La ventaja u odds (O) es la proporción de las personas que presentan la reacción adversa respecto a las que no la tienen:

$$O = \frac{a}{b} \quad (1.6)$$

El OR es el cociente de las ventajas de las personas expuestas y las no expuestas:

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} \quad (1.7)$$

### Medidas de asociación

En general, uno de los intereses de las medidas de frecuencia es poder comparárlas. Para ello se utilizan dos medidas de frecuencia: el número de expuestos y los no expuestos. Con estos valores se pueden realizar operaciones para obtener medidas de asociación que nos permitan interpretar esa asociación. Tendremos así por un lado el *riesgo atribuible*, que utiliza una escala aditiva, y por otro un grupo de operaciones que utilizan una escala multiplicativa, que son el *Riesgo relativo (RR)*, la *razón de tasas* y el *OR* (ver fórmulas en página 42) (Abajo, 2010).

### Evaluación de causalidad en Farmacovigilancia

El diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una RAM no dispone de pruebas específicas; por ello, en general, suele realizarse por exclusión y no pasa del carácter de sospecha. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro. Esta información, por diversas razones sólo está disponible en un número muy limitado de casos.

Con la finalidad de analizar la fuerza de relación causal entre el medicamento sospechoso y la RAM, y a la vez conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes algoritmos. Hay publicados hasta 20 diferentes, aunque cada país utiliza uno solo. Estos se han incorporado a la base datos de Uppsala.

Para realizar la imputabilidad en el SEFV-H se utilizan cinco criterios (tabla 1.2 en la página 8).

### 1.2.3. Vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos

Una vez se ha cumplido la fase de investigación clínica precomercialización, las RAM poco frecuentes, pero clínicamente importantes, no habrán podido ser detectadas, si no es por azar, entre otras razones por cuestión de números. Como se ha comentado anteriormente, el número de pacientes expuestos a un fármaco en la fase de estudios clínicos precomercialización puede oscilar entre 2.000 y 5.000. Por otra parte, para detectar con un nivel de confianza del 95 % una RAM que se produzca con una frecuencia de 1/10.000, necesitaríamos estudiar al menos 30.000 individuos expuestos.

Para alcanzar estos objetivos, los sistemas de vigilancia postcomercialización han desarrollado distintas estrategias y metodologías, de las cuales ninguna es suficientemente completa, pero entre las que existe cierto grado de complementariedad. De hecho, el método paradigmático es el ensayo clínico controlado, pero pocas veces es factible.

Los métodos de farmacovigilancia están orientados a resolver dos tipos de cuestiones distintas, pero complementarias. Por un lado se busca detectar de forma rápida las RAM no detectadas en la experimentación precomercialización. Por otra parte, son necesarios métodos que sean capaces de confirmar la relación causal de una RAM, así como de su probabilidad de aparición.

La comunicación presenta intrínsecamente ciertas limitaciones que tienen que ver con la homogeneidad de criterios en la obtención de la información (Aguirre y col., 2004).

### **1.3. Métodos de investigación en farmacoepidemiología**

Los estudios epidemiológicos con grupo de control o referencia pueden ser de dos tipos: experimentales u observacionales.

#### **1.3.1. Estudios experimentales**

En un estudio experimental, los sujetos participantes son seleccionados a partir de una población y distribuidos al azar en tantos grupos como el protocolo prevea; generalmente se forman dos grupos: el tratado con el fármaco estudiado y otro, de control, que recibe el tratamiento habitual o, si no lo hay, el placebo. La asignación al azar propia del ensayo clínico permite que, si el número de participantes es suficiente, las variables pronóstico relevantes se distribuyan en la misma proporción en los dos o más grupos que van a ser comparados. Se considera que el ensayo clínico es el patrón oro de los métodos epidemiológicos usados para establecer relaciones de causalidad. (Laporte, 2001)

#### **1.3.2. Estudios observacionales**

##### **Revisión de historias clínicas**

Consiste en la revisión exhaustiva de la información contenida en la historia clínica de los pacientes por personal entrenado con el fin de detectar sucesos susceptibles de ser RAM. Esta información se recoge habitualmente de forma prospectiva y se complementa mediante entrevistas al personal sanitario implicado y a los propios pacientes.

La revisión prospectiva de historias clínicas es el único método que permite obtener información válida sobre la frecuencia de RAM en un determinado ámbito (Heinrich, 2001). Esta revisión se puede realizar sobre una muestra aleatoria de historias de un tamaño suficientes para obtener estimaciones precisas.

Este método permite detectar todo tipo de reacciones, pero tiene el inconveniente de que precisa mucho tiempo y se necesita disponer de recursos humanos importantes, por lo que resulta demasiado costoso para ser realizado de forma rutinaria. Otros inconvenientes son que está sujeto a la formación de los revisores y que en muchos casos los problemas debidos a errores médicos pueden no estar documentados en la historia clínica y, consecuentemente, no detectarse.

Una técnica alternativa, que puede resultar más eficiente, consiste en efectuar un cribado previo de las historias clínicas.

Otro método utilizado para detectar RAM consiste en la revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes con diagnósticos al alta de efectos adversos por medicamentos. Este método presenta las limitaciones propias de que adolecen los

estudios retrospectivos, especialmente en este caso la incompleta documentación de las RAM en las historias impide caracterizar ciertos aspectos de los mismos. (Abajo, 2010)

### **Estudios de cohorte**

Un estudio de cohorte es un estudio observacional cuyo objetivo principal es seguir el curso natural de una enfermedad o determinar las consecuencias de una intervención médica en un determinado grupo de pacientes a lo largo del tiempo (Laporte y col., 1993b).

Los pacientes se seleccionan en dos grupos en función de que reciban (expuestos) o no el medicamento objeto de estudio (no expuestos). Cada uno de estos grupos, diferentes entre sí por su exposición, se denomina cohorte. Tras identificar estos dos grupos, el investigador supervisa el estado de salud a intervalos regulares durante un periodo de tiempo y mide y compara la frecuencia de las enfermedades de interés en uno y otro grupo. Estos estudios pueden ser prospectivos o retrospectivos en función del momento en el que intervenga el investigador en relación con la aparición del acontecimiento de interés. En los retrospectivos se suelen utilizar registros en papel o informáticos, mientras que en los prospectivos es habitual utilizar la entrevista personal como fuente principal de información.

Los estudios de cohorte se pueden clasificar también en función de que utilicen poblaciones fijas o poblaciones dinámicas. En el primer caso se habla de estudio de cohorte cerrado y consiste en dos grupos de individuos paralelos, uno de expuestos y otro de no-expuestos, que son seguidos desde un punto definido de comienzo hasta un punto definido final; la composición de las dos cohortes no varía y el tiempo de seguimiento es el mismo para toda la población observada, salvo muerte, abandono, o desarrollo del acontecimiento de interés. Su medida de frecuencia característica es la incidencia acumulada. En un estudio de cohorte abierto, en cambio, la composición del grupo puede variar con el tiempo, cada persona contribuye con un periodo de observación propio, el cual puede ser muy diferente de unas personas a otras; se permite que los pacientes puedan entrar o salir de la cohorte, de hecho se permite que una misma persona pueda estar ora en la cohorte de expuestos, ora en la cohorte de no expuestos, de tal modo que puede contribuir tiempo-persona a los denominadores de las medidas de incidencia de los dos grupos. Su medida de frecuencia es la tasa de incidencia.

Los estudios de cohorte permiten estudiar más de un acontecimiento clínico, lo cual puede ser una ventaja. Sin embargo, el trabajo de campo que precisan es costoso y son poco eficientes para investigar acontecimientos infrecuentes, salvo que se utilicen bases de datos automatizadas como fuente de información. Tampoco suelen ser apropiados para investigar aquellos acontecimientos que aparecen tras períodos de exposición o de inducción muy prolongados. Un problema metodológico importante, especialmente en los estudios de cohorte cerrados, son las pérdidas de los pacientes a lo largo del seguimiento. Naturalmente, cuanto más largo sea el periodo de observación más frecuentes serán las pérdidas. Este diseño será el recomendable para el estudio de acontecimientos relativamente frecuentes que aparezcan tras una exposición corta al medicamento o también en el caso de que la prevalencia de uso del medicamento sea baja (porque, en este caso, la alternativa que es el estudio de

casos y controles, sería muy poco eficiente). No obstante, el uso de bases de datos como fuente de información ha ampliado notablemente sus posibilidades.

Los estudios de cohorte permiten estimar de forma directa tanto medidas de asociación como de frecuencia. También es posible estimar el riesgo atribuible, medida que tiene gran interés desde el punto de vista de la salud pública. En el análisis estadístico se deben adoptar técnicas que tengan en cuenta la variable tiempo y el ajuste por factores de confusión, como la regresión de Poisson o la regresión de Cox. En ocasiones puede resultar más eficiente realizar un análisis de casos y controles anidado en la cohorte.

### **Estudios de casos y controles**

Se trata de uno de los métodos epidemiológicos más utilizados para detectar reacciones adversas por medicamentos después de su comercialización. En el estudio de casos y controles se comparan dos grupos de individuos, unos afectados por una determinada enfermedad (casos) y otros libres de ésta (controles). En ambos grupos se estudia la frecuencia de exposición al factor de riesgo, y se establece una comparación.

Si los casos y los controles tienen la misma distribución de la exposición al factor en estudio, se puede inferir que éste no afecta la enfermedad. Si la proporción de expuestos al factor de riesgo es mayor entre los casos que entre los controles se puede inferir que existe una asociación entre exposición y enfermedad.

La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos. El método de obtención de la información sobre la exposición, posibles factores de confusión y modificadores de efecto, deberá ser en todo igual, tanto en los casos como en los controles, para evitar sesgos de información.

Para determinar si existe una relación causal en la asociación observada se debe considerar su significación estadística, la magnitud de la asociación, a partir de los valores del OR, la consistencia interna del estudio, el grado de concordancia con los resultados de otros estudios y la plausibilidad biológica de los efectos observados (Laporte y col., 1993b).

## **1.4. La base de datos FEDRA**

La base de datos FEDRA es la base de datos del SEFV-H. Tiene una estructura centralizada e integrada con las restantes bases de datos de medicamentos del MSSSI. Permite la realización de consultas y la incorporación de nuevas reacciones adversas, de forma on-line desde cada uno de los CFVA del SEFV-H.

La primera versión de FEDRA salió a la luz a finales de 1991, fue revisada y sustituida por la versión 2.0 el 1 de agosto de 2007. Los datos de la versión 1.0 fueron migrados a la versión 2.0, que añadió nuevos campos que mejoraron la información recogida de las notificaciones. El proceso de migración adaptó los datos a la nueva versión de una manera transparente, aunque también fue necesario revisar algún caso (Madurga y col., 2010).

Actualmente FEDRA 2.0 cumple con los requerimientos de la Unión Europea en materia de farmacovigilancia que se plasman en el R.D 577/2013. Además se diseñó para adaptarla a la base de datos europea EudraVigilance que lleva en funcionamiento desde 2001. Las notificaciones recibidas en cada CFVA se pueden cargar desde Internet a través de una conexión encriptada directamente en FEDRA (figura 1.6). La carga se realiza exclusivamente por personal autorizado en cada CFVA.



Figura 1.6: Captura de pantalla de la página de acceso a la base de datos FEDRA 2.0

Las notificaciones de esta base de datos se migran periódicamente a Eudravigilance, la base de datos de la EMA, y Vigibase, la base de datos del UMC, dependiente de la OMS (Manso, 2010).

#### 1.4.1. Codificación de las RAM en FEDRA

Al final de los años 90, la Conferencia Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de uso Humano (ICH), acometió el desarrollo de MedDRA® - una terminología médica normalizada, rica en vocablos altamente específicos - con el fin de facilitar el intercambio de información regulatoria relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional. MedDRA® es una potente herramienta desarrollada por la ICH, y está disponible para su uso en el registro, documentación o seguimiento del perfil de seguridad de cualquier producto médico, tanto antes como después de que haya sido autorizada su venta. El ámbito de utilización de MedDRA® cubre tanto productos farmacéuticos, como biológicos, vacunas o combinaciones de fármacos con dispositivos médicos. Su uso creciente por las autoridades reguladoras, industrias farmacéuticas, organizaciones de investigación por contrato y profesionales de la salud, está contribuyendo a una mejor protección de la salud de los pacientes en todo el mundo.

MedDRA® recoge más de 90.000 términos referidos a enfermedades, diagnósticos y reacciones adversas, signos y síntomas, pruebas de laboratorio y su resultado cualitativo, procedimientos médicos y quirúrgicos e historia clínica, social y familiar;

no incluye nombres de fármacos ni resultados cuantitativos de pruebas. Los términos de MedDRA® están agrupados jerárquicamente en 5 niveles, en la base estarían los Término del nivel más bajo o *Lowest Level Term* (LLT), le siguen los términos preferentes o *Preferred Terms* (PT), los términos del nivel alto o *High Level Terms* (HLT), los términos agrupados del nivel alto o *High Level Group Terms* (HLGT) y por último las clases de órgano y sistema o *System Organ Classes* (SOC) (ver figura 1.7) (ICH, 2012).

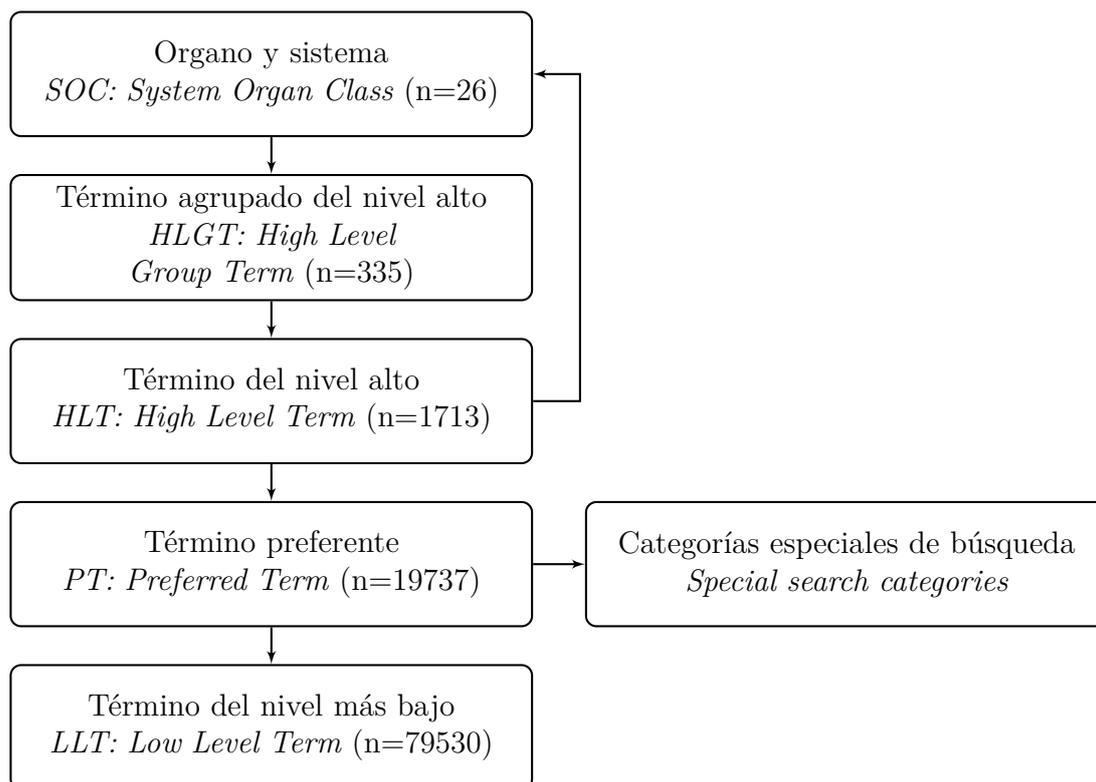


Figura 1.7: Sistema de clasificación de MedDRA® por niveles. El número de términos se corresponde con la versión 15.1.

Los LLT son sinónimos de su PT superior. Pueden ser variantes coloquiales o formas específicas. Las variantes léxicas no se encuentran en los LLT. En el órgano y sistema de *infecciones* el LLT contiene los nombres de los organismos causantes. Los PT expresan un único término médico. Los HLT son términos agrupadores que representan entidades clínicas similares médicamente a los PT que engloban. Los HLGT agrupan términos similares del grupo de los HLT. Las SOC representan varias entidades médicas del grupo HLGT. Las SOC son casi equivalentes a la clasificación de *Órganos y Sistemas* utilizada en la versión 1.0 de FEDRA.

Gracias a esta estructura, es posible realizar consultas en FEDRA por diferentes niveles de términos. Además, la ICH ofrece las consultas MedDRA normalizadas o *Standardised MedDRA Queries* (SMQ), son grupos de términos MedDRA®, habitualmente en el nivel del Término preferente (PT) que se relacionan con una enfermedad definida o un área de interés. Las SMQ están destinadas a ayudar en la identificación y recuperación de notificaciones de toxicidad de casos individuales

potencialmente relacionados. Los términos incluidos pueden relacionarse con signos, síntomas, diagnósticos, síndromes, datos obtenidos en la exploración física, datos analíticos y de otras pruebas fisiológicas, etc. Los únicos términos LLT representados en una SMQ son aquellos que están enlazados con un término PT utilizado en la SMQ; todos los demás están excluidos (ICH, 2012). En la actualidad existen unas 100 SMQ distintas, que se van aumentando según la necesidad de nuevas consultas (ICH, 2015). A continuación se lista una pequeña muestra de las mismas:

- Reacción anafiláctica
- Alteraciones cerebrovasculares
- Convulsiones
- Depresión y suicidio/Autolesiones
- Hipersensibilidad
- Cardiopatía isquémica
- Falta de eficacia/efecto
- Reacciones cutaneas graves

## 1.5. Generación de una señal en farmacovigilancia

Una señal tiene diferentes definiciones, pero se centran en que es la “información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada.”

Así, en el informe del Working Group VIII de CIOMS, se define una *señal* como “la información que surge de una o varias fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora”, o la de la vigente en la Unión Europea que se define en el RD 577/2013 como “Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación”.

La OMS la define como la “información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente. Por lo general, es necesario tener más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información. Una señal es una hipótesis junto con datos y argumentos, y es importante tener en cuenta que una señal no solo es algo incierto, sino también de naturaleza preliminar.”

Así, una señal surge de la acumulación, en número mayor a lo esperado, de notificaciones espontáneas sobre algún medicamento o problema concreto, y también de la aparición de fenómenos nuevos o graves.

En España, el principal sistema de recogida de información sobre RAM es el “Sistema de Notificación Espontánea” (Capellà y col., 1993), basado en el programa de TA, que se considera como el método más eficiente en la generación de señales (Egberts, 2007). Las sospechas de RAM son notificadas por los profesionales sanitarios y la industria farmacéutica a los CFVA (Madurga y col., 1998), que codifican, evalúan y registran estas sospechas de RAM. Éste se basa en una estructura jerárquica en la que el centro colaborador de la OMS es el centro principal, del cual depende el centro coordinador del SEFV-H, del que dependen los centros autonómicos de farmacovigilancia de cada una de las comunidades autónomas españolas.

Una RAM se define como “Cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento.”(RD 577/2013)

Se estima que la incidencia de RAM graves en hospitales es de un 6,7 %, mientras que de enlace fatal se sitúa en 0,3 % (Lazarou y col., 1998), y que cada facultativo de atención primaria observa, al menos, 2,6 reacciones adversas graves cada año (Lacoste-Roussillon y col., 2001). Es importante tener en cuenta que la mayoría de estas reacciones son evitables, que éstas afectan a todo el mundo y en algunas ocasiones los costos asociados a estas RAM son mayores que el coste de los medicamentos. Igualmente, hay que saber que no hay medicamentos exentos de riesgo y una evaluación atenta de los riesgos y beneficios de los medicamentos promueve la seguridad del paciente (Miguel y col., 2012).

## 1.6. Big data y farmacovigilancia

Desde que se acuñó el término “Big Data” para designar sistemas de contención de grandes volúmenes de datos, éste ha focalizado la atención de buena parte de los especialistas en tecnologías de la información y la comunicación del mundo entero. El abaratamiento de las unidades de almacenamiento y la interconexión de los ordenadores a través de Internet, ha hecho que la recolección de esta información haya sido posible.

En 2001 el analista Doug Laney, basándose en el crecimiento de la cantidad de datos que existía, enumeró lo que se conocería con las tres “V” del big data: volumen, velocidad y variedad. El volumen es la ingente cantidad de información que se posee en la actualidad y la que se prevé para los próximos años. También la variedad de los datos que contiene esta información es una de sus grandes riquezas y, como no, la velocidad de acceso a esos datos.

En farmacovigilancia y en general en el ámbito de la salud, no ha sido diferente. Se estima que el 90 % de la información que existe en la actualidad se ha recogido en los últimos años. Estos datos no solo están allí, sino que pueden ser accedidos con facilidad por parte de investigadores. Los ordenadores son cada vez más rápidos y la cantidad de transistores que tienen los mismos se duplica cada dos años siguiendo la famosa ley de Moore de 1965. (Moore, 1998)

Esta revolución en la información tiene el potencial de transformar la forma en la que se desarrollarán los nuevos medicamentos y se realicen los estudios sobre

ellos. Toda esta información puede ayudar a las autoridades en la vigilancia tras la comercialización de un medicamento. Ryan Abbott describe así su idea de la nueva era de la información: “Cuando la FDA autorizó la simvastatina en el año 1991, se basó en los ensayos clínicos realizados previos a su comercialización, que incluían a 2.423 pacientes. En EEUU se estima que en el año 2011 hubo 100 millones de recetas de este medicamento. Imagínense el impacto de poder analizar datos de cada uno de los pacientes para conocer si la simvastatina es segura o no.” (Abbott, 2013)

El estudio de esta cantidad de datos abarca una multitud de métodos que se engloban en lo que se llama *minería de datos*, que es un campo de las ciencias de la computación que intenta describir patrones en grandes volúmenes de conjuntos de datos (Kohonen, 1980). La *minería de datos* intenta extraer información útil de toda la información que existe y hacerla comprensible para el investigador. Se intentan crear patrones interesantes que no se conocieran con antelación.

El uso de la *minería de datos* abarca muchos campos y se puede utilizar en ámbitos como la economía, los negocios, en ciencia e ingeniería, genética y muchos otros. Su base es la estadística y la informática, de la que se nutre con métodos como el análisis de la varianza, la regresión, la prueba de chi-cuadrado, los análisis factoriales, el análisis discriminante, la inteligencia artificial, los algoritmos genéticos, las redes neuronales..., que se aplican en los llamados algoritmos de minería de datos o *Data Mining Algorithms* (DMA).

En farmacovigilancia podemos dar como ejemplo del uso de la *minería de datos* a las redes neuronales bayesianas o *Bayesian Confidence Propagation Neural Network* (BCPNN), que han demostrado la capacidad de generar señales a partir de los datos que se encuentran en la base de datos de la OMS (Lindquist y col., 2000; Bate y col., 2002).

Dentro de la *minería de datos* nos encontramos con el caso de la *minería de grafos*, que intenta encontrar patrones en una representación realizada con grafos.

### 1.6.1. Análisis de redes y la *minería de grafos*

La representación de datos a través de grafos es, a pesar de su uso tan reciente, un método del que su primera utilización se remonta al siglo XVII, cuando Leonhard Euler publicó un problema titulado *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis* (La solución de un problema relativo a la geometría de la posición). La herramienta de estudio que se utiliza es el grafo, del griego *rafo* que se podría traducir como grabar o escribir. Para las ciencias de la computación y la matemática, un grafo es una representación gráfica de diversos puntos que se conocen como nodos o vértices, los cuales se encuentran unidos a través de líneas que reciben el nombre de aristas. Al analizar los grafos, los expertos logran conocer cómo se desarrollan las relaciones recíprocas entre aquellas unidades que mantienen algún tipo de interacción. Matemáticamente se definen como: “Una estructura abstracta usada para modelar una relación A sobre un conjunto N de entidades”.

El ámbito de utilización de los grafos va desde el análisis de redes sociales, su uso en técnicas avanzadas de genética y muchos más. En la figura 1.8 se puede observar un ejemplo de grafo, en el que se muestran las relaciones que existen entre fármacos y reacciones. Cada cuadrado rojo representa un fármaco diferente y cada

círculo verde una reacción determinada. Las aristas unen un fármaco y una reacción cuando existe una relación entre ambos.

Los grafos son abstracciones sencillas, potentes y elegantes que tienen una amplia aplicabilidad en ciencias de la computación y muchos otros campos. Cualquier dominio que pueda ser modelado como una colección de nodos vinculados entre sí, se puede representar mediante un grafo, como es el caso de la relación entre fármacos y reacciones o el estudio de patrones sociales en toxicovigilancia (Chary y col., 2013).

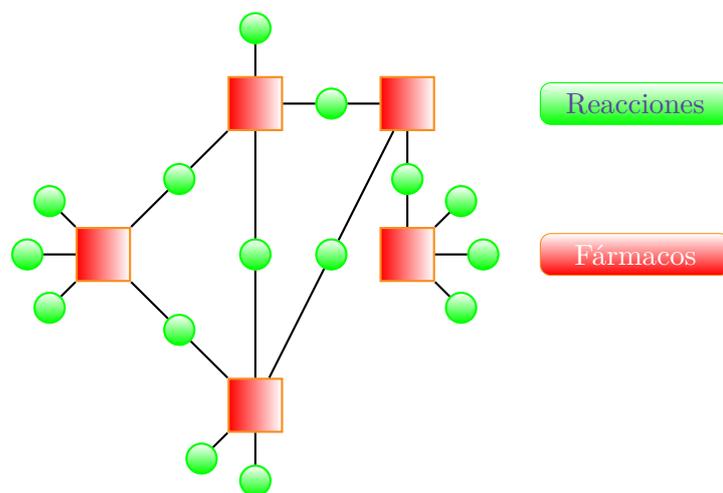


Figura 1.8: Ejemplo de grafo fármaco-reacción

Los grafos pueden clasificarse de diversas maneras según sus características. Los grafos simples son aquellos que surgen cuando una única arista logra unir dos vértices. Los grafos complejos presentan más de una arista en unión con los vértices.

Un grafo se considera conexo si dispone de dos vértices conectados a través de un camino. Eso quiere decir que para poder llegar de un vértice a otro existe un camino que permite llegar de uno a otro. Un grafo fuertemente conexo se diría que es uno en el que existen, como mínimo, dos caminos diferentes entre dos vértices.

Un grafo simple, además, puede ser *completo* si las aristas están en condiciones de unir todos los pares de vértices, mientras que un grafo es bipartito si sus vértices surgen de la unión de un par de conjuntos de vértices y si se cumple una serie de condiciones.

La relación de fármacos y las reacciones se puede representar como un grafo bipartito.

La representación de grafos puede ser en ocasiones bastante complicada. En el caso especial de los grafos bipartitos, se suele intentar reducir el número de vértices eliminando uno de los grupos de vértices y estableciendo una relación entre los vértices de un solo grupo. Los vértices de un grafo bipartito se pueden dividir en dos grupos X e Y y solo se permiten uniones entre vértices que sean del grupo opuesto. Para poder mostrar la relación que existe entre los elementos de uno de los grupos, se suele comprimir la representación en una proyección unimodal, o sea, que solo se representan los vértices de un solo grupo. Existen diferentes métodos para determinar el peso de las aristas que unen los vértices de una proyección. Estos tienen importancia para la interpretación y evaluación de los datos.

- Pesado simple (*simple weighting*): El peso que se le otorga a la arista es el número de veces que se repite la asociación. Este método suele ser útil para el estudio de redes sociales o la gastronomía molecular.
- Pesado hiperbólico (*hyperbolic weighting*): En ocasiones el pesado simple no llega a ser clarificante, por ejemplo, en redes de colaboración científica, dos autores de una publicación científica se conocerán más si son los únicos autores de esa publicación, que si forman parte de un grupo muy grande de autores de una publicación. Se tiende a utilizar asociando un factor de corrección que disminuye el peso cuando en éstos las uniones son muy populares.
- Pesado basado en la asignación de los recursos (*Weighting based on resource allocation*): En los casos anteriores, el peso es simétrico, eso quiere decir que no existe diferencia entre la relación que hay entre el vértice a y el vértice b, que entre el b y el a. Además, vértices que solo reciben un vértice, desaparecen con la proyección sin tenerlos en cuenta. Eso puede implicar que se pierda información. Para solucionar este problema Zhou y col. (2007) propusieron un método para que se tuvieran en cuenta todos los vértices y sus relaciones.

Un ejemplo de proyección, al igual que los pasos de como se realiza el cálculo, se pueden observar en la figura 3.10, en la página 46 de la sección de material y métodos.



## 2

# Justificación y objetivos

La autorización de un nuevo medicamento supone un momento clave en la trayectoria del mismo, tras haber pasado por multitud de estudios y ensayos clínicos, éste se comienza a administrar en el entorno real. Ya no es una sustancia administrada a un grupo limitado de individuos, altamente controlados y bajo unas medidas estrictas de vigilancia. Se podría decir que pasa a tener su “mayoría de edad”, pero ésta no supone que se conozca todo sobre el mismo. Es el momento en el que se darán las condiciones reales de utilización, con toda la variabilidad que pueda presentar cada una de las personas que lo van a tomar. Es entonces cuando es fundamental tener un sistema que se encargue de recoger la máxima información posible de las RAM, tanto si son conocidas como si se trata de reacciones desconocidas.

El SEFV-H es el encargado de recibir notificaciones de sospecha de RAM en nuestro país por parte de profesionales sanitarios y ciudadanos. Es una estructura descentralizada, apoyada por los centros de farmacovigilancia autonómicos y coordinada desde el centro coordinador.

La notificación espontánea es la vía que con más frecuencia se utiliza para notificar y se considera el principal sistema de recogida de información sobre reacciones adversas asociadas a medicamentos.

Está basada en sospechas sólidas, emitidas por profesionales sanitarios y la industria farmacéutica, de la relación causa-efecto entre uno o varios fármacos y uno o varios síntomas que constituyen la supuesta reacción adversa. Los centros de farmacovigilancia codifican, evalúan y registran estas sospechas de reacciones adversas en FEDRA, la base de datos del SEFV-H.

A pesar de tratarse de una obligación del sanitario, la tasa de notificación es muy baja por diferentes causas.

Se sabe que en los últimos años el número de notificaciones que se reciben en los CFVA ha ido en aumento progresivamente (Madurga y col., 2010), aunque se desconoce si ésto supone también un aumento de las notificaciones relevantes.

El uso de aplicaciones informáticas se ha ido extendiendo en el entorno profesional sanitario, facilitando en muchos casos la gestión de datos sobre pacientes, sus tratamientos y enfermedades.

En los últimos años se ha ido implantando en los centros de salud del Principado de Asturias, en atención primaria, un programa informático para la gestión de la historia clínica. Con este hecho se le ha facilitado al sanitario el acceso a los formu-

larios de TA y, por consiguiente, el acceso a la posibilidad de notificar una RAM sospechosa de forma más directa. El CFVAS es el encargado de recoger las notificaciones provenientes de la industria farmacéutica y de los profesionales sanitarios que se hayan producido en Asturias. De ellas recibe tanto notificaciones por correo ordinario, a través de tarjeta amarilla, de formulario impreso a través de OMI-AP y a través del formulario web.

Por todo ello, nos planteamos la conveniencia de analizar las notificaciones recibidas a lo largo de la existencia del Centro de Farmacovigilancia del Principado de Asturias, para conocer sus características y así poder intervenir en sus carencias y mejorar el sistema de notificación.

En la sociedad actual existe una explosión de información almacenada en sistemas informáticos. Este aumento también se observa desde el punto de vista de la farmacovigilancia. Cada vez se conoce más información sobre relaciones entre los fármacos y sus reacciones. En ocasiones este aumento de información puede hacer que sea difícil manejarla. Para intentar facilitar el manejo de esta información y poder aprovecharla, existen técnicas que intentan sintetizarla y facilitar así su comprensión, como la representación de relaciones entre elementos basadas en la generación de grafos. Éstos buscan ayudar a encontrar similitudes entre los diferentes miembros de un conjunto y con ello poder llegar a conclusiones que puedan agrupar a estos miembros en diferentes comunidades.

El objetivo principal de este estudio se enumera a continuación:

- Analizar diferentes variables de las notificaciones recibidas en el CFVAS durante los años 1998 y 2012, y definir su distribución y frecuencia para determinar su similitud con datos de otros CFVA.
- Determinar la relevancia de las notificaciones recibidas en el CFVA comparándolas con diferentes variables de entorno.
- Comparar las reacciones a fármacos recibidas a través de las notificaciones de sospechas de RAM con las reacciones que se conocen de los fármacos a través de las fichas técnicas (FT) de los mismos.
- Estudiar la representación gráfica de las relaciones entre fármacos y reacciones con la generación de grafos y valorar su utilidad en el estudio del perfil de seguridad de los medicamentos a partir de diferentes grupos y subgrupos de fármacos.

# 3

## Material y Métodos

### 3.1. Bases de datos

La recogida de datos se realizó a través de una consulta a la base de datos FEDRA del SEFV-H. Se amplió la información de la misma a través de otras fuentes de información que se enumeran a continuación:

- Base de datos de elaboración propia del CFVAS con información sobre las notificaciones recibidas, para nuestro caso, aporta datos extra que no aparecen en FEDRA sobre el formato de la notificación (si se trata de una notificación electrónica o en formato papel).
- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) accesible a través de la página web de la AEMPS, con información, entre otros, de la fecha de autorización de los medicamentos notificados y acceso a todas las FT de los medicamentos.
- NOMENCLÁTOR-INTEGRA, Base de datos del MSSSI, que aporta información sobre la composición de los medicamentos, si se trata de medicamentos genéricos y el código Sistema de clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC) según la OMS.
- módulo “Bot” de la Base de Datos del Conocimiento Sanitario (BOT), realizada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Esta contiene información amplia de fármacos comercializados en España entre las que se incluyen las reacciones adversas que provocan. Está basado en documentación oficial e imparcial, por lo que tiene una gran similitud con los datos de las FT de los medicamentos (Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2015).
- Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), que aporta información de la población en el Principado de Asturias durante el periodo de estudio.
- Datos de facturación de la Consejería de Salud del Principado de Asturias, para el estudio del número de recetas emitidas de los subgrupos farmacéuticos mencionados en las notificaciones.

## 3.2. Criterios de consulta de FEDRA

La base de datos de FEDRA recoge todos los datos de sospechas de reacciones adversas notificadas al SEFV-H que suceden en el territorio español. Se seleccionaron de FEDRA todas las notificaciones con el código de localización 03 (Asturias) cuya fecha de notificación se encontrara dentro del periodo comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2012, que se corresponde con los años en los que el CFVA se ubicaba en la Universidad de Oviedo, fruto de una subvención de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias a la Universidad de Oviedo.

## 3.3. Estructura de los datos

La base de datos FEDRA 2.0 contiene 10 secciones. Para el estudio se tuvieron en cuenta los datos de la sección de datos generales, de fuente primaria, de paciente, de reacciones adversas y de los fármacos notificados. En la figura 3.1 se puede observar junto a cada nivel el tipo de relación de los mismos. Estas relaciones indican la cantidad de registros que puede tener cada una de las secciones. Así la relación 1..1 se refiere a que para cada registro existe un único valor, la relación 1..\* serían múltiples valores para un único registro, 0..1 que permite que existan 0 o 1 valores para el registro. Por ejemplo, las fuentes primarias representan cada una de las notificaciones que pueden haber llegado para cada caso determinado. Estas pueden ser como mínimo una y no existe un máximo. En el caso de datos del progenitor, con relación 0..1, puede ser que no contenga información o que existan datos de un único progenitor.

Del resultado de la consulta a la base de datos FEDRA se tuvieron en cuenta diferentes variables, que se resumen en la tabla 3.1. Estos resultados se fusionaron entre las diferentes bases de datos para obtener las variables del estudio, que se enumeran a continuación.

### Número de notificación

Número único que identifica la notificación o caso de sospecha de RAM. Este número lo asigna cada CFVA y suele ser consecutivo, sin haber duplicidades. Un caso puede tener diversas notificaciones provenientes de diferentes fuentes (fuentes primarias), que se considerarán duplicidades.

### Tipo de notificación

Describe el tipo de notificación que se ha recibido. Esta puede ser una notificación espontánea, una notificación de un estudio, de otro tipo o no estar disponible la información (desconocido).

### Formato de notificación

La base de datos FEDRA únicamente diferencia entre tarjeta amarilla, estudios de profesionales sanitarios, industria farmacéutica y revisiones bibliográficas del CFVAS. A través del registro informático propio del CFVAS se pudo ampliar los datos

Nivel	Relación
Datos Generales	1..1
Datos fuente primaria	1..*
Datos de emisor/receptor	1..1
Datos del paciente	1..1
Datos del progenitor	0..1
Datos de la muerte del paciente	0..1
Reacciones adversas	1..*
Resultado de pruebas y procedimientos relevantes	0..1
Datos de los fármacos	1..*
Información adicional	0..1

Figura 3.1: Secciones de los datos de FEDRA y su relación con el caso. En azul claro las secciones tenidas en cuenta en el estudio.

y diferenciar entre notificaciones de TA que llegaron en formato de tarjeta amarilla tradicional (papel) y las notificaciones recibidas a través del programa informático OMI-AP (tabla 3.1).

### Origen de la notificación

El origen de la notificación se refiere al nivel asistencial del que ha surgido la notificación. En el caso de haber duplicidad de fuentes primarias, puede haber más de un origen si existe duplicidad de las mismas.

### Nivel de sospecha

En FEDRA podemos encontrar distintos niveles de sospecha según la imputabilidad atribuida a cada fármaco. Existen 3 niveles, “Fármacos sospechoso de haber producido la reacción adversa”, “Fármaco no sospechoso de haber producido la RAM” y “Fármaco sospechoso por interacción”. Para este estudio se han considerado los niveles 1º y 3º como fármaco sospechoso y el nivel 2º como fármaco no sospechoso.

### Profesión del notificador

En España, todos los profesionales sanitarios pueden y deben notificar. Se diferenció a los notificadores según su profesión. En ocasiones se recodificaron los datos teniendo también en cuenta el origen de la notificación. Así hablábamos de médicos de atención primaria, aquellos que eran médicos y notificaban desde un entorno extrahospitalario; médicos de atención especializada los que notificaban desde un origen intrahospitalario; farmacéuticos hospitalarios a los intrahospitalarios, y farmacéuticos de oficina de farmacia a los extrahospitalarios. El resto de los profesionales se incluyeron en el apartado de “Resto de profesionales”.

### Código ATC de los medicamentos que tomaba el paciente

El sistema de clasificación de medicamentos que rige actualmente en España es el ATC, que recomienda la OMS para la realización de estudios internacionales (Saladrigas, 2004). Se utilizó por primera vez en 1976 y entró en vigor en España el año 2003 mediante el Real Decreto 1348/2003, de 21 de octubre, que adaptó la clasificación anatómica de los medicamentos al sistema de clasificación ATC. Esta se actualizó de nuevo en enero del 2008 a través de la orden SCO/78/2008, en la que se adaptó la clasificación anatómica de los medicamentos a la clasificación ATC de la OMS. Anteriormente se utilizaba la clasificación anatómico-terapéutica. Por lo general, las actualizaciones realizadas en la clasificación de la ATC de la OMS necesitan un tiempo par ser aprobadas por el MSSSI, por lo que, en algunos casos, la clasificación de la OMS actual difiere algo de la del MSSSI. Para este estudio se ha optado por la clasificación de la OMS, por lo que se recodificaron los códigos que no coincidían. Para ello se utilizó la base de datos NOMENCLÁTOR-INTEGRA, que contiene ambas clasificaciones.

En la base de datos FEDRA el tipo de medicamento puede estar registrado de tres formas diferentes. Por un lado los medicamentos en los que se conoce la especialidad, por su código de especialidad, los medicamentos notificados por principio activo, mediante el código de principio activo y los fármacos que carecen de información relacionada con los anteriores, por un código interno asignado por el SEFV-H. Los primeros tienen un código ATC asociado. En el caso de los segundos y terceros la base de datos FEDRA no muestra su código ATC, ya que no es posible determinarlo de manera sencilla y concisa. Una mismo principio activo puede tener varios códigos ATC, según su indicación, como en el caso del ketoconazol, que se puede clasificar dentro de los códigos:

- D01AC08 (Antimicótico para uso dermatológico tópico, derivado del imidazol)
- G01AF11 (Antibiótico ginecológico, derivado imidazólico)
- J02AB02 (Antimicótico para uso sistémico, derivado imidazólico)

Para no perder la información de estos últimos y poder tener el máximo de información, nos apoyamos en la base de datos NOMENCLÁTOR-INTEGRA. Se buscaron de todas las especialidades que contuvieran el principio activo notificado, y se extrajeron los posibles códigos ATC que podían tener. Al principio activo se le asignó el código internacional ATC que más especialidades tuviera para ese principio activo.

La clasificación ATC agrupa los diferentes principios activos en 5 niveles, según el sistema u órgano efector, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química. Se puede observar en la figura 3.2 cómo se codifican las diferentes sustancias y en la tabla 3.2 un ejemplo de la misma.



Figura 3.2: Niveles que integra la clasificación ATC

### Fecha de autorización de los medicamentos

La base de datos FEDRA no contiene información acerca de la fecha de autorización de los fármacos. Esta fecha se obtuvo a partir de las bases de datos NOMENCLÁTOR-INTEGRA, que contiene una variable con la fecha de la primera autorización para muchas especialidades. En caso de que esta no las tuviera, se calculó de la siguiente manera: Se consultaron todos los principios activos que tuvieran el mismo código ATC en CIMA y se seleccionó la fecha de autorización más antigua que aparecía. Esa fecha fue la que se le asignó como fecha de autorización del principio activo o compuesto. Se consideró que un medicamento era nuevo cuando llevaba menos de 5 años autorizado en la fecha en que se realizó la notificación.

### Codificación de las reacciones adversas notificadas

La base FEDRA recoge en el apartado de reacciones adversas aparecidas, todas las reacciones notificadas para un caso. Para facilitar el estudio de las mismas, los CFVA codifican la información utilizando la base de datos MedDRA® que emplea una terminología médica internacional, clínicamente validada para ser utilizada por autoridades reguladoras y compañías farmacéuticas en la entrada, recuperación, evaluación y presentación de los datos sobre los medicamentos (Bousquet y col., 2005).

En la figura 1.7 que aparece en la página 24 de la introducción se pueden observar la organización por niveles jerárquicos de los diferentes términos MedDRA®.

### Gravedad de las notificaciones

El criterio de gravedad de las notificaciones se basó en los criterios de gravedad definidos en el RD 577/2013 como “cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la

prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores y todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.”

### **Conocimiento previo**

En la primera versión de FEDRA, se consideraba que una reacción adversa era inesperada cuando no había ninguna o pocas referencias de la reacción sospechosa en la literatura, tanto en la FT, como en otras referencias bibliográficas de importancia, como Martindale o Physician’s Desk Reference (PDR). Desde el año 2007 hasta la actualidad, se considera que una RAM inesperada es cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la FT del medicamento (RD 577/2013). Para el estudio general de las notificaciones se utilizaron los datos de conocimiento previo incluidos en la base de datos FEDRA, que tenía datos acordes con la legislación que había en el momento de la carga. Esto supone que en ocasiones los datos obtenidos no se correspondieran con los criterios utilizados en la actualidad.

#### **3.3.1. Reacciones adversas que aparecen en BOT**

La base de datos BOT recopila mucha información relativa al medicamento y productos de parafarmacia comercializados en España, procede de las principales fuentes oficiales, principalmente:

- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. AEMPS.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia. (Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud)
- Laboratorios farmacéuticos y empresas fabricantes.
- Entidades Almacenes de distribución de carácter nacional y regional de elevada implantación y volumen de mercado.
- Listados de precios de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, adscrita al Ministerio de Sanidad y Política Social.
- Servicios Farmacéuticos de las Consejerías de Sanidad de las comunidades autónomas.

El resto de la información de carácter técnico-científico procede de muy diversos medios, mayoritariamente instituciones como la EMA, especialmente en lo referente

a FT de medicamentos de registro centralizado, bases de datos internacionales y catálogos nacionales de más de 30 países. La información está sometida a un proceso de revisión continuo a través del mantenimiento en la base de datos central del Consejo General, todo ello siempre bajo lo establecido en la sistemática de la gestión de la calidad (Organización farmacéutica Colegial, 2015).

Dado que la consulta es posible a través de medios electrónicos, se optó por seleccionar esta base de datos para la consulta de las RAM conocidas de cada principio activo.

La base de datos BOT ofrece la posibilidad de consultarla en formato web. En ella aparece un listado de las reacciones adversas conocidas para cada fármaco. Mediante un proceso automatizado, se consultaron los listados de RAM de todos los medicamentos incluidos en el estudio. En la mayoría de los casos estas reacciones se correspondían con un código PT de MedDRA®. En los casos que no existía correspondencia directa, se recodificó al término MedDRA® más similar posible.

### Relevancia de las notificaciones

Los criterios que se utilizaron para considerar una notificación relevante fueron: que la reacción notificada fuera grave, que fuera desconocida (conocimiento previo en FEDRA) o que el fármaco notificado llevara menos de 5 años autorizado. En la figura 3.3 se pueden observar los criterios que se utilizaron para considerar que una notificación fuera relevante. Es importante tener en cuenta que una misma notificación podía tener más de un criterio de relevancia.

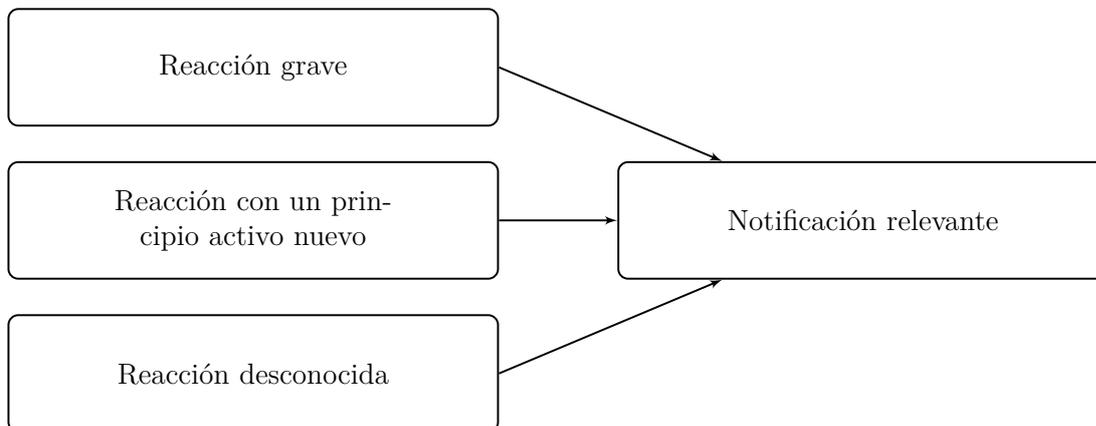


Figura 3.3: Criterios de relevancia de las notificaciones recibidas

### Población de Asturias

Se consultó en la página web del INE la población municipal para los años del estudio. A partir de esos datos se calculó la media de población que hubo en Asturias en el periodo de tiempo del estudio. Esta media poblacional fue el valor que se utilizó en cálculos que tenían en cuenta la población asturiana.

**Datos de envases recetados de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias**

Se utilizaron los datos de prescripción proporcionados por la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Estos contenían información de prescripción (número de envases recetados) anuales y por nivel asistencial de todos los subgrupos terapéuticos de medicamentos financiados por la Seguridad Social. En la información que se recibió no se tuvo en cuenta el tamaño del envase o la cantidad de principio activo tenía el medicamento por unidad.

Tabla 3.1: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA, modificadas y utilizadas en el estudio.

Variable	Opciones/Descripción
Número de notificación	Número de identificación de la notificación o caso
Tipo de notificación	{ Espontánea de profesional sanitario Estudio Otro tipo No disponible
Formato de notificación	{ Notificación espontánea a través de OMI-AP Notificación espontánea a través de TA Notificación espontánea de la industria farmacéutica Revisiones bibliográficas Estudios de profesionales sanitarios
Origen de la notificación	{ Intrahospitalaria Extrahospitalaria
Nivel de sospecha	{ Fármaco sospechoso de haber producido la reacción adversa Fármaco no sospechosos de haber producido la RAM
Profesión del notificador	{ Médico de atención primaria Farmacéutico de oficina de farmacia Farmacéutico de hospital Resto de profesionales
Criterio de gravedad	{ Mortal Pone en peligro la vida Precisa ingreso hospitalario Prolonga la hospitalización Discapacidad/Incapacidad persistente o significativa Anomalías o defectos congénitos Médicamente significativo
Conocimiento previo	{ Conocimiento en la literatura Referencias ocasionales Desconocido Existe información en contra

Tabla 3.2: Ejemplo de codificación del diazepam, código N05BA01 en la clasificación ATC

	ATC	Descripción	
Nivel 1	N	Sistema Nervioso	Grupo Anatómico Principal
Nivel 2	N05	Psicolépticos	Grupo Terapéutico Principal
Nivel 3	N05B	Ansiolíticos	Subgrupo Terapéutico Farmacológico
Nivel 4	N05BA	Derivados benzodiazepínicos	Subgrupo Químico-Terapéutico Farmacológico
Nivel 5	N05BA01	Diazepam	Principio activo o Sustancia final

### 3.4. Estudio de las asociaciones entre los fármacos y reacciones notificadas

Se realizó un estudio de las RAM notificadas para cada fármaco de las notificaciones analizadas. Para ello se creó una base de datos en la que se fusionaron los fármacos notificados con las RAM incluidas en la notificación. En este apartado se eliminaron del estudio todas las notificaciones con más de un fármaco sospechoso, ya que se consideró que atribuir una RAM a dos fármacos sospechosos en una misma notificación aumentaba la asociación de los fármacos a reacciones adversas, favoreciendo la aparición de falsos positivos. Se realizó un estudio pormenorizado de los subgrupos terapéuticos que habían sido más recetados y aparecían de manera más frecuentes en las notificaciones, agrupados por subgrupos terapéuticos, que tuvieran una indicación similar o se utilizaran para tratar enfermedades de un mismo órgano. Estos fueron los que se analizaron en su conjunto.

### 3.5. Análisis estadístico

Se construyó una tabla de contingencia 2x2 como se muestra en la tabla 1.7 y se realizaron los siguientes cálculos:

#### Odds ratio

El OR o razón de ventajas es la razón entre dos *odds*. Indica el número de veces que aumenta o disminuye la frecuencia (medida como *odds*) del rasgo o acontecimiento de interés en presencia de un factor respecto a su ausencia. Su valor nulo es 1 y su recorrido va de 0 a  $+\infty$ . Este permite conocer la asociación entre la reacción adversa y la exposición a un factor de riesgo (exposición a un fármaco determinado). Se consideró un intervalo de confianza del 95%. Para valores mayores de 1 del límite inferior del intervalo de confianza, se consideró que había una relación de riesgo entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la reacción adversa, los valores mayores a 2 se consideran clínicamente relevantes. En la figura 3.4 se muestra la fórmula para el cálculo del OR y su intervalo de confianza.

$$OR = \left(\frac{a}{b}\right) \cdot \left(\frac{c}{d}\right) = \frac{(a \cdot d)}{(b \cdot c)}$$

$$IC95\%_{OR} = OR_e \pm z \cdot \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Figura 3.4: Fórmula para el cálculo del OR

#### Proportional reporting ratio (PRR)

La PRR permite conocer la proporción de notificaciones del fármaco en cuestión que contienen la reacción de interés y la proporción de notificaciones del resto de

$$PRR = \left(\frac{a}{c}\right) \cdot \left(\frac{a+b}{c+d}\right) = \frac{a \cdot (c+d)}{c \cdot (a+b)} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{\text{Riesgo de los expuestos}}{\text{Riesgo de los no expuestos}}$$

$$IC95\%_{PRR} = PRR_e \pm z \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}$$

Figura 3.5: Fórmula para el cálculo de la PRR

fármacos que contienen dicha reacción. Si la PRR es 1, significa que la proporción de notificaciones que contienen la reacción de interés es independiente de que contenga o no el fármaco en cuestión, si el valor es mayor de 1, se considera que la proporción de notificaciones que contienen la asociación de interés es mayor de lo esperado con respecto a las notificaciones que contienen la reacción con otros fármacos. Para el cálculo de la PRR y su intervalo de confianza, se utilizó la fórmula que aparece en la figura 3.5.

### Ji-cuadrado ( $\chi^2$ )

La *ji-cuadrado* ( $\chi^2$ ) compara lo esperado frente a lo observado con el fin de estudiar la asociación entre el medicamento y la reacción, para su cálculo, se utilizó la fórmula de la figura 3.6.

$$\chi^2 = \sum \frac{(|\text{observada} - \text{teórica}| - 0,5)^2}{\text{teórica}}$$

Figura 3.6: Fórmula para el cálculo de la  $\chi^2$ 

Uno de los criterios más utilizados en farmacovigilancia para la generación de señales es que el PRR sea mayor a 2, la ji-cuadrado sea mayor a 4 y haya como mínimo 3 notificaciones con el fármaco y la reacción de interés. (Ibáñez y col., 2010) El módulo de generación de señales de Eudravigilance, la base de datos de la EMA, utiliza el PRR como criterio para analizar la generación de señales (EMA, 2015).

#### 3.5.1. LOESS

La regresión local o *Locally weighted scatterplot smoothing* (LOESS) es un método de regresión polinómica ponderada, que mejora en varios aspectos a los modelos clásicos de regresión lineal y no lineal. El valor calculado se obtiene mediante la evaluación del polinomio local con los valores de la variable explicativa de ese punto de datos, y tiene en cuenta la distancia entre los puntos y el punto de estimación para el cálculo. Éste se realiza a partir de la triple función del peso del cubo (ver figura 3.7) (Cleveland, 1981). Este método se utilizó para la valoración del número de notificaciones por notificador y su relevancia clínica.

$$\omega(x) = (1 - |x|^3)^3 I[|x| < 1]$$

Figura 3.7: Función del peso del cubo

### 3.5.2. Proporción de similitud

Se realizó una proporción que divide las reacciones comunes, que aparecen en BOT y en FEDRA, por el total de RAM diferentes que aparecen en cada una de las bases de datos para el fármaco estudiado.

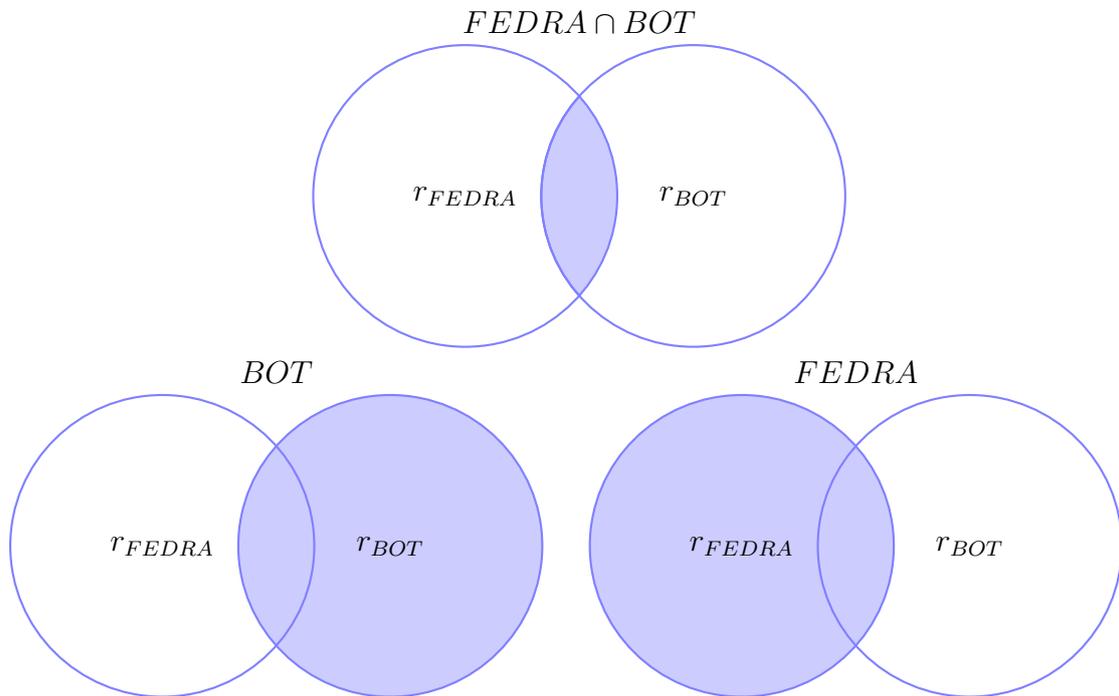


Figura 3.8: Representación de las reacciones en diagrama de Venn

$$PS_{BOT} = \frac{r_{FEDRA} \cap r_{BOT}}{r_{BOT}} \quad (3.1)$$

$$PS_{FEDRA} = \frac{r_{FEDRA} \cap r_{BOT}}{r_{FEDRA}} \quad (3.2)$$

donde  $PS$  es la proporción de similitud,  $r_{BOT}$  y  $r_{FEDRA}$  las reacciones que aparecen en BOT y FEDRA respectivamente.

### 3.5.3. Representación de un grafo

Un grafo es un conjunto de vértices unidos por aristas representado en un plano. La relación entre un vértice y otro se muestra con una línea que une los dos vértices (arista).

En este estudio se realizaron 2 tipos de grafos, dependiendo de si se utilizaban datos de BOT o datos de las notificaciones recibidas en el CFVAS (datos de FEDRA). Se consideró que los datos de RAM de BOT eran las mismas que aparecían en la FT de los medicamentos.

La representación del grafo se realizó utilizando el algoritmo desarrollado por Fruchterman-Rheingold, que intenta mostrar los vértices del grafo de tal manera que todas las aristas tengan la misma longitud y que haya el mínimo de cruces entre las mismas (Fruchterman y col., 1991). La figura final del grafo depende de la colocación inicial de los vértices, por lo que pueden haber infinitas representaciones de los mismos datos, aunque generalmente y debido a las características del algoritmo, las diferentes representaciones llegan a asemejarse mucho. El algoritmo de Fruchterman-Rheingold es un algoritmo iterativo que puede no finalizar nunca. Generalmente se decide pararlo con un número determinado de iteraciones, cuando se considera que ha llegado a un equilibrio, en el que las variaciones que aparecen entre cada iteración son mínimas. En nuestro caso se han realizado 500 iteraciones, que son suficientes para poder llegar a un equilibrio teniendo en cuenta los datos que tenemos.

La representación final nos ayuda a ver la relación que existe entre los diferentes vértices. Ésta se puede observar directamente en el grafo o se puede calcular mediante las distancias que hay entre los diferentes vértices.

#### 3.5.4. Distancia entre dos puntos en un grafo

La distancia que hay entre dos puntos de un grafo se denomina distancia euclidiana o euclídea y se deduce a partir del teorema de Pitágoras. Ésta se define en un espacio bidimensional como:

$$d_E(P_1, P_2) = \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} \quad (3.3)$$

donde  $P_1$  y  $P_2$  son dos puntos de coordenadas cartesianas  $(x_1, y_1)$  y  $(x_2, y_2)$ .

Una vez calculada la distancia entre los nodos de un grafo, se buscó la distancia máxima y se le asignó el 100 % y a partir de allí se calculó porcentaje del resto de distancias. Cuanto menor fuera el valor de la distancia más cerca se encontraban los puntos.

#### 3.5.5. Proyección bipartita de una red

Se calculó el peso de las aristas de las relaciones fármaco-reacción teniendo en cuenta los datos de BOT y según datos de FEDRA. En el primer caso las asociaciones fármaco-reacción se utilizaron únicamente los datos de RAM conocidas de los medicamentos más recetados, que suponían el 50 % de todos los medicamentos recetados. En el segundo caso se utilizaron todos los medicamentos y las reacciones que aparecen en la base de datos FEDRA

Se simplificaron los grafos fármaco-reacción mediante sus proyecciones, quedándonos con un grafo que únicamente mostraba los fármacos y su relación con otros fármacos (figura 3.9). Se le asignó un peso a cada una de las relaciones.

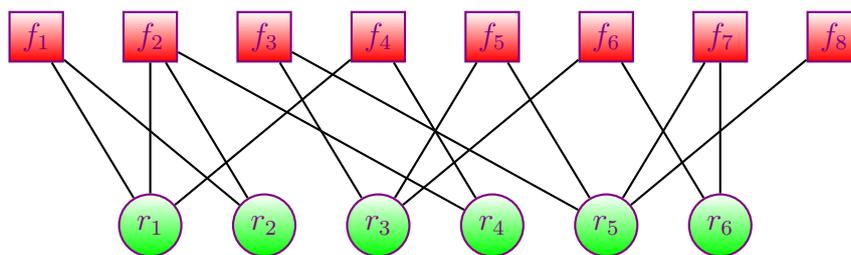


Figura 3.9: Representación de una red bipartita

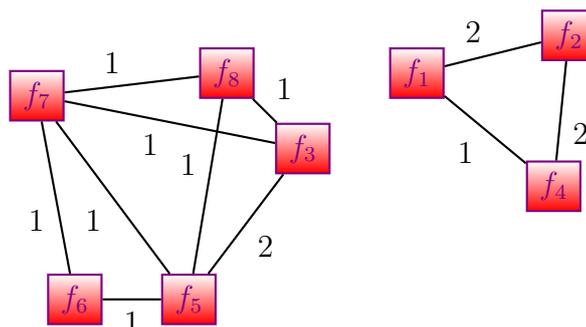


Figura 3.10: Representación de la proyección de la red bipartita de la figura 3.9

Para el cálculo del peso de las aristas se utilizó la fórmula recomendada por Zhou y col. (2007) que aporta más información que la proyección simple (ecuación 3.4).

$$w_{ij} = \frac{1}{k(x_j)} \sum_{l=1}^m \frac{a_{il}a_{jl}}{k(y_l)} \quad (3.4)$$

donde  $w_{ij}$  es el peso de la arista que va del nodo  $i$  al nodo  $j$ ,  $m$  el número total de reacciones en el grafo,  $a$  el valor 1 si existe conexión entre  $x_i$  y  $y_l$  y 0 si no existe conexión,  $k$  el número de grados del nodo. Vemos un ejemplo para el peso entre  $f_1$  y  $f_2$  de la figura 3.9:

$$\begin{aligned} w_{f_1, f_2} &= \frac{1}{2} \cdot \left( \frac{1 \cdot 1}{3} + \frac{1 \cdot 1}{2} + \frac{0 \cdot 0}{3} + \frac{0 \cdot 1}{2} + \frac{0 \cdot 0}{4} + \frac{0 \cdot 0}{2} \right) = \\ &= \frac{1}{3} \cdot \left( \frac{1}{3} + \frac{1}{2} \right) = \\ &= \frac{1}{3} \cdot \left( \frac{2+3}{6} \right) = \\ &= \frac{5}{18} \end{aligned}$$

A partir de todos los resultados se puede generar una matriz de correlación. El valor máximo del peso entre dos fármacos será el valor que hay si comparamos un fármaco con sí mismo, ya que en ese caso coinciden todas las reacciones con el fármaco comparado. El peso máximo que se puede obtener es 1, que solo aparecería si se comparara el fármaco con sí mismo y solo tuviera una reacción. El valor mínimo será 0, que ocurre si el fármaco no tiene ninguna reacción en común con el

fármaco comparado. Si hacemos una matriz de correlación con todos los fármacos y sus pesos, el valor máximo de cada columna aparecerá en la diagonal de la matriz (del fármaco comparado con sí mismo). A partir de los pesos se puede calcular lo que Zhou y col. denominan independencia:

$$I_i = \sum_j \left( \frac{w_{ji}}{w_{ii}} \right)^2 \quad (3.5)$$

La fórmula compara todos los pesos con el valor máximo de un fármaco. La independencia indica la relación de todos los pesos con respecto al peso máximo que puede tener una arista (relación fármaco reacción). Cuanto mayor sea la suma de los pesos, mayor será su independencia.

Cuanto más independiente es un fármaco, más específicas deberían ser sus reacciones.

## 3.6. Programas informáticos utilizados

### 3.6.1. Análisis y estadística de datos

Para el análisis y estadística de los datos se utilizó el programa “R” (R Core Team, 2014) junto con paquetes realizados para el mismo. En la tabla 3.3 se enumeran los paquetes utilizados. Todos estos programas son de uso libre y descargables de forma gratuita de Internet.

### 3.6.2. Redacción de la tesis

Esta tesis se ha escrito en su totalidad con el programa informático de composición de textos  $\text{\LaTeX}$ , de uso libre y descargable de Internet de forma gratuita en <http://www.latex-project.org/>.

Tabla 3.3: Paquetes utilizados en el programa “R” para el análisis de los datos

Nombre	Descripción	Referencia
dplyr	Gramática para la manipulación de datos	(Wickham y col., 2014)
extrafont	Paquete para incluir fuentes en gráficas	(Chang, 2014)
ggplot2	Gramática para la generación de gráficos	(Wickham, 2009)
igraph	Programa para el análisis y manipulación de redes	(Csardi y col., 2006)
PhViD	Paquete de farmacovigilancia para la detección de señales	(Ahmed y col., 2013)
plyr	Herramientas para separar y combinar datos	(Wickham, 2011)
reshape2	Paquete para modificación de datos	(Wickham, 2007)
xtable	Paquete para la elaboración de tablas en $\text{\LaTeX}$	(Dahl, 2014)



# 4

## Resultados

### 4.1. Notificaciones recibidas en el CFVAS

#### 4.1.1. Datos generales de las notificaciones

Analizamos un total de 5.457 casos de sospechas de RAM recibidos entre los años 1998 y 2012. De ellos 5.060 (92,72 %) provenían de notificaciones espontáneas, 397 (7,28 %) de estudios. La media de notificaciones espontáneas recibidas por año fue de  $363,8 \pm 137,44$ . Teniendo en cuenta la media de población en Asturias durante los años del estudio (1.078.629 habitantes), la tasa de notificación fue de 336,89 notificaciones por millón de habitantes. La mayoría de las notificaciones fueron espontáneas y se recibieron como TA (tabla 4.1). A lo largo de los años fue aumentando el número de notificaciones espontáneas recibidas, habiendo un pico en el año 2007 y una estabilización con ligeros aumentos a partir del año 2008 (figura 4.1). Si dividimos el Principado de Asturias por áreas sanitarias, se puede observar que la mayoría de notificaciones provenían del Área Sanitaria IV, mientras que si se ajustaba ese número a la media de población de las mismas, existía una mayor tasa de notificación en las áreas sanitarias VI y VIII (figuras 4.2a y 4.2b).

Tabla 4.1: Notificaciones recibidas según tipo y vía de notificación

	Esp(n)	%	Est(n)	%	Otro(n)	%	Tot(n)	Tot( %)
Indu	430	79,78	109	20,22	0	0,00	539	100
TA	4.686	99,96	2	0,04	0	0,00	4.688	100
Rev bib	0	0,00	287	100,00	0	0,00	287	100
Est prof	0		0		0		0	
Total	5.116		398		0		5.514	100

Esp: Espontánea, Est: Estudio, Tot: Total, Indu: Industria, TA: Tarjeta amarilla, Rev bib: Revisión bibliográfica, Est prof: Estudio profesional sanitario

En la tabla 4.2 se muestra el número de notificaciones que se recibieron para un mismo caso. La distribución de los casos repetidos se puede observar en la tabla 4.3. Sobre todo hay casos repetidos que provenían tanto de la industria farmacéutica como a través de TA (n=53).

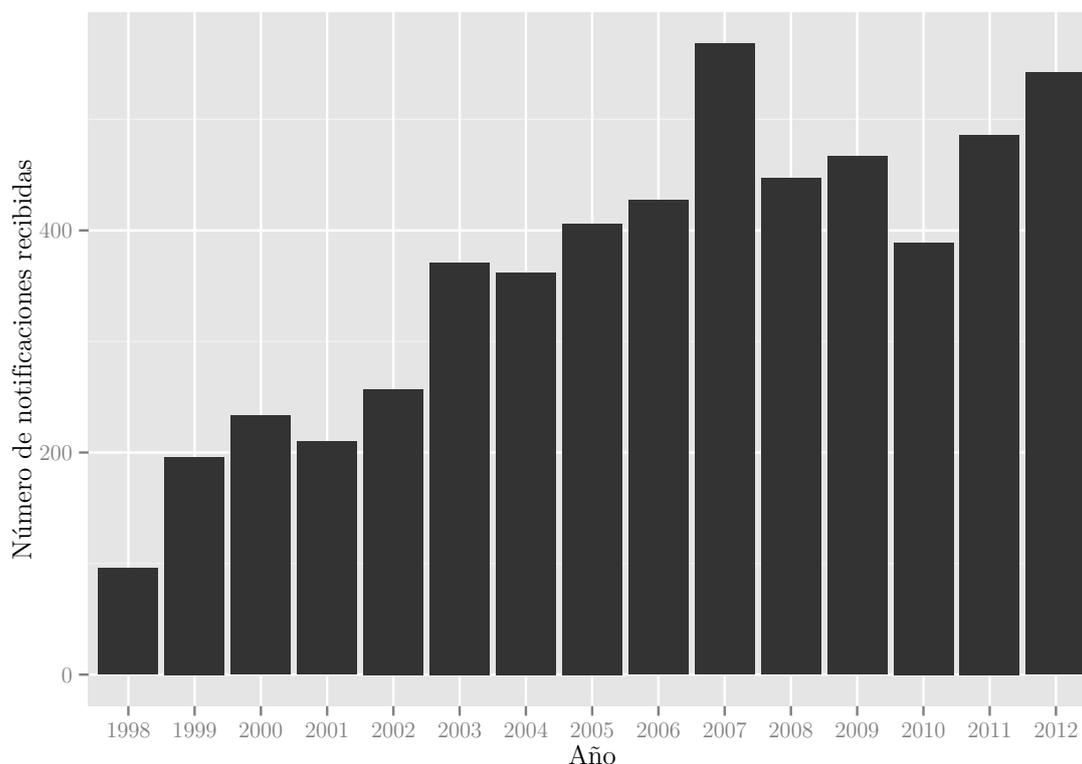


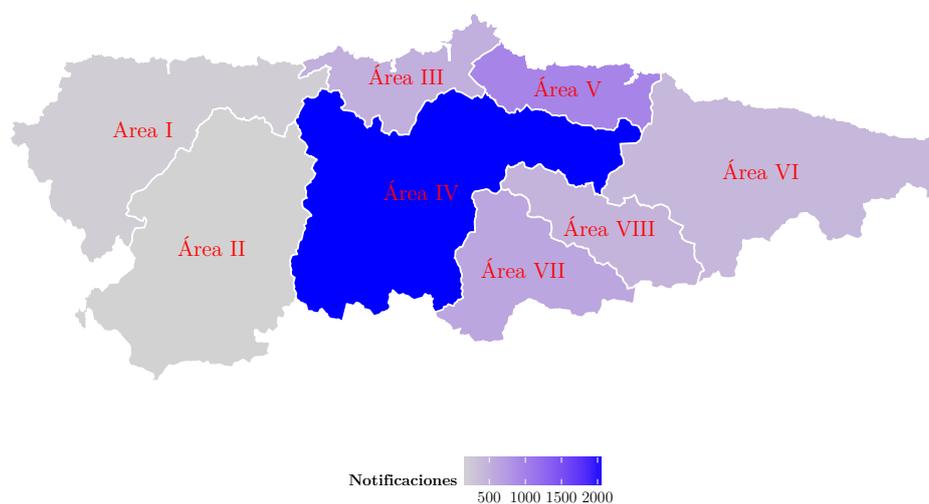
Figura 4.1: Número de notificaciones recibidas a lo largo de los años

La información recibida con las notificaciones fue suficiente en 4.476 casos, mientras que en 156 fue necesario pedir más información por escrito. En 465 casos por teléfono, en 3 fue pedida al laboratorio y en 13 casos se hizo un seguimiento personal. Hubo consultas en 55 ocasiones por teléfono, en 76 ocasiones por escrito y en 5.001 casos no se consultó.

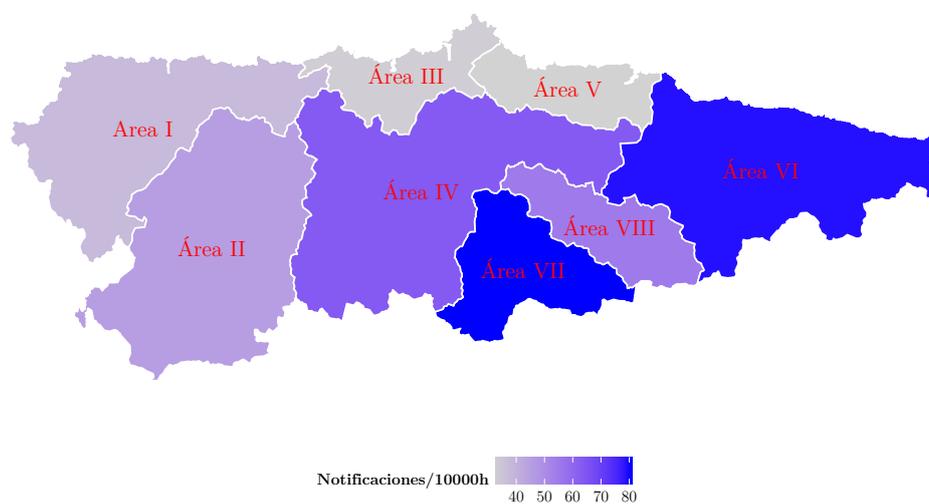
Se consideró que 1.652 (30,3%) notificaciones provocaron RAM graves, mientras que en 3.805 (69,7%) no fueron graves. En la tabla 4.4 se puede observar el nivel de gravedad de las notificaciones. El tipo de nivel de gravedad más frecuente fue de gravedad por sospecha de reacciones médicamente significativas, que suponía el 52,18% de los casos (tabla 4.5), seguido por reacciones adversas que provocaron ingreso hospitalario (16,71%).

Un 61,8% (n=3.374) de los pacientes eran mujeres, un 37,3% (n=2.038) hombres y el 0,9% (n=45) se desconocía el sexo. En 5.304 (97,2%) notificaciones estaba incluida la edad del paciente, en 438 (8%) la altura del paciente y en 2.453 (44%) el peso. No hubo notificaciones en mujeres gestantes.

La mediana de edad de los pacientes fue de 62 años. En ambos sexos existía un aumento de las notificaciones conforme iba aumentando la edad, llegando a un pico en el rango de 70 a 79 años (figura 4.3a).

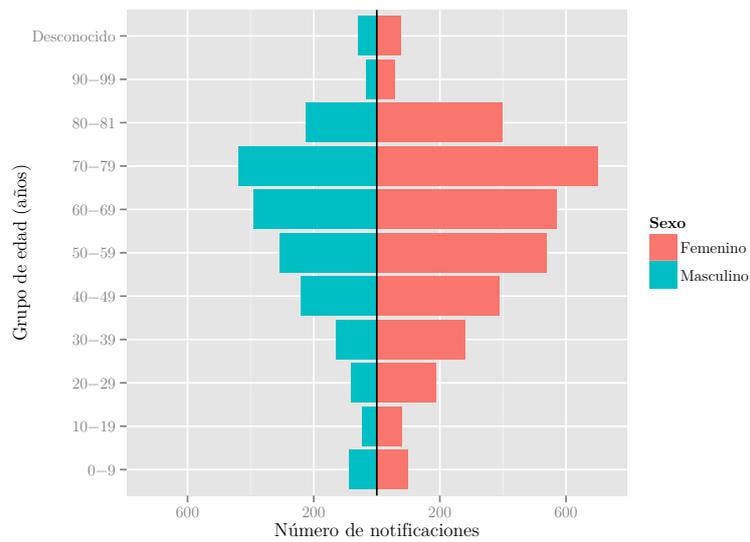


(a) Notificaciones recibidas absolutas

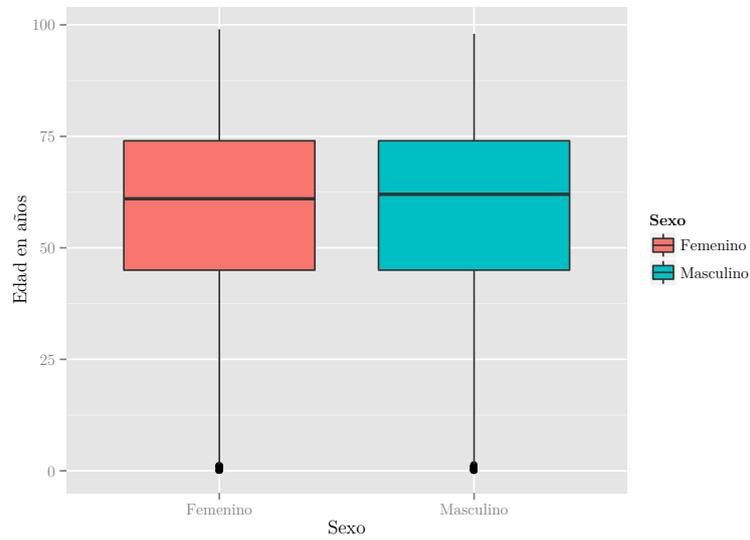


(b) Notificaciones recibidas/10.000 habitantes

Figura 4.2: Notificaciones recibidas por área sanitaria



(a) Número de notificaciones distribuidas por rangos de edad y sexo



(b) Notificaciones distribuidas por rangos de edad y sexo

Figura 4.3: Distribución por edad y sexo de los pacientes

Tabla 4.2: Número de fuentes primarias por notificación

Fuentes	Espontánea	Estudio	Otro
1	4991	388	0
2	63	9	0
3	5	0	0
8	1	0	0
Total	5060	397	0

Tabla 4.3: Distribución del número de fuentes primarias por notificación duplicada según formato de notificación

Industria	TA	Estudio	n
1	1		53
1	2		3
1		1	1
2			13
3			2
8			1
	2		5
		Total	78

TA: Tarjeta amarilla

#### 4.1.2. Notificaciones espontáneas

Las notificaciones espontáneas supusieron un 92,72% (n=5.060) de todos los casos notificados. De estas, 4.694 (91,32%) eran tarjetas amarillas, 446 (8,68%) procedían de la industria farmacéutica.

Estas notificaciones provenían de diferentes niveles sanitarios, siendo la mayoría de origen extrahospitalario (4.044;77,6%). En cuanto a la profesión de los notificadores, observamos que había un predominio de médicos notificadores (4.443;79,32%). Las figuras 4.4a y 4.4b muestran la evolución del número de notificaciones en relación a la profesión y el nivel asistencial del notificador a lo largo de los años. En la tabla 4.6 se puede observar el número de notificaciones por profesiones y origen de la notificación. Cabe destacar el aumento de las notificaciones de profesionales sanitarios diferentes de los médicos y farmacéuticos en los últimos años del estudio

Tabla 4.4: Notificaciones por niveles de gravedad

Valor	Mortal	Peligro	IH	ProIH	Incapa	Congen	MedSigImp
No	1.570	1.350	1.143	1.571	1.613	1.652	681
Si	82	302	509	81	39	0	971

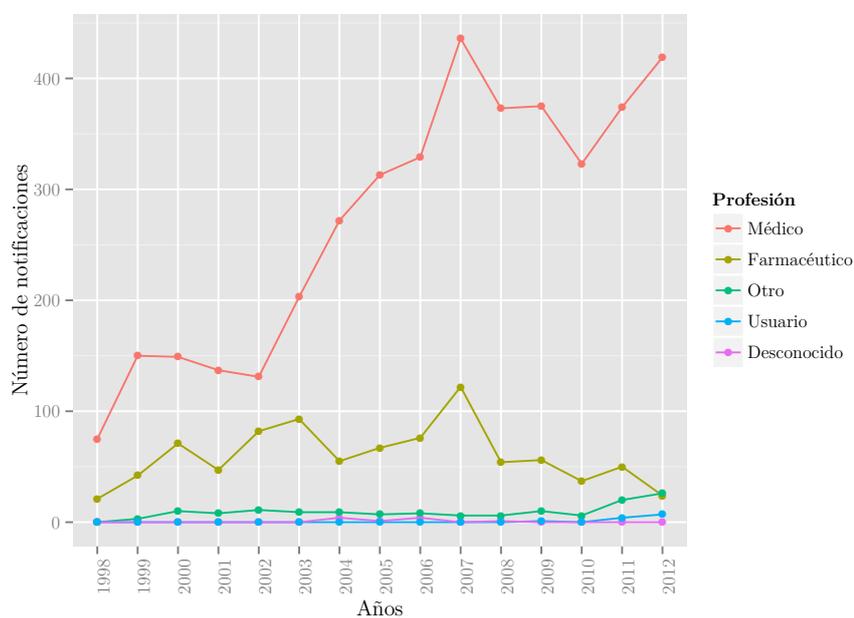
Peligro: Pone en peligro la vida, IH: Precisa ingreso hospitalario, ProIH: Prolonga la hospitalización, Incapa: Discapacidad o Incapacidad persistente o significativa, Congen: Anomalías o defectos congénitos, MedSigImp: Médicamente significativo

Tabla 4.5: Distribución de las notificaciones por descripción del nivel de gravedad

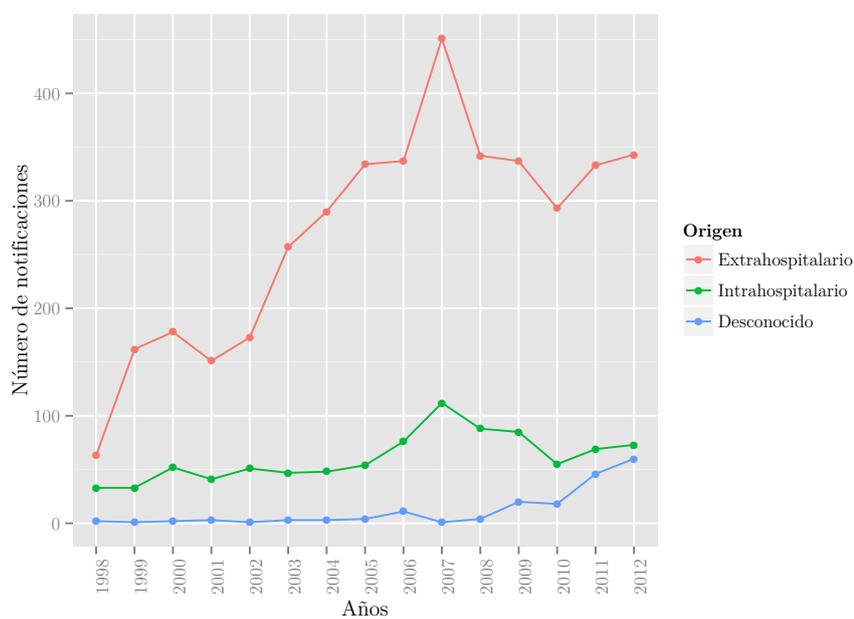
Mortal	Peligro	IH	ProIH	Incapa	Congen	MedSigImp	n
						Si	862
		Si					276
	Si						122
	Si	Si					118
		Si				Si	69
Si							41
	Si		Si				36
			Si				28
Si		Si					25
			Si			Si	12
				Si			9
	Si					Si	8
	Si			Si			8
	Si	Si		Si			8
Si						Si	8
		Si		Si			5
				Si		Si	4
Si			Si				4
		Si		Si		Si	3
Si		Si				Si	3
	Si		Si	Si		Si	1
	Si	Si				Si	1
Si		Si		Si			1
						Total	1652

Peligro: Pone en peligro la vida, IH: Precisa ingreso hospitalario, ProIH: Prolonga hospitalización, Incapa: Incapacidad persistente o significativa, Congen: Anomalías o defectos congénitos, MedSigImp: Medicamento significativo

y el descenso progresivo de los farmacéuticos.



(a) Según la profesión del notificador



(b) Según nivel asistencial de la notificación

Figura 4.4: Evolución de las notificaciones a lo largo de los años

Tabla 4.6: Profesiones por origen de las notificaciones espontáneas

	Med(n)	(%)	Farm(n)	(%)	Otro(n)	(%)	Usu(n)	(%)	Desc(n)	(%)	Total(n)	(%)
Extrahospitalario	3.160	78,14	809	20,00	70	1,73	0	0,00	5	0,12	4.044	100,00
Intrahospitalario	780	85,06	84	9,16	51	5,56	0	0,00	2	0,22	917	100,00
Desconocido	119	66,48	4	2,23	18	10,06	12	6,70	26	14,53	179	100,00
Total	4.059	79,0	897	17,5	139	2,7	12	0,2	33	0,64	5.140	100,0

Med: Médico, Farm: Farmacéutico, Usu: Usuario, Desc: Desconocido

### 4.1.3. Datos de las Tarjetas amarillas

#### Datos generales

Se recibieron 4.696 TA a través de la notificación espontánea, que se correspondían a 4.688 casos, debido a que había duplicidad en algunos casos. 987 (21,05 %) notificaciones se consideraron graves y 3.701 (78,95 %) se consideraron no graves. 3.687 (78,51 %) notificaciones fueron de médicos, 886 (18,87 %) de farmacéuticos, 111 (2,36 %) de otros profesionales sanitarios y en 12 (0,25 %) se desconocía la profesión del notificador. 3.991 (84,99 %) tarjetas amarillas fueron notificaciones extrahospitalarias, 690 (14,69 %) intrahospitalarias y 15 (0,32 %) fueron de origen desconocido. La distribución por municipios se puede observar en la figura 4.5.

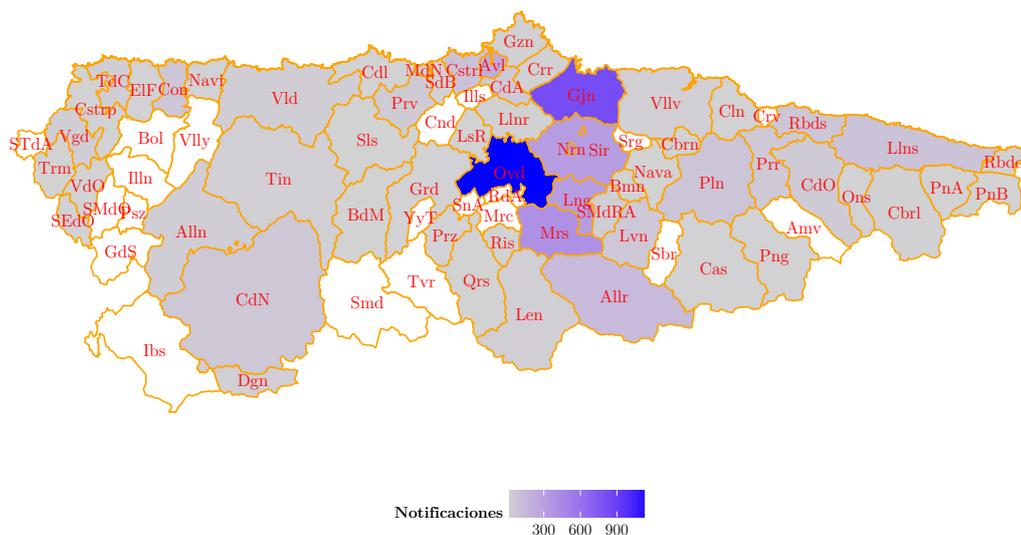
El número de notificaciones recibidas a través del programa OMI-AP fue de 2275 (41 %) en total. El número fue en aumento conforme fueron pasando los años con un pico en el año 2007. La figura 4.6 muestra la evolución a lo largo de los años.

### 4.1.4. Perfil del notificador

A lo largo de los años del estudio se identificaron 955 notificadores. En la tabla 4.7 se muestran el número notificadores que notificaron por año. Se observa que en los últimos años el número de nuevos notificadores se situó en torno al 35 %. Notificaron una media de  $136 \pm 35$  notificadores distintos cada año y la media de incorporaciones nuevas cada año fue del  $44,25 \% \pm 13,45$ , sin tener en cuenta el 100 % del primer año en este último dato. El médico que más notificó de forma espontánea, lo hizo en 75 ocasiones, el farmacéutico que más notificó lo hizo en 198 ocasiones. La mayoría de los notificadores (48,46 %) notificaron solo en una ocasión, el 15,3 % en dos ocasiones y el 8 % en tres. La media de notificaciones por notificador fue de  $5,02 \pm 11,09$ . Su distribución por áreas sanitarias se puede ver en la tabla 4.8. Hay que tener en cuenta que un mismo notificador pudo haber notificado en más de un área. Un notificador notificó como media cada 320 días. En torno a un 45 % de las notificaciones de cada notificador fueron relevantes. En la figura 4.7 se comparan el número de notificaciones recibidas por cada notificador con el número de notificaciones relevantes que notificó. Se puede observar que los notificadores que más notifican, también suelen notificar casos relevantes, sobre todo en el caso de los intrahospitalarios.

### 4.1.5. Datos de los fármacos sospechosos

Se notificaron 16.674 sustancias químicas, que se correspondían a 13.809 fármacos, de los cuales 11.856 eran monofármacos y 1.953 eran combinaciones. De estos, 13.069 provenían de notificaciones espontáneas y 12.190 fármacos fueron notificados a través de TA. De estos últimos, 5.351 (43,9 %) eran sospechosos de haber producido alguna RAM. Esto suponía una media de  $3,06 \pm 2,8$  fármacos y  $1,5 \pm 1,37$  fármacos sospechosos por notificación. Sin tener en cuenta los fármacos sospechosos por interacción, 4.774 (88,3 %) notificaciones tenían un único fármaco sospechoso y 633 (11,7 %) notificaciones tenían más de un fármaco sospechoso. Los fármacos sospechosos correspondían a 774 principios activos o asociaciones medicamentosas



Alln: Allande, Allr: Aller, Amv: Amieva, Avl: Avilés, BdM: Belmonte de Miranda, Bmn: Bimenes, Bol: Boal, Cas: Caso, Cbrl: Cabrales, Cbrn: Cabranes, CdA: Corvera de Asturias, Cdl: Cudillero, CdN: Cangas del Narcea, CdO: Cangas de Onís, Cln: Colunga, Cnd: Candamo, Con: Coaña, Crr: Carreño, Crv: Caravia, Cstrl: Castrillón, Cstrp: Castropol, Dgn: Degaña, EIF: El Franco, GdS: Grandas de Salime, Gjn: Gijón, Grd: Grado, Gzn: Gozón, Ibs: Ibias, Illn: Illano, Ills: Illas, Len: Lena, Llnr: Llanera, Llms: Llanes, Lng: Langreo, LsR: Las Regueras, Lvn: Laviana, MdN: Muros de Nalón, Mrc: Morcín, Mrs: Mieres, Nava: Nava, Navi: Navia, Nrn: Noreña, Ons: Onís, Ovd: Oviedo, Pln: Piloña, PnA: Peñamellera Alta, PnB: Peñamellera Baja, Png: Ponga, Prr: Parres, Prv: Pravia, Prz: Proaza, Psz: Pesoz, Qrs: Quirós, Rbdd: Ribadedeva, Rbds: Ribadesella, RdA: Ribera de Arriba, Ris: Riosa, Sbr: Sobrescobio, SdB: Soto del Barco, SEdO: Santa Eulalia de Oscos, Sir: Siero, Sls: Salas, Smd: Somiedo, SMdO: San Martín de Oscos, SMdRA: San Martín del Rey Aurelio, SnA: Santo Adriano, Srg: Sariego, STdA: San Tirso de Abres, TdC: Tapia de Casariego, Tin: Tineo, Trm: Taramundi, Tvr: Teverga, VdO: Villanueva de Oscos, Vgd: Vegadeo, Vld: Valdés, Vllv: Villaviciosa, Vlly: Villayón, YyT: Yernes y Tameza

Figura 4.5: Número de tarjetas amarillas por municipio

Tabla 4.7: Distribución de notificadores por año y porcentaje

Año	Notificadores	Viejos	Nuevos	Porcentaje nuevos
1998	60	0	60	100,00
1999	105	22	83	79,05
2000	118	47	71	60,17
2001	126	61	65	51,59
2002	96	54	42	43,75
2003	113	62	51	45,13
2004	126	62	64	50,79
2005	149	79	70	46,98
2006	150	90	60	40,00
2007	188	113	75	39,89
2008	169	112	57	33,73
2009	169	110	59	34,91
2010	131	96	35	26,72
2011	169	115	54	31,95
2012	178	116	62	34,83

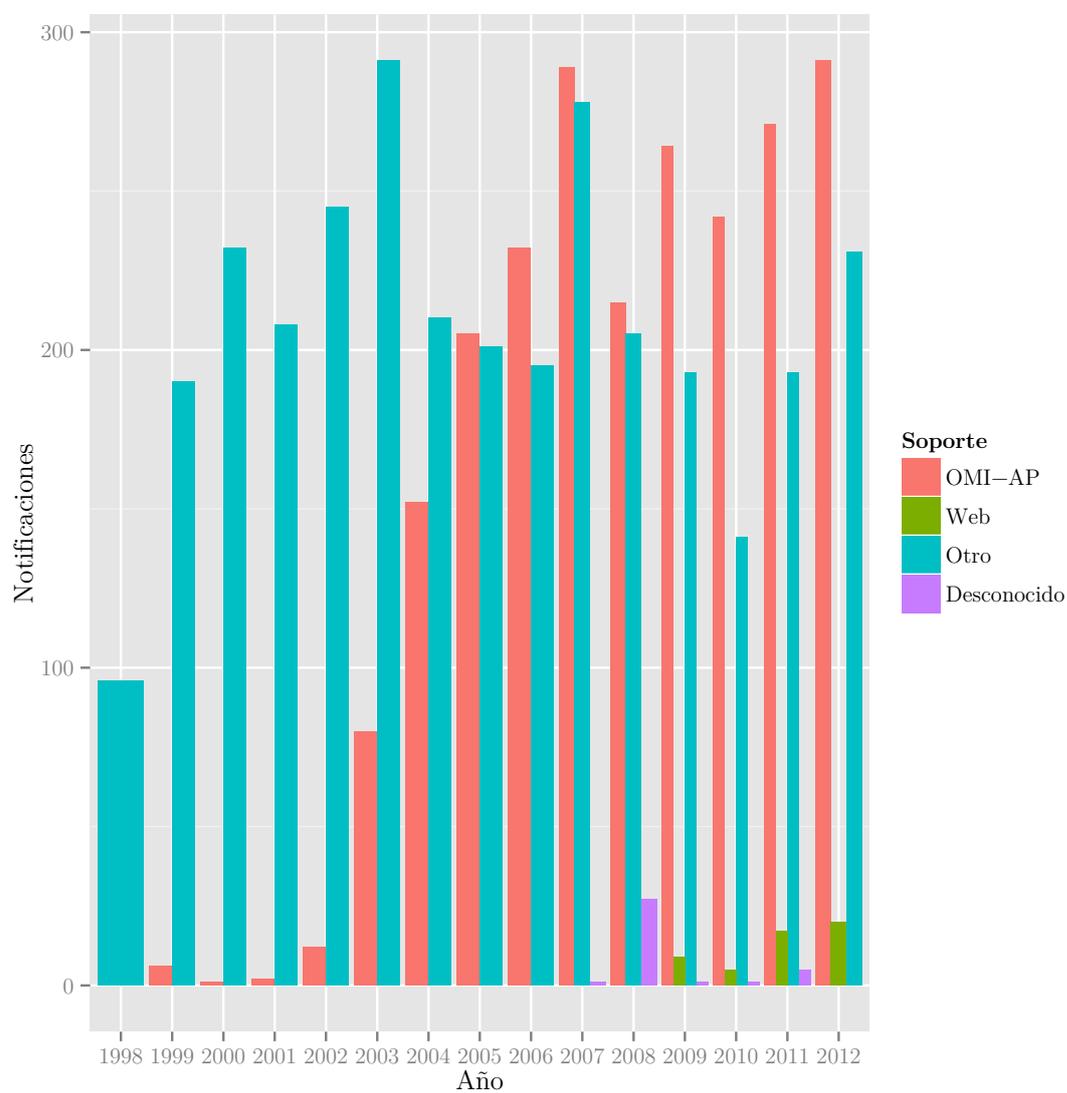


Figura 4.6: Número de reacciones adversas recibidas en los diferentes formatos

Tabla 4.8: Distribución de notificadores por área

	n
Área Sanitaria I	49
Área Sanitaria II	35
Área Sanitaria III	134
Área Sanitaria IV	291
Área Sanitaria V	219
Área Sanitaria VI	62
Área Sanitaria VII	95
Área Sanitaria VIII	90

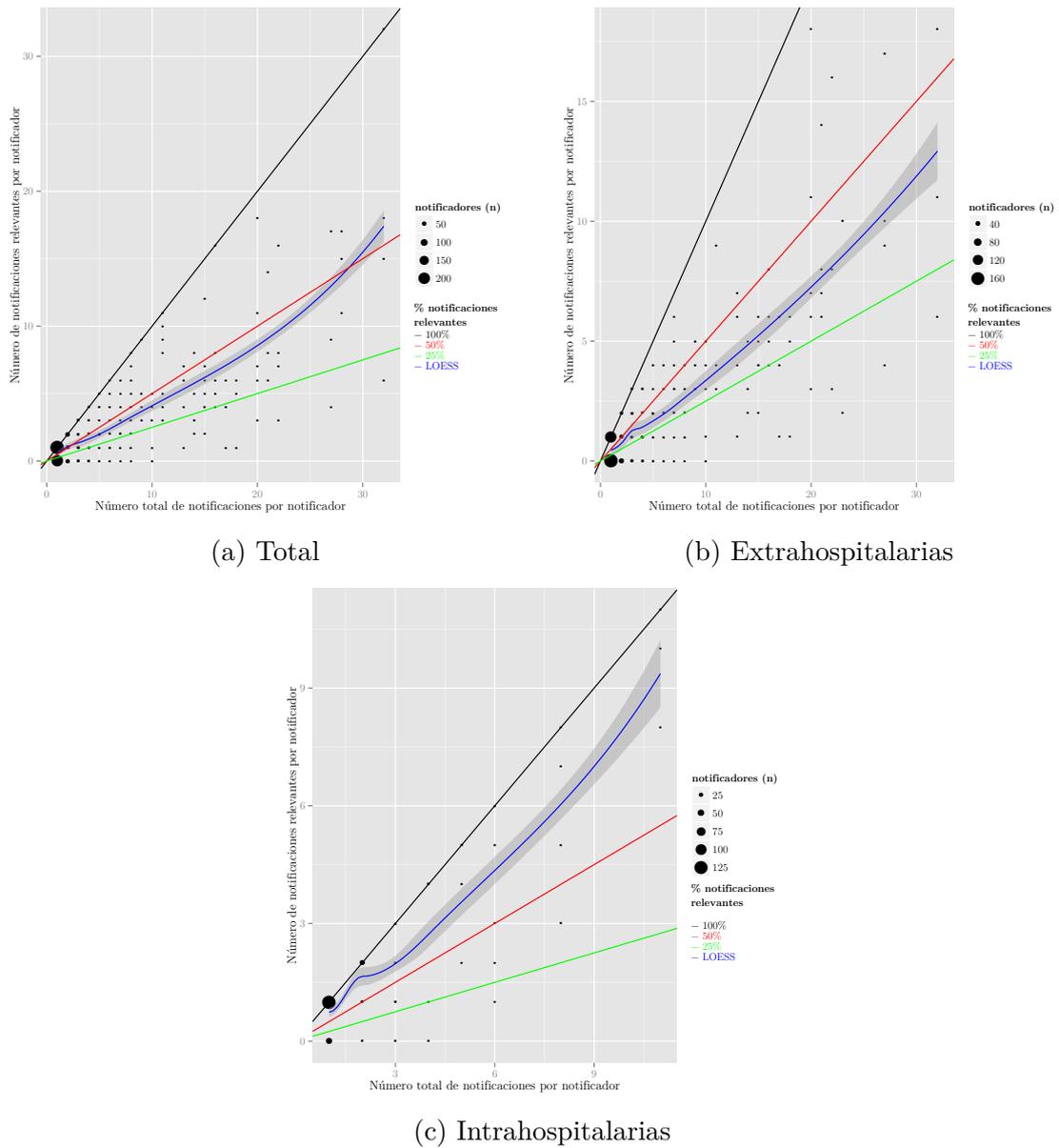


Figura 4.7: Número de notificaciones relevantes por número de notificaciones de un notificador

diferentes. Los principios activos estaban presentes en 5.434 fármacos. En la tabla 4.9 se muestran fármacos notificados por el número de principios activos que tenían.

Tabla 4.9: Distribución de fármacos notificados por número de principios activos

PA por fármaco	Frecuencia
1	4.415
2	676
3	112
4	76
5	36
6	4
7	5
8	6
9	2
10	2
11	1
12	3
13	2
15	1
16	2
22	1
23	5
Total	5.349

En la tabla 4.10 se puede observar el porcentaje de cumplimentación de datos de la sección de fármacos.

Se notificaron 6.249 (89,41 %) fármacos como especialidad farmacéutica, 491 (7,03 %) como sustancia química, y 249 (3,56 %) con un código único asignado por el centro coordinador. De 6.813 (97,48 %) fármacos se pudo recalcular el código de principio activo o asociación terapéutica de la clasificación ATC, de 71 únicamente el subgrupo químico-terapéutico, de 21 el subgrupo terapéutico, de 9 el grupo terapéutico y de 75 no se pudo calcular la clasificación por falta de información.

La fecha exacta de inicio de tratamiento de los fármacos sospechosos aparecía en 6.367 (91,10 %) fármacos, en 387 (5,54 %) se conocía únicamente el mes y año, y en 184 (2,63 %) únicamente el año. En 51 (0,73 %) ocasiones se desconocía la fecha de inicio de tratamiento. La fecha de fin de tratamiento se conocía en 5.508 (77,8 %) casos, en 324 (4,6 %) casos el mes y en 34 (0,5 %) casos el año. La fecha de fin de tratamiento se conocía en 5.428 (77,66 %) casos, en 316 (4,52 %) casos únicamente se conocía el mes y año, y en 32 (0,46 %) únicamente el año.

La mayoría de profesionales sanitarios (n=2982) notificaron dentro de la primera semana, 1.392 dentro del primer mes y 977 dentro del primer año, 49 tardaron más de un año en notificar la sospecha de RAM (Figura 4.8).

La fecha exacta de inicio de la RAM se conocía en el 80,57 % (n=7.914) de las

Tabla 4.10: Porcentaje de información obtenida de los fármacos notificados

Campo	Conocidos	Porcentaje(%)	Total
Día de inicio de tratamiento	6.367	91,10	
Mes de inicio de tratamiento	6.754	96,64	
Año de inicio de tratamiento	6.938	99,27	
Día de fin de tratamiento	5.428	77,66	
Mes de fin de tratamiento	5.744	82,18	
Año de fin de tratamiento	5.776	82,64	
Dosis del fármaco	3.226	46,16	
Lote del medicamento	376	5,38	
Forma farmacéutica	6.312	90,31	
Vía de administración	6.989	100,00	
Indicación terapéutica	5.968	85,39	
			6.989

reacciones, en el 13,82 % (n=1.358) se conocía el mes de inicio de la reacción, en el 5,25 % (n=516) se conocía el año y en el 0,35 % se desconocía el momento de inicio de la RAM. La fecha exacta del final de la RAM se conocía en el 54,98 % (n=5.401) de los casos, en el 7,12 % (n=699) se conocía el mes, en el 1,93 % (n=190) se conoce el año y en el 35,97 % (n=3.533) se desconocía la fecha de fin de la RAM.

Se obtuvo la fecha de autorización de 6.994 (98,8 %) fármacos sospechosos. Se puede observar en la figura 4.9 el número de principios activos que aparecieron en las notificaciones por año de autorización desde el año 1970. Antes de este año se autorizaron 171 principios activos de los que aparecen en las notificaciones.

Los fármacos pertenecían a 362 subgrupos terapéuticos distintos, que abarcan todos los grupos anatómicos principales de la clasificación ATC, siendo el grupo más notificado el J (Antiinfectivos en general para uso sistémico), seguido del grupo N (Sistema nervioso). Estos datos se muestran en la tabla 4.11.

Agrupando los fármacos por subgrupo terapéutico farmacológico, se ve que el más frecuente fue el J01CR (Combinación de penicilinas, incluidos inhibidores beta-lactámicos), J01MA (Fluorquinolonas) y C10AA (Inhibidores de la HMG CoA reductasa). Los 30 grupos terapéuticos más frecuentemente notificados se pueden observar en la tabla 4.12.

La vía oral fue la más frecuentemente utilizada con 4.318 casos (81 %), seguida de la vía intravenosa no especificada con 254 casos (5 %) y la intramuscular con 211 (4 %). La vía de administración se desconocía en 140 de los casos.

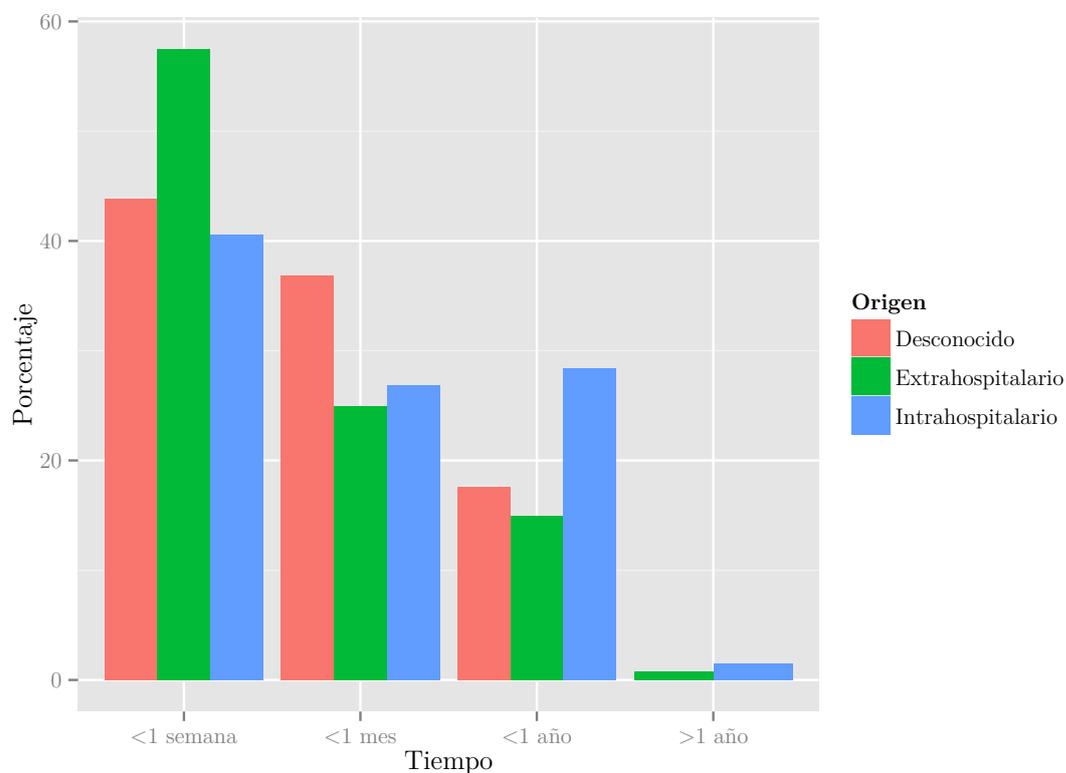


Figura 4.8: Tiempo que se tarda en enviar una notificación tras suspensión del fármaco sospechoso, según origen asistencial

Tabla 4.11: Distribución de los fármacos sospechosos por grupo de ATC

Código ATC	Descripción	Frecuencia(n)
J	Antiinfecciosos de uso sistémico	1.055
N	Sistema nervioso	1.049
C	Aparato cardiovascular	958
M	Sistema musculoesquelético	731
A	Aparato digestivo y metabolismo	332
R	Sistema respiratorio	284
L	Antineoplásicos e inmunomoduladores	230
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	175
G	Aparato genito-urinario y hormonas sexuales	141
V	Varios	138
H	Hormonas sistémicas, excluidas hormonas sexuales	101
D	Dermatológicos	63
S	Órganos de los sentidos	40
P	Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	14

Tabla 4.12: Distribución por subgrupos farmacológicos de los fármacos sospechosos más frecuentes (30 primeros)

ATC	Descripción	n
J01MA	Fluorquinolonas (antiinfecciosos sistémicos)	273
C10AA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (modificadores lípidos)	253
J01CR	Asociaciones de penicilinas, incluidas inhibid.betalactamasa	197
M01AE	Derivados del ácido propiónico (AINES)	176
N06AB	Inhib. selectivos recaptación serotonina (antidepresivos)	156
C09AA	Inhibidores enzima convertasa angiotensina solos	145
N02AX	Otros analgésicos opiáceos	133
M01AB	Derivados del ácido acético y sustanc.relacionadas (AINES)	121
J01FA	Macrólidos (antiinfecciosos sistémicos)	118
N06AX	Otros antidepresivos	117
N03AX	Otros antiepilépticos	112
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones (antiúlceras péptica)	111
M01AH	Coxibs (AINES)	111
V08AB	Contrastes radiológicos nefrotrópicos hidrosol.baja osmolar.	108
B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria	89
M05BA	Bifosfonatos (medicam.con efecto sobre mineralización ósea)	87
C08CA	Derivados de dihidropiridina (bloqueantes calcio efect.vasc)	77
C09CA	Antagonistas angiotensina II solos	67
M01AX	Otros antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos	63
N02BE	Anilinas (analgésicos)	62
N02BB	Pirazolonas (analgésicos)	53
H02AB	Glucocorticoides	50
R05CB	Mucolíticos	50
N05BA	Benzodiazepinas (ansiolíticos)	49
J01CA	Penicilinas de amplio espectro	43
A03FA	Propulsivos	42
C09BA	Inhib.enzima convertasa angiotensina asociados a diuréticos	40
A10BA	Biguanidas (antidiabéticos orales)	38
J07AM	Vacunas contra tétanos	37
C07AB	Betabloqueantes selectivos solos	34

ATC: Subgrupo terapéutico de la ATC

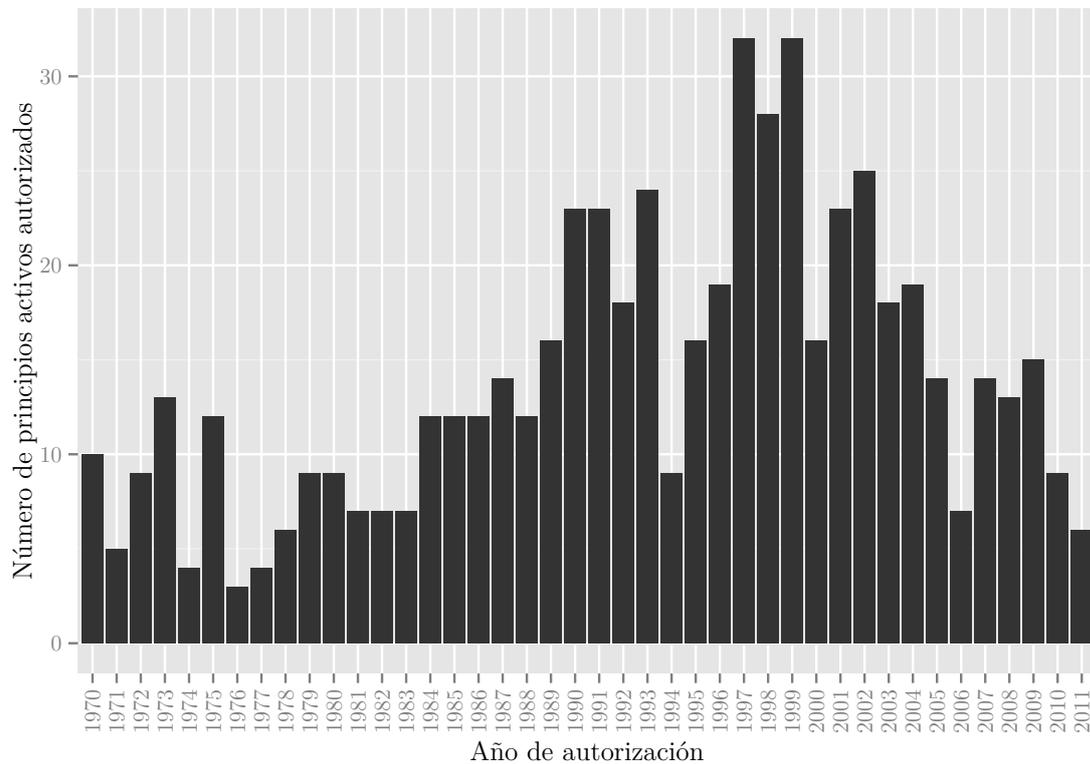


Figura 4.9: Principios activos autorizados por año (desde 1970)

#### 4.1.6. Datos de las notificaciones recibidas

#### 4.1.7. Datos del número de medicamentos recetados durante los años 2003-2012

Hubo recetas de 941 subgrupos diferentes de la clasificación ATC, los 20 subgrupos más recetados se correspondieron con el 49,13% de los envases recetados. En la figura 4.10 se puede observar el ranking de prescripción de los medicamentos a lo largo de los años 2004 a 2012. El ranking de los fármacos recetados se mantuvo durante los años del estudio, siendo sobre todo los cambios en los puestos inferiores. En la tabla 4.13 se puede ver el porcentaje que suponían los diferentes subgrupos por año. Los subgrupos que no aparecen suponían menos del 1% de las recetas.

Tabla 4.13: Porcentaje de recetas con respecto al total de recetas (&gt;1%)

Subgrupo	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	$\bar{x}$
N05BA	7,90	7,96	7,87	7,82	7,65	7,55	7,40	7,33	7,31	7,65	7,64
A02BC	4,18	4,80	5,35	5,89	6,34	6,79	7,10	7,32	7,57	7,98	6,33
C10AA	2,62	2,94	3,25	3,52	3,74	4,04	4,33	4,68	4,89	5,30	3,93
B01AC	3,05	3,31	3,42	3,56	3,64	3,72	3,75	3,84	3,84	3,95	3,61
N02BE	4,39	4,06	4,13	3,70	3,46	3,34	3,27	3,06	3,06	2,98	3,54
M01AE	3,13	3,14	3,21	3,33	3,40	3,38	3,38	3,20	3,14	3,05	3,24
N06AB	2,50	2,47	2,45	2,42	2,41	2,40	2,41	2,45	2,46	2,47	2,44
C09AA	2,33	2,29	2,23	2,21	2,16	2,12	2,03	1,99	1,94	2,00	2,13
C09CA	1,49	1,66	1,76	1,84	1,93	2,05	2,14	2,17	2,18	2,29	1,95
R05CB	1,74	1,64	1,71	1,56	1,72	1,61	1,52	1,42	1,42		1,59
C08CA	1,81	1,74	1,67	1,62	1,59	1,57	1,51	1,45	1,39	1,41	1,58
C03CA	1,36	1,44	1,49	1,54	1,56	1,60	1,62	1,64	1,65	1,71	1,56
N02AX					1,11	1,25	1,41	1,58	1,74	1,90	1,50
C09DA				1,15	1,30	1,43	1,48	1,54	1,58	1,68	1,45
N06AX					1,12	1,22	1,32	1,45	1,55	1,69	1,39
M01AB	1,60	1,51	1,43	1,36	1,16	1,01					1,34
A10BA					1,05	1,28	1,38	1,41	1,41	1,45	1,33
M02AA	1,38	1,37	1,34	1,35	1,32	1,29	1,25	1,21	1,18		1,30
R03AC	1,68	1,54	1,41	1,30	1,22	1,15	1,11	1,04	1,02	1,02	1,25
C01DA	1,42	1,37	1,30	1,25	1,17	1,11	1,04				1,24
J01CR	1,40	1,22	1,19	1,10	1,08						1,20
S01XA				1,01	1,07	1,14	1,18	1,21	1,24		1,14
R03AK				1,02	1,07	1,11	1,15	1,15	1,13	1,13	1,11
C07AB									1,03	1,17	1,10
N03AX										1,06	1,06
N02BB	1,04	1,03	1,01								1,03

 $\bar{x}$  : media

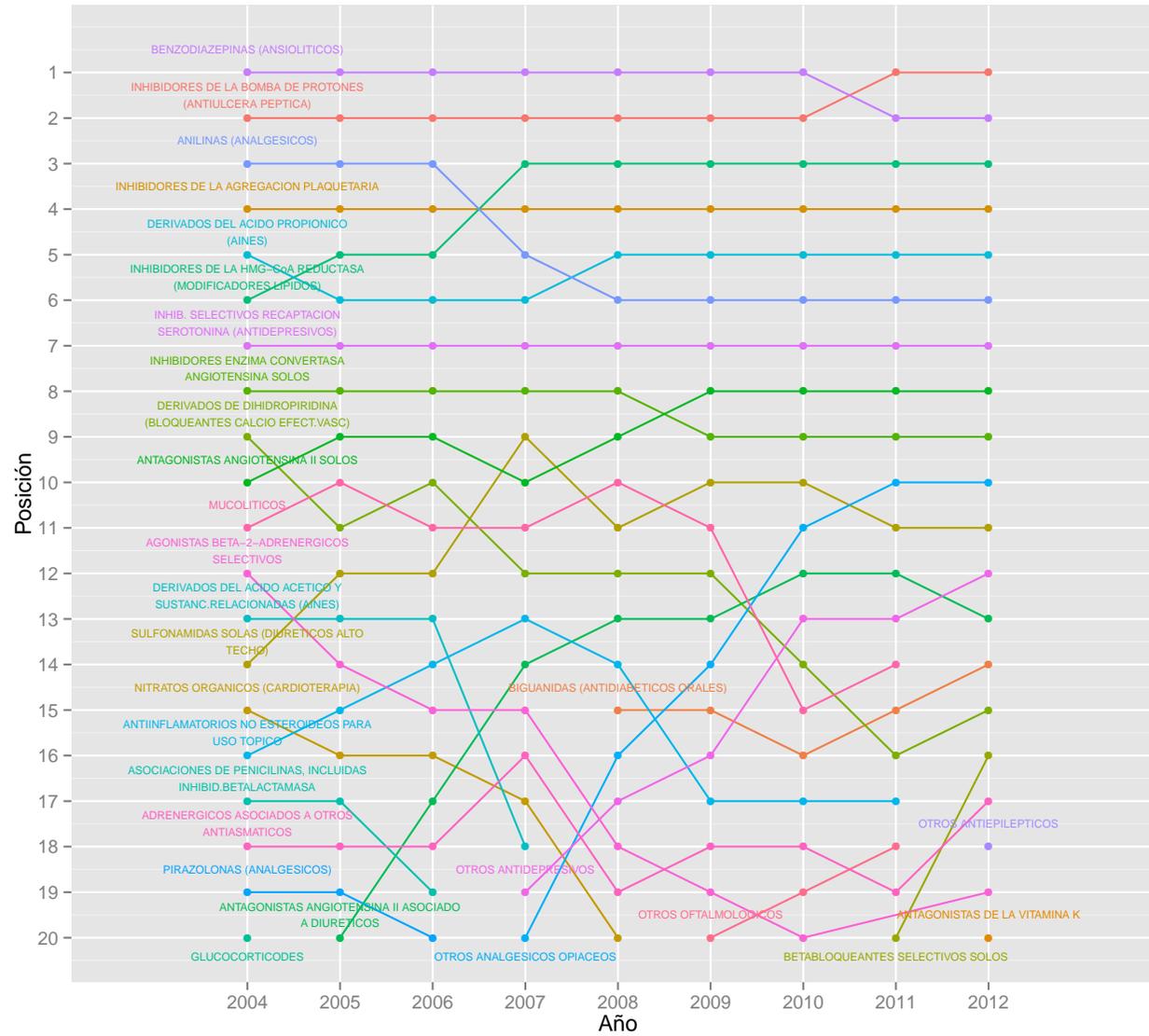


Figura 4.10: Ranking por número de envases recetados a lo largo de los años. Ver códigos en página 69 y ampliación en desplegable

En la figura 4.11 se muestra el ranking por subgrupos teniendo en cuenta las notificaciones de FEDRA. En este caso se observa que la distribución era más irregular, no había una clasificación clara. Existían 23 subgrupos terapéuticos que aparecieron dentro del grupo de los 20 medicamentos más notificados y los 20 más recetados. La tabla 4.14 muestra el listado.

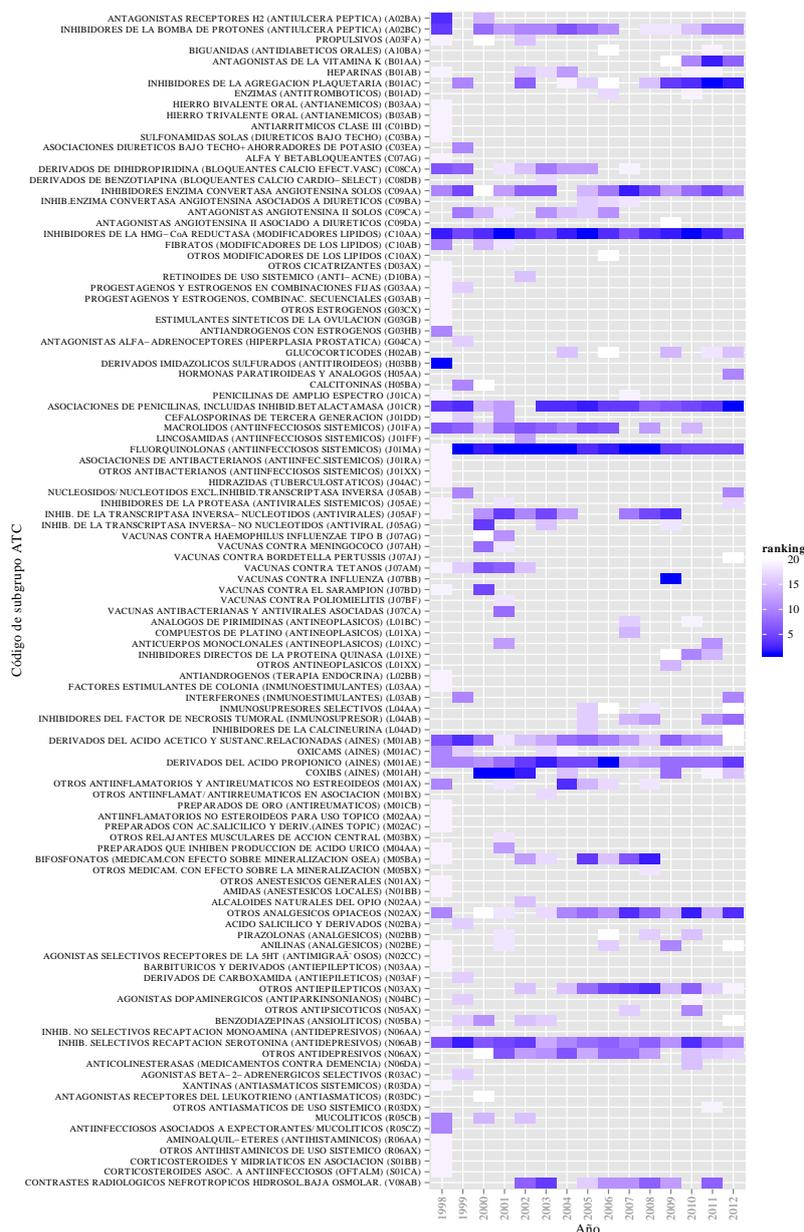


Figura 4.11: Ranking de subgrupos terapéuticos notificados por año. (Ver ampliación en desplegable de la página siguiente)

Tabla 4.14: Subgrupos terapéuticos más recetados que también aparecen como más notificados

Grupo terapéutico principal	ATC	Descripción
Medicamentos para trastornos relacionados con la acidez	A02BC	Inhibidores de la bomba de protones (antiúlceras pépticas)
Antidiabéticos	A10BA	Biguanidas (antidiabéticos orales)
Antitrombóticos	B01AA	Antagonistas de la vitamina K
	B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria
Bloqueantes de los canales del calcio	C08CA	Derivados de dihidropiridina (bloqueantes calcio efect.vasc)
Antihipertensivos acción sistema renina-angiotensina	C09AA	Inhibidores enzima convertasa angiotensina solos
	C09CA	Antagonistas angiotensina II solos
	C09DA	Antagonistas angiotensina II asociado a diuréticos
Modificadores de los lípidos	C10AA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
Corticosteroides de uso sistémico	H02AB	Glucocorticodes
Antibacterianos de uso sistémico	J01CR	Asociaciones de penicilinas, incluidas inhibid.betalactamasa
Antiinflamatorios y antireumáticos	M01AB	Derivados del ácido acético y sustanc.relacionadas (AINES)
	M01AE	Derivados del ácido propiónico (AINES)
Productos tópicos para dolor articular y muscular	M02AA	Antiinflamatorios no esteroideos para uso topico
Analgésicos	N02AX	Otros analgésicos opiaceos
	N02BB	Pirazolonas (analgésicos)
	N02BE	Anilinas (analgésicos)
Antiepilépticos	N03AX	Otros antiepilépticos
Psicolépticos	N05BA	Benzodiazepinas (ansiolíticos)
Psicoanalépticos	N06AB	Inhib. selectivos recaptación serotonina (antidepresivos)
	N06AX	Otros antidepresivos
Medicamentos contra enfermedades obstructivas vías respiratorias	R03AC	Agonistas beta-2-adrenérgicos selectivos
Preparados para la tos y el resfriado	R05CB	Mucolíticos

ATC: Subgrupo terapéutico ATC

## 4.2. Relevancia de las notificaciones recibidas

De los 4.688 casos recibidos a través de TA, 1.776 (38,02 %) se consideraron relevantes, considerando el total de notificaciones el porcentaje subía al 46 %. Había 987 (21,05 %) casos graves, 274 (5,85 %) eran RAM desconocidas para el fármaco sospechoso y 842 (17,96 %) eran medicamentos nuevos en el momento de la notificación. Hubo 639 fármacos que aparecieron como sospechosos en notificaciones relevantes, el medicamento con más notificaciones relevantes fue el levofloxacino. En la tabla 4.15 se muestran los 20 fármacos que más notificaciones relevantes tienen, con el porcentaje de notificaciones relevantes con respecto al total de notificaciones recibidas de ese fármaco. En la tabla 4.16 se muestran los fármacos que tuvieron todas sus notificaciones relevantes (100 %) por orden de frecuencia.

En la tabla 4.17 se puede observar la distribución a lo largo de los años. La media de notificaciones relevantes por año fue del 43,41 %, a expensas de notificaciones graves. En las figuras 4.12), se puede ver la distribución según los criterios de relevancia.

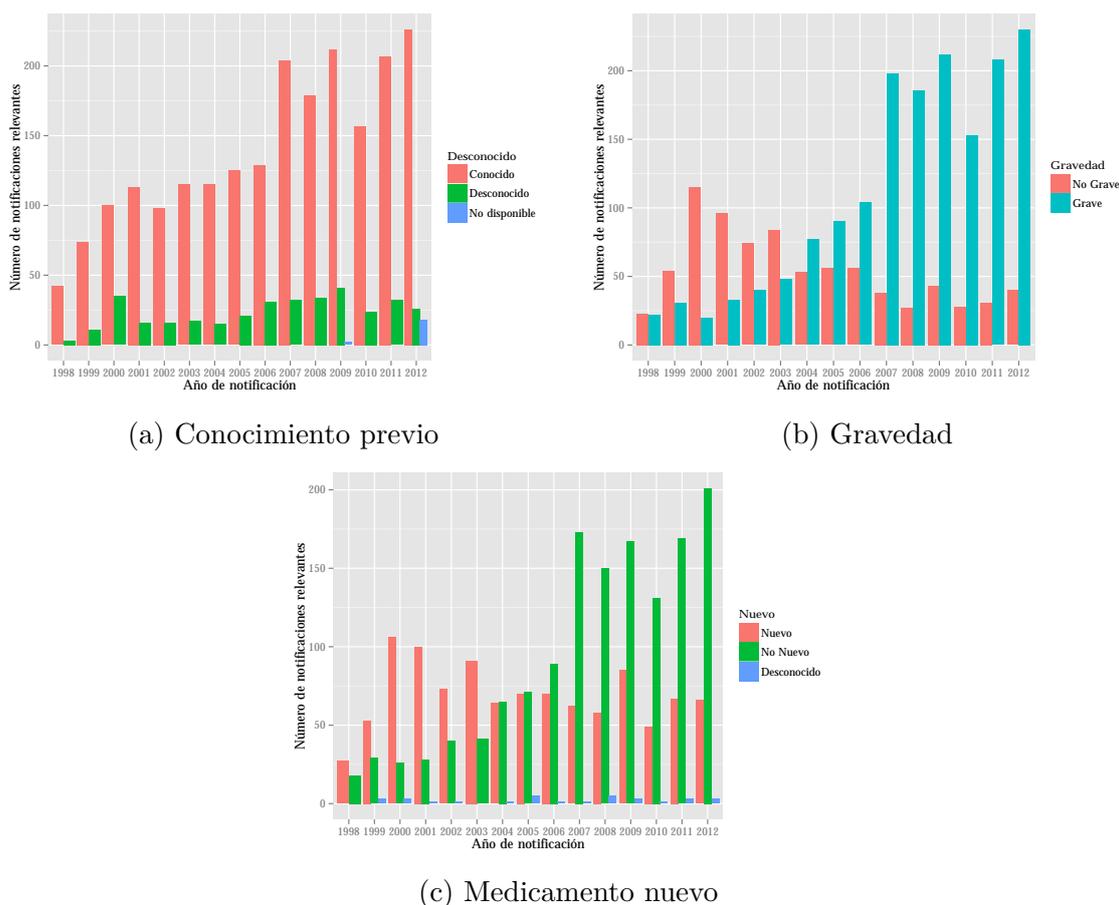


Figura 4.12: Número de notificaciones relevantes según criterio de relevancia por año

Teniendo en cuenta el nivel asistencial, había 3991 (84,99 %) notificaciones extrahospitalarias, 690 (14,69 %) intrahospitalarias y 15 de origen desconocido. Si aplicamos un test de  $\chi^2$  obtenemos un valor de 326,3995 con un p-valor de  $2,2 \cdot 10^{-16}$

Tabla 4.15: Los primeros 20 fármacos que más aparecen en las notificaciones relevantes y sus porcentajes

Código ATC	Nombre	Relevantes	Total	%
J01MA12	LEVOFLOXACINO	46	82	56,10
J01MA14	MOXIFLOXACINO	39	86	45,35
J01CR02	AMOXICILINA + CLAVULÁNICO ACIDO	37	197	18,78
C10AA05	ATORVASTATINA	33	82	40,24
M01AH02	ROFECOXIB	33	33	100,00
V08AB05	IOPROMIDA	33	67	49,25
B01AC23	CILOSTAZOL	32	32	100,00
M01AH01	CELECOXIB	30	45	66,67
M01AH05	ETORICOXIB	28	36	77,78
N03AX16	PREGABALINA	28	31	90,32
L04AB02	INFLIXIMAB	25	27	92,59
M01AE01	IBUPROFENO	24	99	24,24
N06AB10	ESCITALOPRAM	24	39	61,54
N06AX21	DULOXETINA	24	25	96,00
C10AX09	EZETIMIBA	21	22	95,45
H05AA02	TERIPARATIDA	20	20	100,00
L04AB04	ADALIMUMAB	20	20	100,00
M01AX21	DIACEREINA	20	21	95,24
A02BC01	OMEPRAZOL	19	65	29,23
B01AC04	CLOPIDOGREL	19	30	63,33

$<0,05$ , por lo que se puede considerar significativo.

Las tablas 4.18, 4.19, 4.20, 4.21 muestran la relevancia de las notificaciones según nivel asistencial, en médicos de atención primaria, según el formato de notificación y según la profesión del notificador. El test de  $\chi^2$  entre relevancia y profesión (médico/farmacéutico) es de 0,2935 con un p-valor de 0,8635  $>0,05$ , por lo que se puede considerar que no hay diferencia. El test de  $\chi^2$  entre relevancia y médicos (Intrahospitalarios/extrahospitalarios) es de 724,5383 con un p-valor de  $2,2 \cdot 10^{-16} <0,05$  por lo que se puede considerar que hay una diferencia significativa. El test de  $\chi^2$  entre relevancia y Formato OMI-AP/TA es de 533,2761 con un p-valor de  $2,2 \cdot 10^{-16} <0,05$ .

Tabla 4.16: Los 20 primeros fármacos que tienen todas sus notificaciones relevantes por frecuencia de notificación

Código ATC	Nombre	n
M01AH02	ROFECOXIB	33
B01AC23	CILOSTAZOL	32
H05AA02	TERIPARATIDA	20
L04AB04	ADALIMUMAB	20
C10AA07	ROSUVASTATINA	18
C10AA06	CERIVASTATINA	16
L01XX32	BORTEZOMIB	13
L04AD02	TACROLIMUS	13
R03DX07	ROFLUMILAST	13
J05AG03	EFAVIRENZ	12
J07BM01	VACUNA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 6,11,16,18	12
G02BB01	ANILLO VAGINAL CON PROGESTAGENO Y ESTROGENO	11
L01BC06	CAPECITABINA	11
L01XA03	OXALIPLATIN	10
L04AX01	AZATIOPRINA	10
C01BD07	DRONEDARONA	9
L01XA01	CISPLATINO	9
L01XE01	IMATINIB	9
N06DX01	MEMANTINA	9
L01BC05	GEMCITABINA	8

Tabla 4.17: Notificaciones espontáneas según relevancia

Año	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot
1998	27,00	28,12	22,00	22,92	3,00	3,12	45,00	46,88	96,00
1999	52,00	26,67	30,00	15,38	11,00	5,64	84,00	43,08	195,00
2000	106,00	46,09	20,00	8,70	35,00	15,22	135,00	58,70	230,00
2001	91,00	47,40	26,00	13,54	16,00	8,33	118,00	61,46	192,00
2002	56,00	25,00	25,00	11,16	16,00	7,14	90,00	40,18	224,00
2003	68,00	22,37	25,00	8,22	16,00	5,26	96,00	31,58	304,00
2004	58,00	17,06	60,00	17,65	14,00	4,12	113,00	33,24	340,00
2005	66,00	17,10	72,00	18,65	21,00	5,44	128,00	33,16	386,00
2006	68,00	16,35	94,00	22,60	31,00	7,45	150,00	36,06	416,00
2007	59,00	10,63	185,00	33,33	31,00	5,59	223,00	40,18	555,00
2008	54,00	12,68	166,00	38,97	32,00	7,51	193,00	45,31	426,00
2009	84,00	19,35	180,00	41,47	41,00	9,45	223,00	51,38	434,00
2010	45,00	12,33	129,00	35,34	18,00	4,93	157,00	43,01	365,00
2011	66,00	15,17	161,00	37,01	30,00	6,90	192,00	44,14	435,00
2012	55,00	11,90	159,00	34,42	26,00	5,63	198,00	42,86	462,00
$\bar{x}$	63,67	21,88	90,27	23,96	22,73	6,78	143,00	43,41	337,33

N: nuevos, G: graves, D: desconocidas, R: relevantes, Tot: total

Tabla 4.18: Notificaciones espontáneas según relevancia de las notificaciones enviadas por médicos de AP

Año	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot
1998	15,00	35,71	3,00	7,14	2,00	4,76	18,00	42,86	42,00
1999	34,00	28,81	11,00	9,32	6,00	5,08	49,00	41,53	118,00
2000	53,00	47,32	6,00	5,36	18,00	16,07	65,00	58,04	112,00
2001	49,00	49,00	5,00	5,00	7,00	7,00	56,00	56,00	100,00
2002	22,00	27,16	4,00	4,94	8,00	9,88	30,00	37,04	81,00
2003	34,00	21,38	4,00	2,52	4,00	2,52	41,00	25,79	159,00
2004	35,00	15,28	17,00	7,42	9,00	3,93	54,00	23,58	229,00
2005	40,00	15,27	20,00	7,63	8,00	3,05	64,00	24,43	262,00
2006	36,00	13,74	22,00	8,40	16,00	6,11	63,00	24,05	262,00
2007	30,00	8,98	80,00	23,95	16,00	4,79	102,00	30,54	334,00
2008	31,00	10,69	82,00	28,28	13,00	4,48	103,00	35,52	290,00
2009	47,00	16,26	74,00	25,61	14,00	4,84	109,00	37,72	289,00
2010	23,00	9,02	56,00	21,96	9,00	3,53	75,00	29,41	255,00
2011	37,00	12,59	59,00	20,07	17,00	5,78	84,00	28,57	294,00
2012	32,00	9,79	55,00	16,82	10,00	3,06	87,00	26,61	327,00
$\bar{x}$	34,53	21,40	33,20	12,96	10,47	5,66	66,67	34,78	210,27

N: nuevos, G: graves, D: desconocidas, R: relevantes, Tot: total

Tabla 4.19: Notificaciones espontáneas según relevancia y nivel asistencial

Año	Extrahospitalario									Intrahospitalario								
	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot
1998	22,00	34,92	4,00	6,35	2,00	3,17	25,00	39,68	63,00	5,00	15,15	18,00	54,55	1,00	3,03	20,00	60,61	33,00
1999	44,00	27,16	13,00	8,02	8,00	4,94	62,00	38,27	162,00	8,00	24,24	17,00	51,52	3,00	9,09	22,00	66,67	33,00
2000	79,00	44,38	8,00	4,49	31,00	17,42	101,00	56,74	178,00	27,00	51,92	12,00	23,08	4,00	7,69	34,00	65,38	52,00
2001	73,00	48,34	7,00	4,64	14,00	9,27	87,00	57,62	151,00	18,00	43,90	19,00	46,34	2,00	4,88	31,00	75,61	41,00
2002	49,00	28,32	9,00	5,20	15,00	8,67	68,00	39,31	173,00	7,00	13,73	16,00	31,37	1,00	1,96	22,00	43,14	51,00
2003	54,00	21,09	7,00	2,73	10,00	3,91	69,00	26,95	256,00	14,00	29,79	18,00	38,30	6,00	12,77	27,00	57,45	47,00
2004	48,00	16,55	29,00	10,00	13,00	4,48	78,00	26,90	290,00	10,00	20,83	31,00	64,58	1,00	2,08	35,00	72,92	48,00
2005	51,00	15,32	27,00	8,11	14,00	4,20	82,00	24,62	333,00	15,00	27,78	46,00	85,19	7,00	12,96	47,00	87,04	54,00
2006	50,00	14,84	33,00	9,79	26,00	7,72	87,00	25,82	337,00	18,00	24,00	57,00	76,00	4,00	5,33	59,00	78,67	75,00
2007	43,00	9,56	100,00	22,22	21,00	4,67	135,00	30,00	450,00	15,00	14,42	84,00	80,77	10,00	9,62	87,00	83,65	104,00
2008	36,00	10,56	100,00	29,33	19,00	5,57	126,00	36,95	341,00	17,00	20,99	63,00	77,78	12,00	14,81	64,00	79,01	81,00
2009	57,00	16,91	93,00	27,60	19,00	5,64	134,00	39,76	337,00	19,00	22,89	73,00	87,95	18,00	21,69	75,00	90,36	83,00
2010	29,00	9,93	70,00	23,97	12,00	4,11	95,00	32,53	292,00	11,00	20,00	41,00	74,55	4,00	7,27	44,00	80,00	55,00
2011	42,00	12,65	73,00	21,99	20,00	6,02	102,00	30,72	332,00	10,00	15,38	50,00	76,92	2,00	3,08	52,00	80,00	65,00
2012	35,00	10,23	57,00	16,67	11,00	3,22	92,00	26,90	342,00	12,00	17,14	53,00	75,71	4,00	5,71	57,00	81,43	70,00
$\bar{x}$	47,47	21,38	42,00	13,41	15,67	6,20	89,53	35,52	269,13	13,73	24,14	39,87	62,97	5,27	8,13	45,07	73,46	59,47

N: nuevos, G: graves, D: desconocidas, R: relevantes, Tot: total

Tabla 4.20: Notificaciones espontáneas según relevancia de las notificaciones enviadas por soporte

Año	Tarjeta amarilla									Programa OMI-AP								
	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot
1998	15,00	35,71	3,00	7,14	2,00	4,76	18,00	42,86	42,00									
1999	33,00	29,46	11,00	9,82	6,00	5,36	48,00	42,86	112,00	1,00	16,67				1,00	16,67	6,00	
2000	53,00	47,75	6,00	5,41	18,00	16,22	65,00	58,56	111,00									
2001	47,00	47,96	4,00	4,08	7,00	7,14	54,00	55,10	98,00	2,00	100,00	1,00	50,00		2,00	100,00	2,00	
2002	20,00	28,57	4,00	5,71	7,00	10,00	27,00	38,57	70,00	2,00	18,18			1,00	9,09	3,00	27,27	11,00
2003	17,00	20,73	3,00	3,66	3,00	3,66	22,00	26,83	82,00	17,00	22,08	1,00	1,30	1,00	1,30	19,00	24,68	77,00
2004	14,00	17,28	10,00	12,35	3,00	3,70	21,00	25,93	81,00	21,00	14,19	7,00	4,73	6,00	4,05	33,00	22,30	148,00
2005	14,00	22,95	10,00	16,39	3,00	4,92	23,00	37,70	61,00	26,00	12,94	10,00	4,98	5,00	2,49	41,00	20,40	201,00
2006	6,00	18,75	8,00	25,00	5,00	15,62	14,00	43,75	32,00	30,00	13,04	14,00	6,09	11,00	4,78	49,00	21,30	230,00
2007	9,00	19,57	23,00	50,00	7,00	15,22	27,00	58,70	46,00	21,00	7,29	57,00	19,79	9,00	3,12	75,00	26,04	288,00
2008	14,00	19,44	21,00	29,17	5,00	6,94	31,00	43,06	72,00	16,00	7,51	57,00	26,76	7,00	3,29	67,00	31,46	213,00
2009	9,00	33,33	16,00	59,26			17,00	62,96	27,00	38,00	14,56	58,00	22,22	14,00	5,36	92,00	35,25	261,00
2010	1,00	7,14	6,00	42,86	2,00	14,29	8,00	57,14	14,00	22,00	9,21	49,00	20,50	7,00	2,93	66,00	27,62	239,00
2011	3,00	16,67	3,00	16,67	2,00	11,11	5,00	27,78	18,00	33,00	12,27	54,00	20,07	15,00	5,58	77,00	28,62	269,00
2012	3,00	8,33	10,00	27,78	1,00	2,78	11,00	30,56	36,00	28,00	9,86	42,00	14,79	9,00	3,17	72,00	25,35	284,00
$\bar{x}$	17,20	24,91	9,20	21,02	5,07	8,69	26,07	43,49	60,13	19,77	19,83	31,82	17,38	7,73	4,11	45,92	31,30	171,46

N: nuevos, G: graves, D: desconocidas, R: relevantes, Tot: total

Tabla 4.21: Notificaciones espontáneas según relevancia y profesión del notificador

Año	Médico									Farmacéutico								
	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot	N	(%)	G	(%)	D	(%)	R	(%)	Tot
1998	20,00	26,67	21,00	28,00	3,00	4,00	38,00	50,67	75,00	7,00	33,33	1,00	4,76			7,00	33,33	21,00
1999	42,00	28,00	27,00	18,00	9,00	6,00	70,00	46,67	150,00	9,00	21,43	3,00	7,14	2,00	4,76	13,00	30,95	42,00
2000	66,00	44,30	16,00	10,74	22,00	14,77	84,00	56,38	149,00	37,00	52,11	4,00	5,63	13,00	18,31	48,00	67,61	71,00
2001	63,00	45,99	21,00	15,33	9,00	6,57	83,00	60,58	137,00	24,00	51,06	4,00	8,51	7,00	14,89	31,00	65,96	47,00
2002	28,00	21,37	19,00	14,50	9,00	6,87	51,00	38,93	131,00	24,00	29,27	6,00	7,32	7,00	8,54	35,00	42,68	82,00
2003	45,00	22,28	19,00	9,41	10,00	4,95	65,00	32,18	202,00	23,00	24,73	6,00	6,45	6,00	6,45	31,00	33,33	93,00
2004	42,00	15,44	47,00	17,28	10,00	3,68	85,00	31,25	272,00	14,00	25,45	10,00	18,18	4,00	7,27	25,00	45,45	55,00
2005	55,00	17,68	64,00	20,58	14,00	4,50	108,00	34,73	311,00	11,00	16,42	7,00	10,45	6,00	8,96	18,00	26,87	67,00
2006	50,00	15,24	72,00	21,95	20,00	6,10	115,00	35,06	328,00	16,00	21,05	15,00	19,74	8,00	10,53	27,00	35,53	76,00
2007	46,00	10,77	157,00	36,77	26,00	6,09	182,00	42,62	427,00	11,00	9,02	25,00	20,49	5,00	4,10	38,00	31,15	122,00
2008	48,00	13,15	143,00	39,18	26,00	7,12	164,00	44,93	365,00	6,00	11,11	18,00	33,33	6,00	11,11	24,00	44,44	54,00
2009	69,00	18,70	152,00	41,19	36,00	9,76	187,00	50,68	369,00	13,00	23,21	24,00	42,86	5,00	8,93	31,00	55,36	56,00
2010	39,00	12,11	114,00	35,40	13,00	4,04	135,00	41,93	322,00	6,00	16,22	14,00	37,84	4,00	10,81	21,00	56,76	37,00
2011	59,00	15,86	130,00	34,95	25,00	6,72	157,00	42,20	372,00	7,00	14,00	27,00	54,00	6,00	12,00	31,00	62,00	50,00
2012	47,00	11,55	128,00	31,45	20,00	4,91	162,00	39,80	407,00	6,00	25,00	9,00	37,50	1,00	4,17	13,00	54,17	24,00
$\bar{x}$	47,93	21,27	75,33	24,98	16,80	6,40	112,40	43,24	267,80	14,27	24,89	11,53	20,95	5,71	9,34	26,20	45,71	59,80

N: nuevos, G: graves, D: desconocidas, R: relevantes, Tot: total

### 4.3. Estudio de las posibles señales a partir de los datos del CFVAS

Teniendo en cuenta todas las notificaciones recibidas en el CFVAS a lo largo de 14 años, se obtuvieron 8.171 asociaciones entre fármaco sospechoso y reacción.

#### 4.3.1. Estadísticos

Se calcularon las ORs, las PRRs y las Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de cada una de las asociaciones fármaco-reacción, con respecto a todas las notificaciones de Asturias. En la tabla 4.22 se pueden ver los primeros 30 resultados ordenados por valor de OR, teniendo en cuenta que el número de casos debía de ser mayor de 3. El valor máximo de OR corresponde al embarazo no intencionado con la utilización de un anillo vaginal con progestágeno y estrógeno. Todas las asociaciones que aparecían eran conocidas, según los datos recogidos en FEDRA. No existen casos que sean significativos para uno de los estadísticos y no lo sea para los demás. Todas las reacciones que aparecieron como significativas eran reacciones consideradas conocidas, teniendo en cuenta los datos de conocimiento previo introducido en FEDRA.

Tabla 4.22: 30 primeras OR, PRR y  $\chi^2$  significativas, ordenadas por OR

Principio activo	Término preferente	Casos	Odds Ratio (IC 95 %)	PRR (IC 95 %)	$\chi^2$
ANILLO VAGINAL CON PROGESTAGENO Y ESTROGENO	Embarazo no intencionado	6	7.095,00 (688,22–73.144,07)	2.838,60 (375,02–21.485,74)	2.045,13
ZOLEDRONICO ACIDO	Osteonecrosis mandibular	5	1.476,88 (248,94–8.761,92)	909,23 (193,59–4.270,42)	1.050,45
ACENOCUMAROL	Coagulopatía	4	1.350,86 (211,93–8.610,52)	860,00 (175,21–4.221,27)	876,11
MICOFENOLICO ACIDO	Nefropatía asociada a polyomavirus	4	590,62 (125,39–2.782,10)	295,81 (111,07–787,85)	600,52
TOXOIDE TETANICO	Inflamación de la zona de inyección	5	453,75 (109,34–1.882,93)	202,22 (91,08–448,98)	587,00
TACROLIMUS	Nefropatía asociada a polyomavirus	4	393,58 (92,99–1.665,86)	236,55 (84,67–660,90)	479,22
PERTUSSIS ANTIGENO PURIFICADO ASOCIADO A TOXOIDES	Inflamación en la zona de vacunación	4	369,96 (76,90–1.779,87)	299,68 (71,41–1.257,67)	390,42
PERTUSSIS ANTIGENO PURIFICADO ASOCIADO A TOXOIDES	Eritema indurado	4	277,41 (64,07–1.201,07)	224,76 (60,16–839,67)	340,82
VACUNA PAPILOMAVIRUS HUMANO TIPOS 6,11,16,18	Síncope	5	261,83 (69,72–983,30)	131,42 (60,70–284,54)	411,32
ESPIRONOLACTONA	Ginecomastia	7	243,81 (72,82–816,29)	102,17 (55,60–187,73)	482,71
OXCARBAZEPINA	Hiponatremia	6	241,69 (75,19–776,91)	145,42 (63,79–331,46)	495,82
CLEBOPRIDA EN ASOCIACION	Trastorno extrapiramidal	4	224,62 (57,10–883,63)	135,17 (53,77–339,82)	317,56
PREDNISONA	Nefropatía asociada a polyomavirus	4	181,38 (48,55–677,59)	138,94 (46,17–418,13)	279,44
LEVOFLOXACINO	Tendinitis	32	140,58 (76,17–259,45)	84,75 (51,62–139,14)	1.056,52
AMLODIPINO	Edema gravitacional	4	134,40 (34,28–526,95)	117,73 (33,13–418,37)	196,41

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.22: 30 primeras OR, PRR y  $\chi^2$  significativas, ordenadas por OR (cont.)

Principio activo	Término preferente	Casos	Odds Ratio (IC 95 %)	PRR (IC 95 %)	$\chi^2$
LEVOFLOXACINO	Ruptura tendinosa	4	122,61 (22,12–679,56)	116,53 (21,65–627,08)	116,20
TIETILPERAZINA	Trastorno extrapiramidal	4	122,39 (34,75–431,00)	90,02 (33,49–241,99)	209,61
ENALAPRIL	Tos	51	97,54 (59,99–158,58)	43,43 (31,85–59,24)	1.146,45
TOXOIDE TETANICO + TOXOIDE DIFTERICO	Inflamación de la zona de inyección	5	95,22 (30,90–293,46)	75,59 (29,23–195,51)	215,23
PERINDOPRIL	Tos	4	86,50 (15,67–477,42)	29,50 (16,26–53,54)	82,37
LISINOPRIL	Tos	5	72,75 (17,16–308,38)	27,91 (15,80–49,29)	101,85
COLCHICINA EN ASOCIACION	Diarrea	6	63,04 (12,65–314,18)	16,51 (10,84–25,15)	74,06
METAMIZOL MAGNESICO	Agranulocitosis	5	59,13 (19,05–183,56)	53,20 (18,50–152,99)	132,86
METFORMINA	Flatulencia	6	56,71 (20,81–154,55)	47,68 (19,76–115,03)	167,44
MENINGOCOCO C ANTIGENO POLISACARIDOS PURIFICADOS CONJUGADA	Pirexia	4	55,21 (16,50–184,71)	39,72 (16,26–97,06)	103,41
ATORVASTATINA	Miopatía	4	52,52 (13,81–199,68)	49,77 (13,63–181,69)	80,61
IOHEXOL	Erupción	5	52,00 (12,31–219,63)	20,12 (11,50–35,22)	72,66
DEXAMETASONA	Rubefacción	4	46,25 (14,36–148,95)	36,19 (14,17–92,40)	91,88
CILOSTAZOL	Palpitaciones	5	44,67 (15,61–127,84)	37,39 (15,10–92,59)	115,61
IBANDRONICO ACIDO	Artralgia	4	43,46 (13,64–138,52)	34,97 (13,47–90,77)	87,75

## 4.4. Estudio de los inhibidores de la bomba de protones (A02BC)

### 4.4.1. Análisis de los principios activos

El subgrupo terapéutico A02BC pertenece al grupo de los inhibidores de la bomba de protones y consta de 5 principios activos. En los últimos años fue el subgrupo terapéutico más recetado y supuso el 6,33% de los envases recetados en el periodo 2003-2012. En la tabla 4.23 se muestran los niveles de la clasificación ATC a los que pertenecen.

Tabla 4.23: Niveles de ATC del subgrupo A02BC

Nivel	Descripcion
A	Aparato digestivo y metabolismo
A02	Medicamentos para trastornos relac. con la acidez
A02BC	Inhibidores de la bomba de protones (antiúlceras péptica)

El primer medicamento autorizado del subgrupo fue el omeprazol (1989). En la tabla 4.24 se puede ver un resumen del número de especialidades y genéricos que se habían comercializado hasta el momento.

Tabla 4.24: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
A02BC01	OMEPRAZOL	12/1989	66(61)	3	312	339
A02BC02	PANTOPRAZOL	03/1996	18(17)	2	275	34
A02BC03	LANSOPRAZOL	11/1993	11(11)	1	110	33
A02BC04	RABEPRAZOL	07/1999	6(4)	0	60	12
A02BC05	ESOMEPRAZOL	05/2001	15(12)	1	99	18

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Las sustancias químicas que aparecen en el subgrupo A02BC también se pueden encontrar en otros subgrupos como principios activos diferentes, así por ejemplo el esomeprazol aparece como A02BC05 y dentro de la combinación M01AE52 (asociación de esomeprazol y naproxeno) (tabla 4.25). Este último no se tuvo en cuenta en el estudio, ya que se trata de una combinación y no es posible atribuirle la reacción a una de las sustancias químicas de forma inequívoca.

Tabla 4.25: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
ESOMEPRAZOL	A02BC05	117	1
	M01AE52	1	2
LANSOPRAZOL	A02BC03	143	1
OMEPRAZOL	A02BC01	650	1
PANTOPRAZOL	A02BC02	309	1
RABEPRAZOL	A02BC04	72	1

#### 4.4.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso del subgrupo A02BC fueron 116. Se notificaron 84 fármacos como especialidad farmacéutica, 32 como principio activo. En la tabla 4.26 se puede observar el resumen de la distribución según el tipo de notificación.

Cabe destacar el número de casos provenientes de notificación espontánea (99 %), que la mayoría de los casos provenía de una única fuente primaria (98 %), que el formato de notificación fue sobre todo a través de TA (94 %), que la mayoría tienen origen extrahospitalario (93 %), que fueron notificados sobre todo como especialidad farmacéutica (75 %), y que en 116 casos (68 %) el fármaco estaba incluido como sospechoso de la reacción.

Hubo 59 casos que fueron mujeres y 57 hombres. En la figura 4.13 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad.

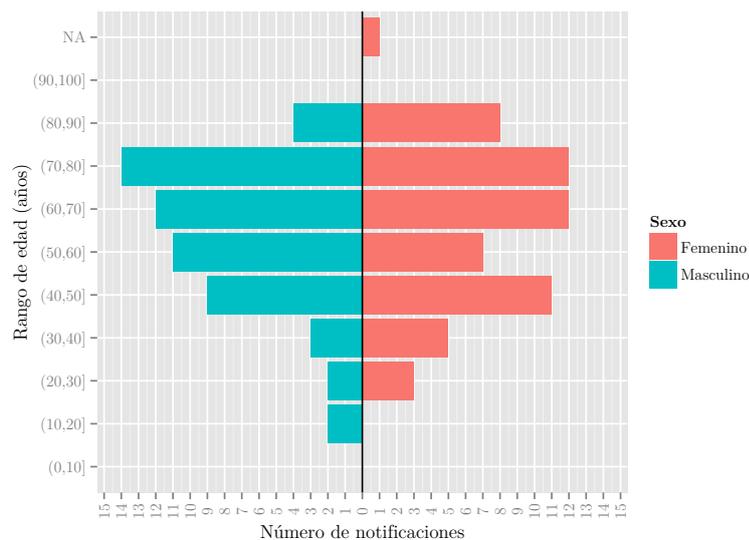


Figura 4.13: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

Para las 118 notificaciones recibidas, se pudo identificar al notificador en 114 notificaciones. Hubo 90 notificadores diferentes, con una media de 1,30 notificaciones

Tabla 4.26: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	115
	Estudio	1
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	114
	2	2
Formato de notificación	TA	111
	Industria	6
	Revision bibliográfica	1
Origen	Extrahospitalario	108
	Intrahospitalario	7
	Desconocido	1
Profesión	Médico	96
	Farmacéutico	20
	Otro profesional	2
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	84
	Principio activo	32
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	114
	No sospechoso de haber producido la RAM	55
	Sospechoso por interacción	2

por notificador, siendo el número máximo de notificaciones recibidas por una misma persona de 5, concretamente, por un médico.

En la tabla 4.27 se muestran las reacciones significativas calculadas según el OR, la PRR y  $\chi^2$ . También se incluye si la reacción aparecía en BOT.

La relevancia de las notificaciones recibidas con fármacos del grupo A02BC se encuentra en torno al 42 %, sobre todo a expensas de notificaciones graves del omeprazol. En la tabla 4.28 se muestra el resumen de las notificaciones que se consideraron relevantes para cada principio activo. Las sospechas de RAM por esomeprazol que se consideraron relevantes suponían el 73 % de las notificaciones recibidas, esto fue sobre todo por ser notificadas durante los primeros 5 años de su comercialización, aunque también es destacable el número de casos que se consideraron graves (33 %). El fármaco del grupo con más notificaciones graves fue el omeprazol con 17 notificaciones, también era el fármaco que más tiempo llevaba autorizado.

Tabla 4.27: OR, PRR y  $\chi^2$  de la asociación fármaco y reacción

PA (ATC)	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
<b>OMEPRAZOL</b>						
	Ginecomastia	4	12,8 (4,47–36,65)	12,34 (4,48–34,05)	28,03	Sí
	Hepatitis	4	5,53 (1,99–15,38)	5,35 (2–14,33)	9,72	Sí
	Mialgia	4	3,17 (1,15–8,73)	3,09 (1,16–8,18)	3,68	Sí
<b>ESOMEPRAZOL</b>						
	Dolor abdominal	4	8,87 (3,1–25,37)	7,99 (3,13–20,39)	17,77	Sí

OR:Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR:Proportional Reporting Ratio,  $\chi^2$ :Chi cuadrado, BOT:Aparece en BOT

Tabla 4.28: Distribución de las notificaciones por criterios de relevancia

Principio activo	Código ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
OMEPRAZOL	A02BC01	17	25,76	4	6,06	7	10,61	20	30,30	66
PANTOPRAZOL	A02BC02	5	27,78	2	11,11	4	22,22	7	38,89	18
LANSOPRAZOL	A02BC03	1	9,09	0	0,00	3	27,27	4	36,36	11
RABEPRAZOL	A02BC04	0	0,00	0	0,00	2	33,33	2	33,33	6
ESOMEPRAZOL	A02BC05	5	33,33	2	13,33	6	40,00	11	73,33	15

G: graves, D: desconocidas, N: nuevos, Tot: total

#### 4.4.3. Análisis de los fármacos

En las ocasiones que se notificó algún fármaco del grupo estudiado, ese fármaco era el único sospechoso en 79 ocasiones (68 %), en 37 ocasiones la sospecha era con algún otro fármaco (tabla 4.29).

El subgrupo A02BC fue el subgrupo más notificado en los últimos años estudiados. Si observamos la tabla 4.30, el número de envases recetados fue en aumento a lo largo de los años a expensas de las recetas extrahospitalarias. Si tenemos en cuenta el número de notificaciones recibidas y el número de fármacos recetados, vemos que se notificaron una media de  $0,073 \pm 0,03$  notificaciones por cada 10.000 de envases recetados.

#### 4.4.4. Análisis de las reacciones notificadas

Se notificaron 98 reacciones distintas según PT, con una media de una reacción por notificación. En la tabla 4.31 se puede ver la distribución por SOC de las reacciones. En la tabla 4.32 se pueden ver con más detalle las reacciones por SOC, HLT y PT, con el porcentaje de casos dentro de cada uno de los subgrupos.

Tabla 4.29: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos y notificación

Grupo	nSosp/not	Frecuencia	Total
Solo un fármaco	1	79	79
Más de un fármaco	2	14	
	3	8	
	4	10	
	5	3	
	6	1	
	8	1	37

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

Tabla 4.30: Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año

Año	Not.(n)	IH	EH	Total (n)	$\frac{Not.}{10\,000\ Env.}$
1998	4				
1999	1				
2000	6				
2001	4				
2002	6				
2003	10	62.598	734.820	797.418	0,13
2004	12	65.519	883.584	949.103	0,13
2005	10	70.834	1.038.721	1.109.555	0,09
2006	10	73.230	1.203.973	1.277.203	0,08
2007	7	78.579	1.370.876	1.449.455	0,05
2008	7	80.641	1.541.898	1.622.539	0,04
2009	8	73.406	1.674.345	1.747.751	0,05
2010	6	65.840	1.761.313	1.827.153	0,03
2011	13	61.042	1.864.418	1.925.460	0,07
2012	12	54.348	1.876.334	1.930.682	0,06

Not:Notificaciones, IH:Intrahospitalarias, EH:Extrahospitalarias, Env:Envases

Tabla 4.31: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	46
Trastornos gastrointestinales	Gastr	40
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	31
Trastornos hepatobiliares	Hepat	14
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	12
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Repro	11
Trastornos psiquiátricos	Psych	10
Exploraciones complementarias	Inv	9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	9
Trastornos oculares	Eye	7
Trastornos cardiacos	Card	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	6
Trastornos renales y urinarios	Renal	4
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	3
Trastornos del sistema inmunológico	Immun	1
Infecciones e infestaciones	Infec	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	1
Trastornos vasculares	Vasc	1

Tabla 4.32: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Card	Síntomas y signos cardiacos NCOC	Palpitaciones	4	100,00	66,67
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	2	100,00	33,33
Ear	Síntomas y signos del oído interno	Vértigo	2	66,67	66,67
		Acúfenos	1	33,33	33,33
Eye	Alteración estructural, depósito o degeneración de la conjuntiva	Cambio de color de la conjuntiva	1	100,00	14,29
		Ceguera , excluida la ceguera para los colores	1	100,00	14,29
		Glaucoma excluido el congénito	1	100,00	14,29
		Trastornos visuales NCOC	Alteración visual	2	50,00
		Visión borrosa	2	50,00	28,57
Gastr	Alteraciones de las heces NCOC	Cambio de color de las heces	1	100,00	2,50
		Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	10	100,00
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	Dolor abdominal	7	87,50	17,50
		Dolor en la zona superior del abdomen	1	12,50	2,50
		Dolor y parestesias en los tejidos blandos de la boca	Dolor bucal	1	100,00
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	Edema de la boca	1	100,00	2,50
	Estomatitis y ulceración	Ulceración de la boca	1	100,00	2,50
	Flatulencia y distensión abdominal	Flatulencia	2	66,67	5,00
		Distensión abdominal	1	33,33	2,50
	Síntomatología asociada a náuseas y vómitos	Náuseas	3	42,86	7,50
		Vómitos	3	42,86	7,50
		Arcadas	1	14,29	2,50
	Síntomas y signos anales y rectales	Molestia anorrectal	1	100,00	2,50
	Síntomas y signos dispépticos	Dispepsia	2	66,67	5,00
		Malestar epigástrico	1	33,33	2,50
	Trastornos de la lengua	Glositis	1	100,00	2,50
	Trastornos de los dientes NCOC	Trastorno de diente	1	100,00	2,50

SOC: Término SOC abreviado. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.32: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	Estreñimiento	1	100,00	2,50
	Varices gastrointestinales (excl esofágicas)	Hemorroides	1	100,00	2,50
Genrl	Dolor y molestias NCOC	Dolor	1	50,00	8,33
		Dolor torácico	1	50,00	8,33
	Edema NCOC	Edema de cara	2	50,00	16,67
		Edema periférico	2	50,00	16,67
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	Respuesta terapéutica disminuida	2	100,00	16,67
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	Sensación de cambio de la temperatura corporal	1	100,00	8,33
	Trastornos asténicos	Astenia	2	66,67	16,67
		Fatiga	1	33,33	8,33
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	2	100,00	14,29
	Colecistitis y coleditiasis	Colelitiasis	1	100,00	7,14
	Colestasis e ictericia	Ictericia	3	75,00	21,43
		Hiperbilirrubinemia	1	25,00	7,14
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis	5	71,43	35,71
		Hepatitis aguda	1	14,29	7,14
		Lesión hepática mixta	1	14,29	7,14
Immun	Reacciones anafilácticas	Shock anafiláctico	1	100,00	100,00
Infec	Infecciones dentales y de partes blandas de la boca	Gingivitis	1	100,00	100,00
Inv	Análisis de la coagulación y del sangrado	Proporción normalizada internacional aumentada	1	100,00	11,11
	Análisis de la función hepática	Enzimas hepáticos aumentados	4	66,67	44,44
		Bilirrubina elevada en sangre	1	16,67	11,11
		Transaminasas elevadas	1	16,67	11,11
	Análisis de los músculos esqueléticos y cardíaco	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	1	100,00	11,11
	Análisis de minerales y electrolitos	Hierro elevado en sangre	1	100,00	11,11
Metab	Alteraciones del metabolismo del magnesio	Hipomagnesemia	1	100,00	100,00
Musc	Anormalidades del tono muscular	Rigidez muscular	1	100,00	11,11

SOC: Término SOC abreviado. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.32: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Dolores musculares	Mialgia	5	100,00	55,56
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	Artralgia	2	100,00	22,22
	Trastornos musculares infecciosos e inflamatorios	Miositis	1	100,00	11,11
Nerv	Anomalías sensitivas NCOC	Ageusia	1	100,00	3,23
	Cefaleas NCOC	Cefalea	12	100,00	38,71
	Parestesias y disestesias	Parestesia	2	100,00	6,45
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	11	100,00	35,48
	Temblor (excl congénito)	Temblor	4	100,00	12,90
	Trastornos del nervio olfatorio	Anosmia	1	100,00	3,23
Psych	Alteraciones de la percepción	Alucinación	2	100,00	20,00
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	5	100,00	50,00
	Confusión y desorientación	Estado confusional	2	100,00	20,00
	Trastornos depresivos	Depresión	1	100,00	10,00
Renal	Insuficiencia y deterioro renales	Anuria	1	50,00	25,00
		Insuficiencia renal aguda	1	50,00	25,00
	Nefritis NCOC	Nefritis tubulointersticial	2	100,00	50,00
Repro	Signos y síntomas mamarios	Dolor de mama	3	100,00	27,27
	Trastornos de la lactación	Galactorrea	1	100,00	9,09
	Trastornos de la mama NCOC	Ginecomastia	6	85,71	54,55
		Aumento de tamaño de la mama	1	14,29	9,09
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	3	75,00	50,00
		Dificultad respiratoria	1	25,00	16,67
	Tos y síntomas asociados	Hemoptisis	1	50,00	16,67
		Tos	1	50,00	16,67
Skin	Alopecias	Alopecia	4	100,00	8,70
	Angioedemas	Angioedema	1	50,00	2,17
		Hinchazón de cara	1	50,00	2,17
	Dermatitis y eczema	Dermatitis	2	100,00	4,35
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	Cambio de color de la piel	1	33,33	2,17
		Olor anormal de la piel	1	33,33	2,17

SOC: Término SOC abreviado. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.32: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Piel seca	1	33,33	2,17
	Enfermedades papuloescamosas	Erupción papular	1	100,00	2,17
	Enfermedades por fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad	1	100,00	2,17
	Eritemas	Erupción eritematosa	2	66,67	4,35
		Eritema	1	33,33	2,17
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	Erupción	5	62,50	10,87
		Erupción maculopapular	2	25,00	4,35
		Erupción generalizada	1	12,50	2,17
	Prurito NCOC	Prurito	12	92,31	26,09
		Erupción prurítica	1	7,69	2,17
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Purpura	1	100,00	2,17
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	Hiperhidrosis	1	100,00	2,17
	Ulceraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Úlcera de la piel	1	100,00	2,17
	Urticarias	Urticaria	6	100,00	13,04
Vasc	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Acaloramiento	1	100,00	100,00

SOC: Término SOC abreviado. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.14 se puede observar la relación entre los fármacos y las reacciones notificadas para cada principio activo.

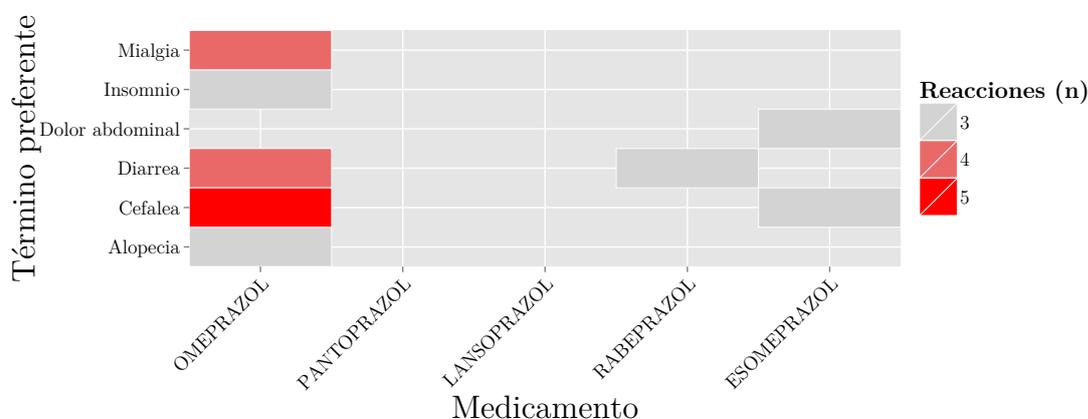


Figura 4.14: Reacciones notificadas en más de 2 ocasiones por los fármacos estudiados

#### 4.4.5. Análisis de las relaciones fármaco-reacción

En el grafo de la figura 4.15 se pueden observar las relaciones entre fármacos y reacciones teniendo en cuenta la información de BOT. En el grafo 4.16 se observa la

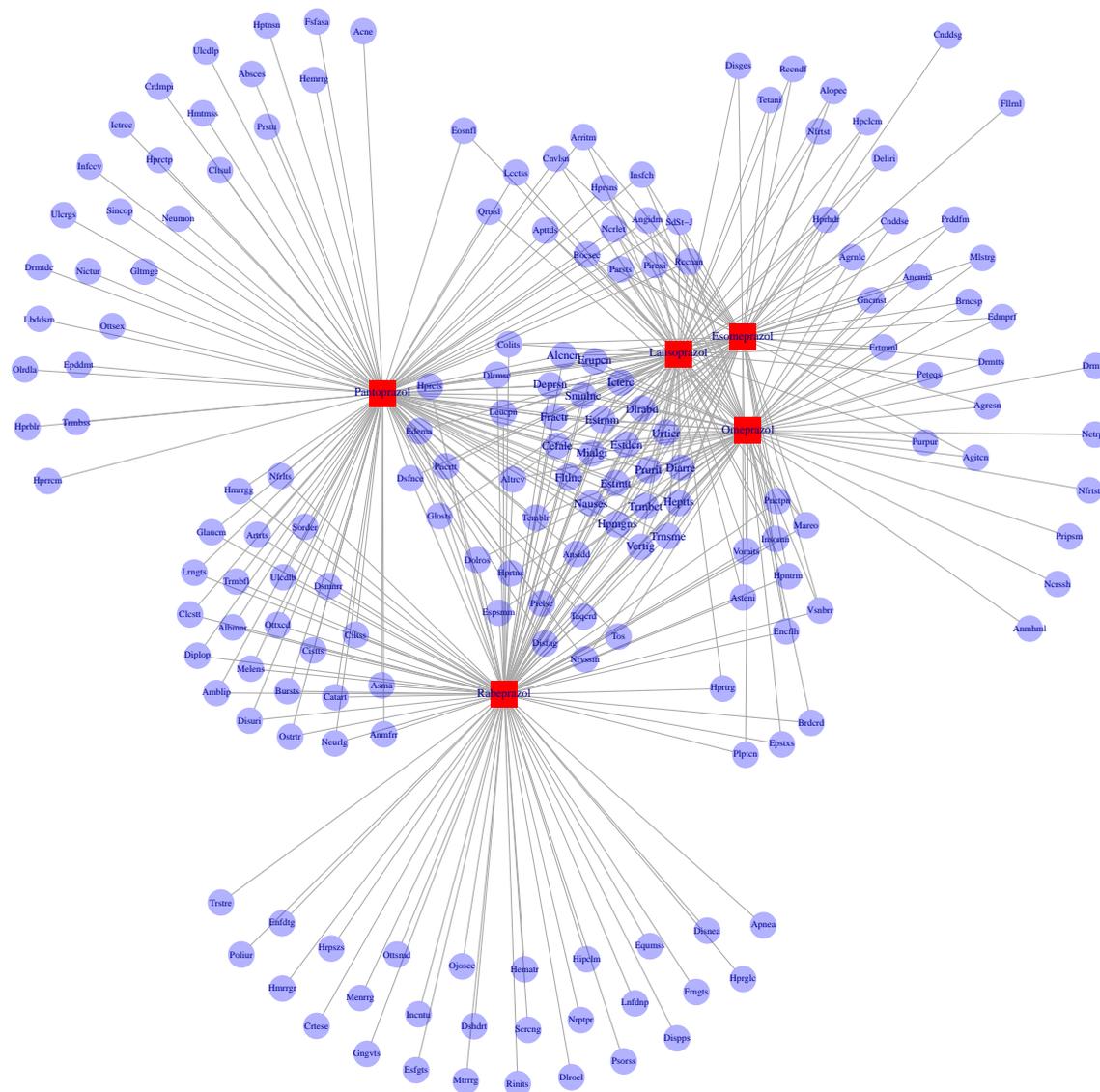


Figura 4.15: Grafo de la relación entre fármacos y reacciones presentes en BOT según término preferente. (ver abreviaturas en página 355 y ampliación en desplegable)

proyección del mismo junto a los pesos calculados para cada relación entre fármacos.

En la tabla 4.33 se muestran las distancias que hay entre medicamentos según datos de BOT y en la tabla 4.34 según las notificaciones recibidas (FEDRA). El grafo de la figura 4.17 muestra las reacciones notificadas. Las reacciones van coloreadas según el órgano y sistema (SOC) al que pertenecen.

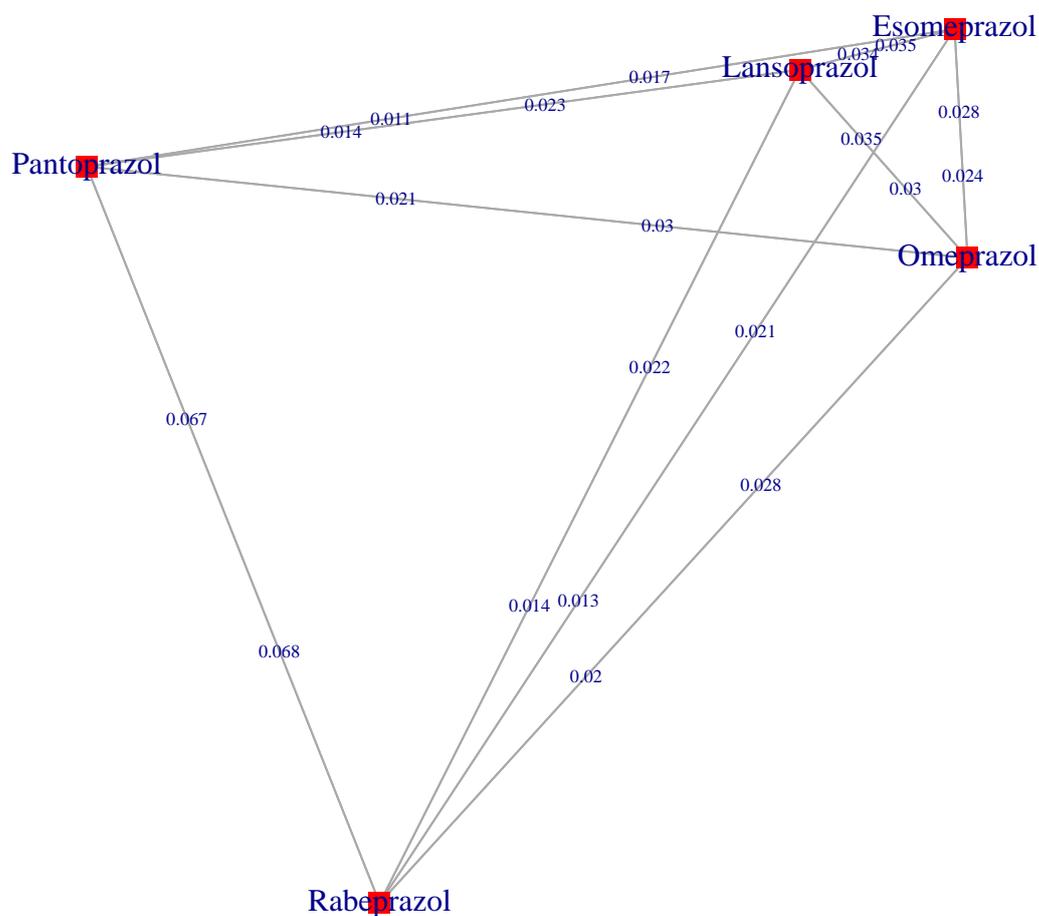


Figura 4.16: Proyección de los fármacos con sus pesos calculados a partir de las reacciones que aparecen en BOT

Tabla 4.33: Distancias entre fármacos según reacciones de BOT

	Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
1	Rabeprazol	Esomeprazol	69,68	100,00
2	Omeprazol	Pantoprazol	62,76	90,08
3	Pantoprazol	Esomeprazol	62,21	89,28
4	Lansoprazol	Rabeprazol	61,56	88,36
5	Omeprazol	Rabeprazol	58,98	84,65
6	Pantoprazol	Rabeprazol	51,93	74,53
7	Pantoprazol	Lansoprazol	50,98	73,17
8	Omeprazol	Lansoprazol	17,01	24,41
9	Omeprazol	Esomeprazol	14,81	21,26
10	Lansoprazol	Esomeprazol	11,29	16,20

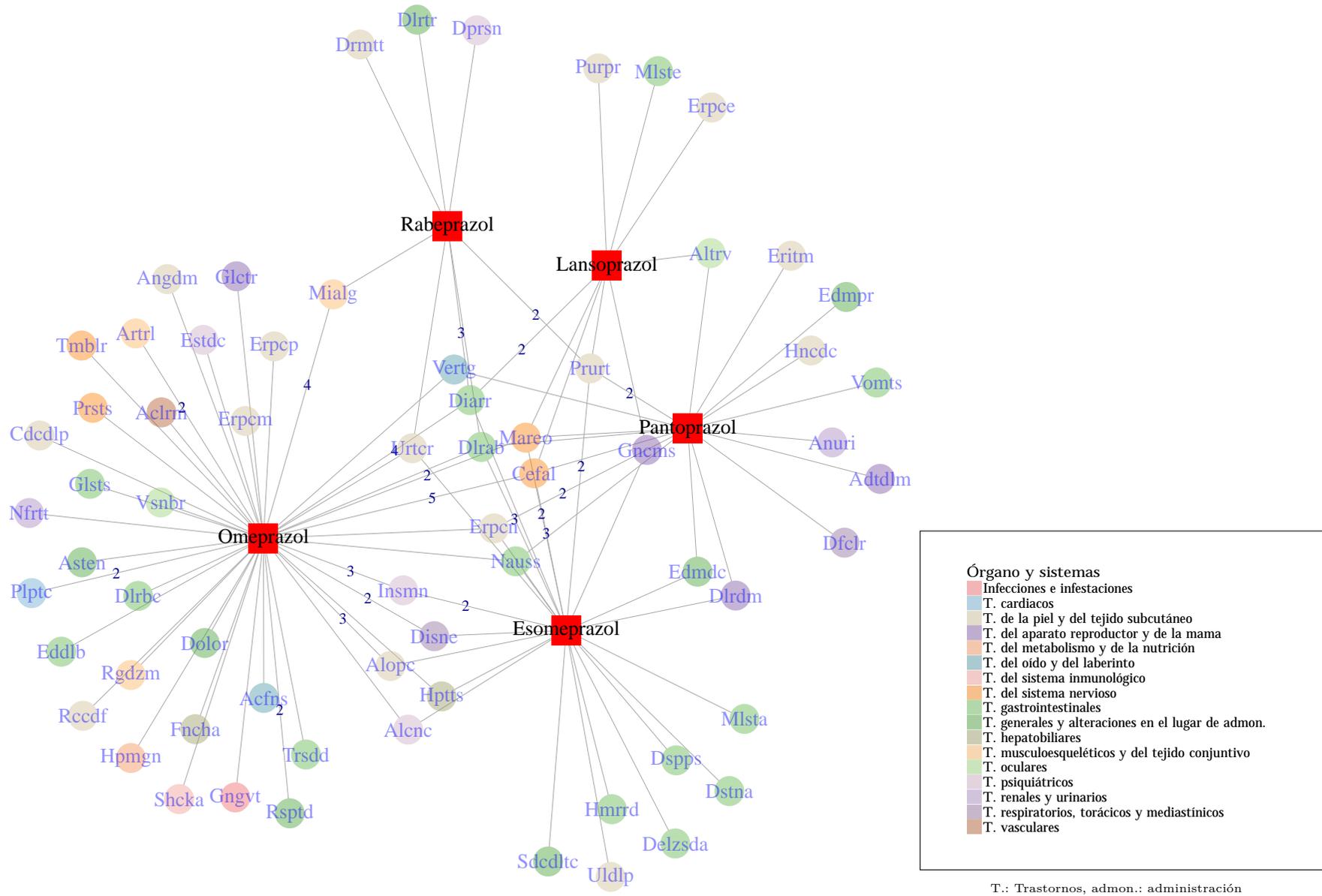


Figura 4.17: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA (ver abreviaturas en página 355)

Se pueden ver las distancias calculadas entre reacciones en la tabla 4.34. La

Tabla 4.34: Distancias entre fármacos según reacciones de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Omeprazol	Pantoprazol	46,78	100,00
Omeprazol	Lansoprazol	44,99	96,18
Rabeprazol	Esomeprazol	40,21	85,95
Omeprazol	Rabeprazol	35,46	75,80
Lansoprazol	Esomeprazol	34,69	74,14
Omeprazol	Esomeprazol	33,70	72,03
Pantoprazol	Rabeprazol	32,14	68,69
Pantoprazol	Esomeprazol	23,09	49,36
Pantoprazol	Lansoprazol	17,67	37,76
Lansoprazol	Rabeprazol	17,54	37,50

figura 4.18 es una simplificación de la figura 4.17. Se han eliminado las reacciones notificadas que han ocurrido en menos de 2 ocasiones, o que sólo aparecían para un solo fármaco. Teniendo en cuenta todas las reacciones notificadas, se puede obtener

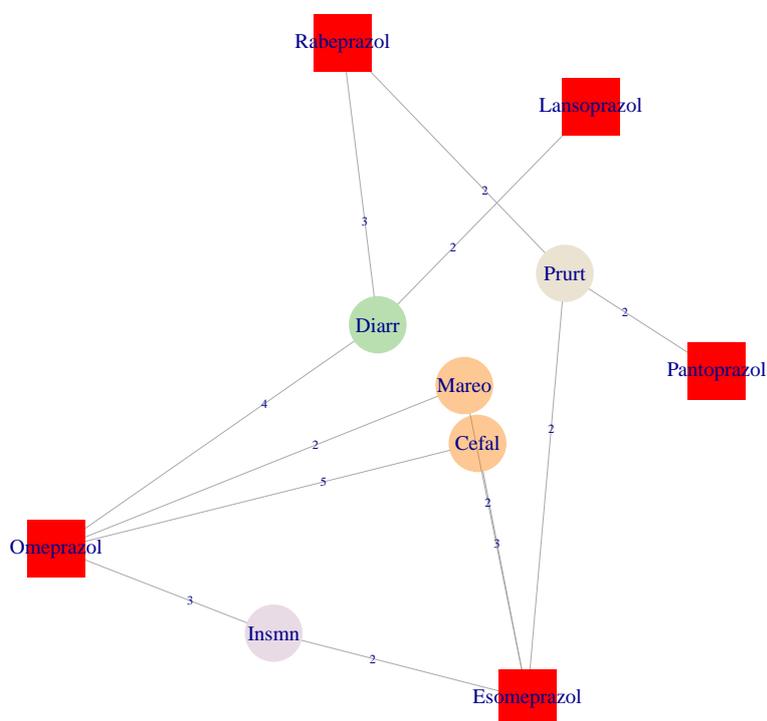


Figura 4.18: Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA

la proyección del grafo (figura 4.19) junto a los pesos calculados para cada relación entre fármacos. Los pesos no son simétricos, por lo que se representan en los extremos de las aristas según su dirección.

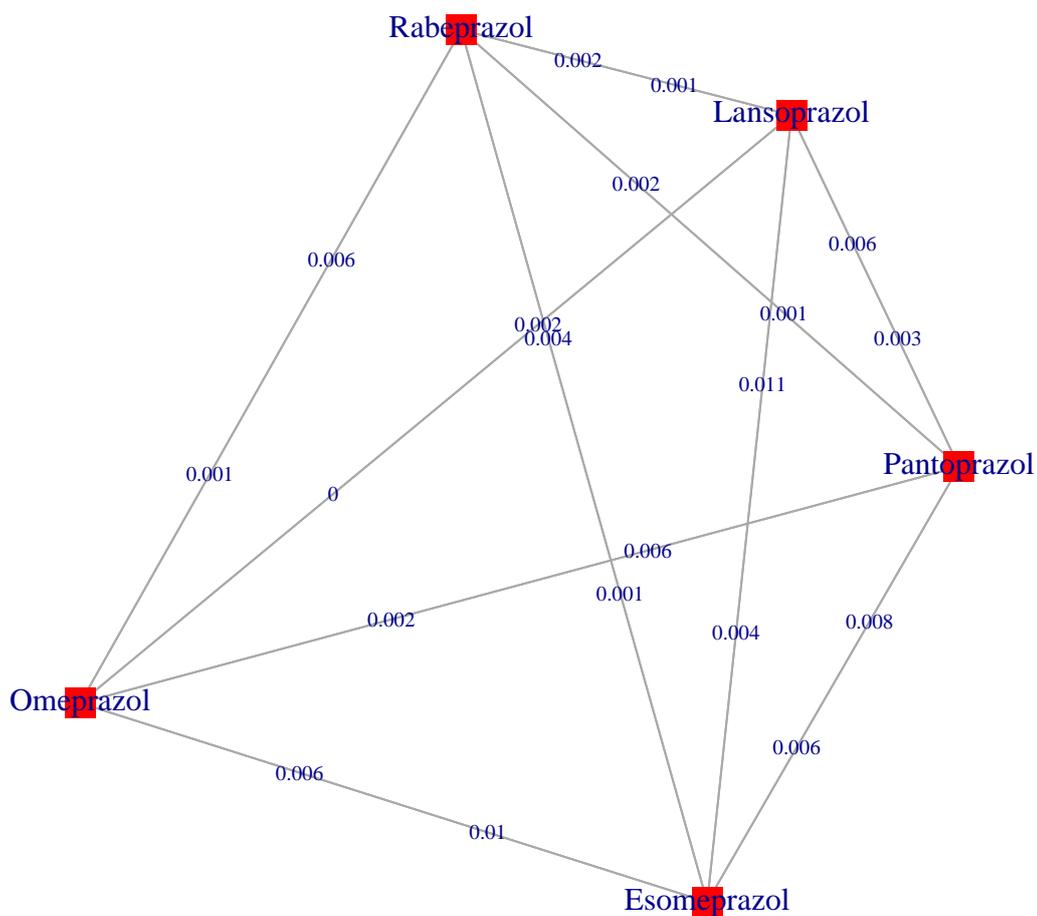


Figura 4.19: Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA

#### 4.4.6. Relación entre pesos calculados

La tabla 4.35 lista las 4 relaciones fármaco-reacción con mayor peso para cada uno de los fármacos que aparecen en el grupo estudiado, según los datos de BOT. El porcentaje es respecto al peso máximo, que se corresponde con la relación de un fármaco con sí mismo. En la tabla 4.36 se muestra el mismo listado, pero con los

Tabla 4.35: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
OMEPRAZOL	OMEPRAZOL	0,0641	100,00
	LANSOPRAZOL	0,0346	54,07
	ESOMEPRAZOL	0,0276	43,10
	PANTOPRAZOL	0,0211	33,00
PANTOPRAZOL	PANTOPRAZOL	0,1715	100,00
	RABEPRAZOL	0,0681	39,72
	OMEPRAZOL	0,0299	17,42
	LANSOPRAZOL	0,0231	13,48
LANSOPRAZOL	LANSOPRAZOL	0,0592	100,00
	ESOMEPRAZOL	0,0352	59,40
	OMEPRAZOL	0,0305	51,46
	PANTOPRAZOL	0,0144	24,30
RABEPRAZOL	RABEPRAZOL	0,1334	100,00
	PANTOPRAZOL	0,0675	50,58
	OMEPRAZOL	0,0279	20,89
	LANSOPRAZOL	0,0225	16,85
ESOMEPRAZOL	ESOMEPRAZOL	0,0622	100,00
	LANSOPRAZOL	0,0341	54,91
	OMEPRAZOL	0,0236	37,92
	RABEPRAZOL	0,0129	20,74

datos de FEDRA.

En las figuras 4.20 y 4.21 se observan respectivamente las dos relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según BOT. Las relaciones de mayores y menores pesos según datos de FEDRA se pueden observar en las figuras 4.22 y 4.23 respectivamente. La intensidad de los colores indica la cantidad de fármacos que comparten esa reacción. El color azul/verde es más intenso cuantos menos fármacos compartan esa reacción determinada.

El mayor grado de independencia lo tiene el omeprazol para datos de BOT y el rabeprazol para los datos de FEDRA, la independencia del resto de fármacos se puede observar en la tabla 4.37 y tabla 4.38 respectivamente.

#### 4.4.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

En la tabla 4.39 se puede observar una lista de las reacciones que aparecieron en BOT y en FEDRA para el grupo estudiado, teniendo en cuenta si solo aparecían en una de las bases de datos o si lo hacían en ambas.

Tabla 4.36: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
OMEPRAZOL	OMEPRAZOL	0,1059	100,00
	ESOMEPRAZOL	0,0101	9,57
	RABEPRAZOL	0,0058	5,46
	PANTOPRAZOL	0,0057	5,37
PANTOPRAZOL	PANTOPRAZOL	0,1284	100,00
	ESOMEPRAZOL	0,0060	4,64
	LANSOPRAZOL	0,0059	4,57
	OMEPRAZOL	0,0024	1,84
LANSOPRAZOL	LANSOPRAZOL	0,0403	100,00
	ESOMEPRAZOL	0,0045	11,09
	PANTOPRAZOL	0,0031	7,71
	RABEPRAZOL	0,0016	4,00
RABEPRAZOL	RABEPRAZOL	0,0258	100,00
	LANSOPRAZOL	0,0014	5,55
	ESOMEPRAZOL	0,0013	5,20
	OMEPRAZOL	0,0011	4,37
ESOMEPRAZOL	ESOMEPRAZOL	0,1071	100,00
	LANSOPRAZOL	0,0114	10,65
	PANTOPRAZOL	0,0081	7,53
	OMEPRAZOL	0,0057	5,31

Tabla 4.37: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
A02BC01	OMEPRAZOL	5,15
A02BC03	LANSOPRAZOL	4,69
A02BC05	ESOMEPRAZOL	4,37
A02BC04	RABEPRAZOL	2,61
A02BC02	PANTOPRAZOL	1,96

Tabla 4.38: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
A02BC04	RABEPRAZOL	14,10
A02BC01	OMEPRAZOL	11,97
A02BC03	LANSOPRAZOL	10,98
A02BC05	ESOMEPRAZOL	3,76
A02BC02	PANTOPRAZOL	1,91

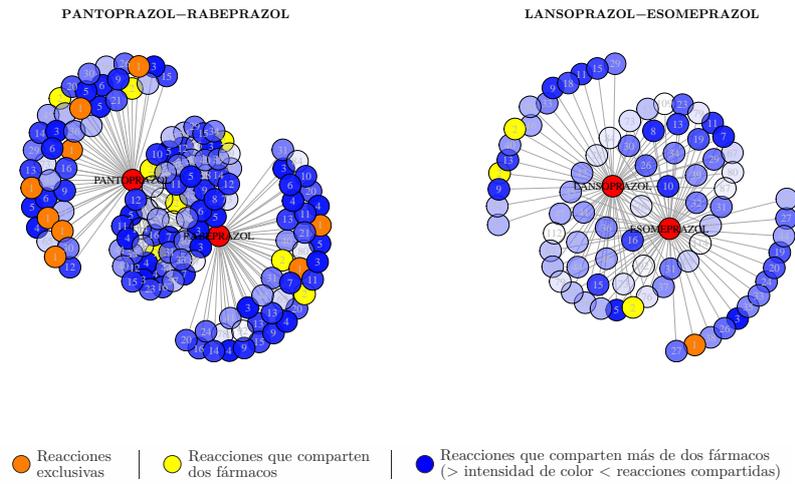


Figura 4.20: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

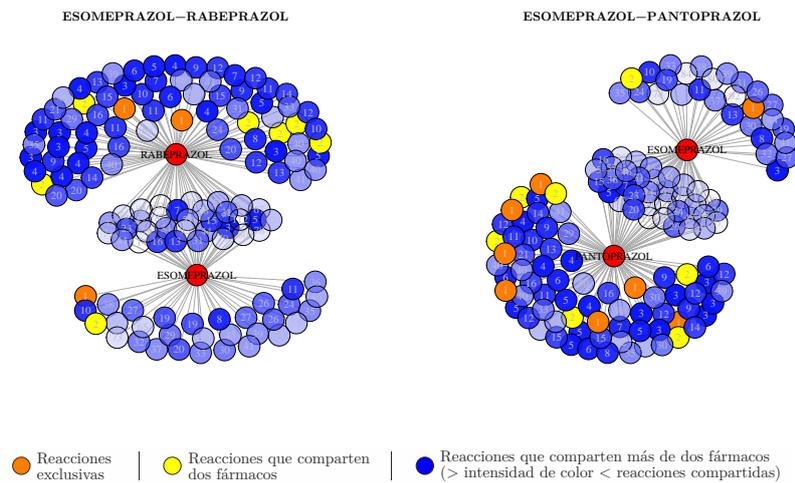


Figura 4.21: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

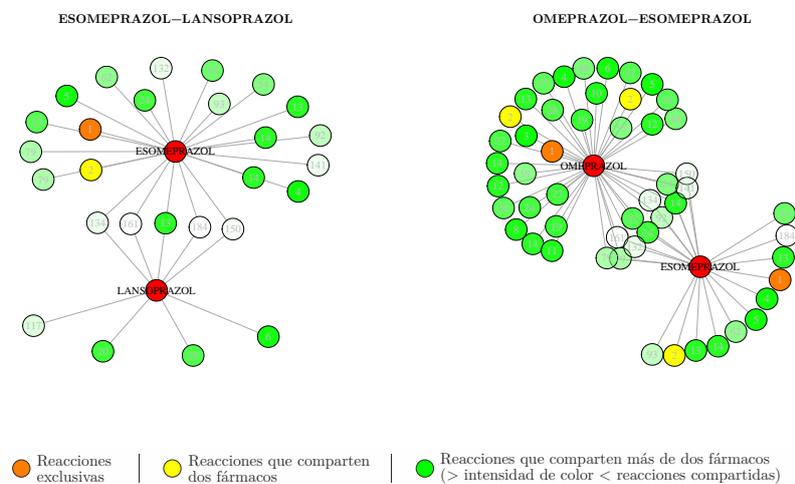


Figura 4.22: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

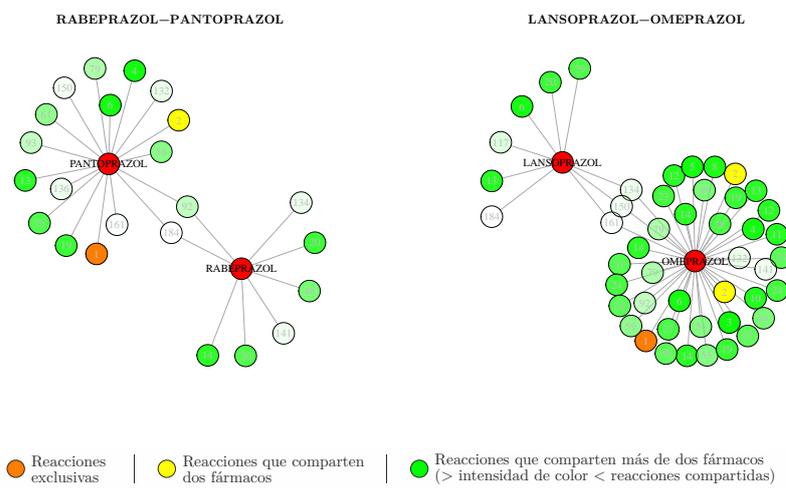


Figura 4.23: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.39: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Skin	Acné	Alopecia	Eritema
	Dermatitis de contacto	Angioedema	Erupción eritematosa
	Dermatitis exfoliativa	Dermatitis	Erupción maculopapular
	Piel seca	Reacción de fotosensibilidad	Erupción prurítica
	Equimosis	Prurito	Cambio de color de la piel
	Eritema multiforme	Purpura	Hinchazón de cara
	Hiperhidrosis	Erupción	
	Petequias	Úlcera de la piel	
	Psoriasis	Urticaria	
	Síndrome de Stevens-Johnson		
	Necrolisis epidérmica tóxica		
	Queratosis liquenoide		
	Repro	Dismenorrea	Ginecomastia
Epididimitis			Dolor de mama
Menorragia			Galactorrea
Metrorragia			
Priapismo			
Prostatitis			
Secreción genital			
Ear	Disfunción eréctil		
	Sordera	Vértigo	Acúfenos
Immun	Ototoxicidad		
	Reacción anafiláctica		Shock anafiláctico
Gastr	Hipersensibilidad		
	Olor del aliento	Dolor abdominal	Distensión abdominal
	Colitis	Diarrea	Dolor en la zona superior del abdomen
	Colitis ulcerosa	Dispepsia	Hemorroides
	Estreñimiento	Glositis	Edema de la boca
	Boca seca	Náuseas	Dolor bucal
	Disfagia	Vómitos	Trastorno de diente
	Flatulencia		Malestar epigástrico
	Úlcera gástrica		Molestia anorrectal
	Hemorragia gastrointestinal		
	Hematemesis		
	Melenas		
	Ulceración de la boca		
Esofagitis			

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.39: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Pancreatitis Hemorragia rectal Estomatitis		
Genrl	Enfermedad de tipo gripal Malestar general Edema Pirexia	Astenia Edema periférico	Dolor torácico Edema de cara Dolor Respuesta terapéutica disminuida Sensación de cambio de la temperatura corporal
Hepat	Colecistitis Colelitiasis Insuficiencia hepática Necrosis hepática Hiperbilirrubinemia Ictericia Ictericia colestática	Hepatitis	Función hepática anormal
Musc	Artritis Dolor óseo Bursitis Espasmos musculares Pérdida de fuerza muscular Dolor musculoesquelético Osteoartritis	Mialgia	Artralgia Rigidez muscular
Renal	Albuminuria Disuria Hematuria Nefrolitiasis Nicturia Poliuria Fallo renal Incontinencia urinaria	Nefritis tubulointersticial	Anuria
Resp	Apnea Asma Broncoespasmo Tos Epistaxis	Disnea	Dificultad respiratoria
Vasc	Hipertensión Hipotensión Tromboflebitis Trombosis Hemorragia		Acaloramiento

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.39: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Inv	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada Glutamiltransferasa gamma elevada Transaminasas elevadas Fosfatasa alcalina sangre aumentada		
Infec	Absceso Cistitis Candidiasis gastrointestinal Herpes zoster Laringitis Candidiasis esofágica Otitis externa Otitis media Faringitis Neumonía Rinitis Infección vaginal	Gingivitis	
Inj&P	Fractura		
Card	Arritmia Bradicardia Taquicardia Cardiomiopatía isquémica	Palpitaciones	
Blood	Agranulocitosis Anemia Eosinofilia Anemia hemolítica Anemia ferropénica Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Neutropenia Pancitopenia Trombocitopenia		
Metab	Deshidratación Hipercolesterolemia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia Hiperuricemia Hipocalcemia Hipocaliemia	Hipomagnesemia	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.39: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Hiponatremia		
	Tetania		
	Apetito disminuido		
Nerv	Convulsión	Mareo	
	Disgeusia	Cefalea	
	Trastorno extrapiramidal	Parestesia	
	Encefalopatía hepática	Temblor	
	Neuralgia		
	Neuropatía periférica		
	Hiperactividad psicomotora		
	Somnolencia		
	Síncope		
Eye	Ambliopía	Visión borrosa	
	Catarata	Alteración visual	
	Diplopía		
	Ojo seco		
	Dolor ocular		
	Glaucoma		
Psych	Agresión	Estado confusional	
	Agitación	Depresión	
	Ansiedad	Alucinación	
	Delirio	Insomnio	
	Libido disminuida		
	Nerviosismo		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

La tabla 4.40 muestra el porcentaje de reacciones que tienen en común los diferentes fármacos en relación con el total de reacciones que se conocen de los mismos a través de BOT.

Tabla 4.40: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes	$PS_{BOT}$	$PS_{FEDRA}$
OMEPRAZOL	75	41	20	0.27	0.49
PANTOPRAZOL	106	17	7	0.07	0.41
LANSOPRAZOL	66	9	7	0.11	0.78
RABEPRAZOL	105	8	6	0.06	0.75
ESOMEPRAZOL	64	23	13	0.20	0.57

$PS_{BOT}$ : proporción de similitud de BOT,  $PS_{FEDRA}$ : proporción de similitud de FEDRA

## 4.5. Estudio de los agentes antitrombóticos (B01AA y B01AC)

### 4.5.1. Análisis de los principios activos

En este grupo se incluyeron los subgrupos más recetados del grupo de los agentes antitrombóticos, que eran los “Antagonistas de la vitamina K” (B01AA) e “Inhibidores de la agregación plaquetaria” (B01AC). En la tabla 4.41 se pueden observar los niveles ATC a los que corresponden. En total son 24 principios activos, de los cuales 4 pertenecen al primer subgrupo y 20 al segundo subgrupo. El primer medicamento del grupo fue autorizado en el año 1950 y fue el acenocumarol (B01AA07) y la primera fecha del subgrupo B01AC fue en 1967 con el dipiridamol.

Tabla 4.41: Niveles de ATC del grupo B01AA-B01AC

Nivel	Descripcion
B	Sangre y órganos hematopoyéticos
B01	Antitrombóticos
B01AA	Antagonistas de la vitamina K
B01AC	Inhibidores de la agregación plaquetaria

En la tabla 4.42 se pueden ver las fechas de autorización, junto a los casos, el número de especialidades y genéricos para cada uno de los principios activos del grupo.

Tabla 4.42: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
B01AA03	WARFARINA	01/1967	20(19)	0	0	18
B01AA04	FENPROCUMONA	01/1981	0		0	1
B01AA07	ACENOCUMAROL	12/1950	55(47)	3	0	5
B01AA91	FLUINDIONA		0		0	1
B01AC01	DITAZOL	01/1984	0		0	2
B01AC04	CLOPIDOGREL	03/1999	42(38)	1	122	5
B01AC05	TICLOPIDINA	05/1989	3(3)	0	29	9
B01AC06	ACETILSALICÍLICO ÁCIDO	06/1973	49(38)	1	12	39
B01AC07	DIPIRIDAMOL	01/1967	0		0	8

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química, (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.42: Listado de especialidades farmacéuticas comercializadas y notificadas por principio activo (cont.)

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
B01AC08	CARBASALATO CAL- CICO	08/1996	0		0	1
B01AC09	EPOPROSTENOL	05/1988	1(1)	1	4	3
B01AC11	ILOPROST	01/1998	0		0	4
B01AC13	ABCIXIMAB	07/1995	0		0	1
B01AC16	EPTIFIBATIDA	09/1999	0		0	2
B01AC17	TIROFIBÁN	07/1999	3(2)	0	0	4
B01AC18	TRIFLUSAL	02/1981	10(10)	0	32	8
B01AC21	TREPROSTINIL		0		0	4
B01AC22	PRASUGREL		0		0	3
B01AC23	CILOSTAZOL	04/2009	32(28)	1	0	2
B01AC24	TICAGRELOR		0		0	2
B01AC30	ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN ASOCIACIÓN (CLOPI- DOGREL + AAS)		0		0	3
B01AC56	ACETILSALICÍLICO ÁCIDO ASOC. A ESO- MEPRAZOL		0			
B01AC91	ACETILSALICÍLICO ÁCIDO + DIPIRIDA- MOL	08/1990	0		0	1
B01AC93	SULFINPIRAZONA	09/1979	0		0	1

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química, (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

De estos subgrupos destaca la cantidad de principios activos diferentes que existían para las sustancias químicas, por ejemplo, el ácido acetil-salicílico aparecía como parte de 8 principios activos distintos, sobre todo dentro del grupo de los analgésicos (N02). En la tabla 4.43 se muestran un resumen de los mismos.

#### 4.5.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso de los subgrupos B01AA y B01AC fueron 196. Todos estos casos fueron notificados por 78 notificadores, con una media de  $2,53 \pm 9,64$  notificaciones por notificador de fármacos de esos subgrupos.

En la tabla 4.44 se puede observar el resumen de distribución de las variables tenidas en cuenta en el estudio. 196 de los casos se consideró que los medicamentos

Tabla 4.43: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
ABCIXIMAB	B01AC13	1	1
ACENOCUMAROL	B01AA07	5	1
ACETILSALICÍLICO ÁCIDO	B01AC06	51	1
	B01AC30	3	2
	B01AC91	1	2
	M03BA53	2	2
	N02AA59	1	3
	N02BA01	16	1
	N02BA01	2	2
	N02BA51	3	2
	N02BA51	13	3
	N02BA51	3	4
	N02BA51	1	5
	N02BE51	6	3
	N02BE51	4	4
	CARBASALATO CALCIO	B01AC08	1
CILOSTAZOL	B01AC23	2	1
CLOPIDOGREL	B01AC04	127	1
	B01AC30	3	2
DIPIRIDAMOL	B01AC07	8	1
	B01AC91	1	2
DITAZOL	B01AC01	2	1
EPOPROSTENOL	B01AC09	7	1
EPTIFIBATIDA	B01AC16	2	1
FENPROCUMÓN	B01AA04	1	1
ILOPROST	B01AC11	4	1
PRASUGREL	B01AC22	3	1
SULFINPIRAZONA	B01AC93	1	1
TICAGRELOR	B01AC24	2	1
TICLOPIDINA	B01AC05	38	1
TIROFIBÁN	B01AC17	4	1
TREPROSTINILO	B01AC21	1	1
TRIFLUSAL	B01AC18	40	1
WARFARINA	B01AA03	18	1

del subgrupo eran sospechosos y 56 no. 88 fueron pacientes mujeres y 107 fueron

Tabla 4.44: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	105
	Estudio	91
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	195
	2	1
Formato de notificación	TA	96
	Revision bibliográfica	87
	Industria	14
Origen	Intrahospitalario	109
	Extrahospitalario	84
	Desconocido	3
Profesión	Médico	174
	Farmacéutico	17
	Otro profesional	4
	Desconocido	1
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	193
	Principio activo	22
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	183
	No sospechoso de haber producido la RAM	56
	Sospechoso por interacción	13

hombres. En la figura 4.24 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad. 84 fueron notificaciones extrahospitalarias, 109 fueron intrahospitalarias y 3 desconocidas.

La tabla 4.45 muestra las asociaciones fármaco reacción con una OR, PRR y  $\chi^2$  significativas. También se muestra si estas reacciones aparecen en los listados de BOT para el fármaco correspondiente.

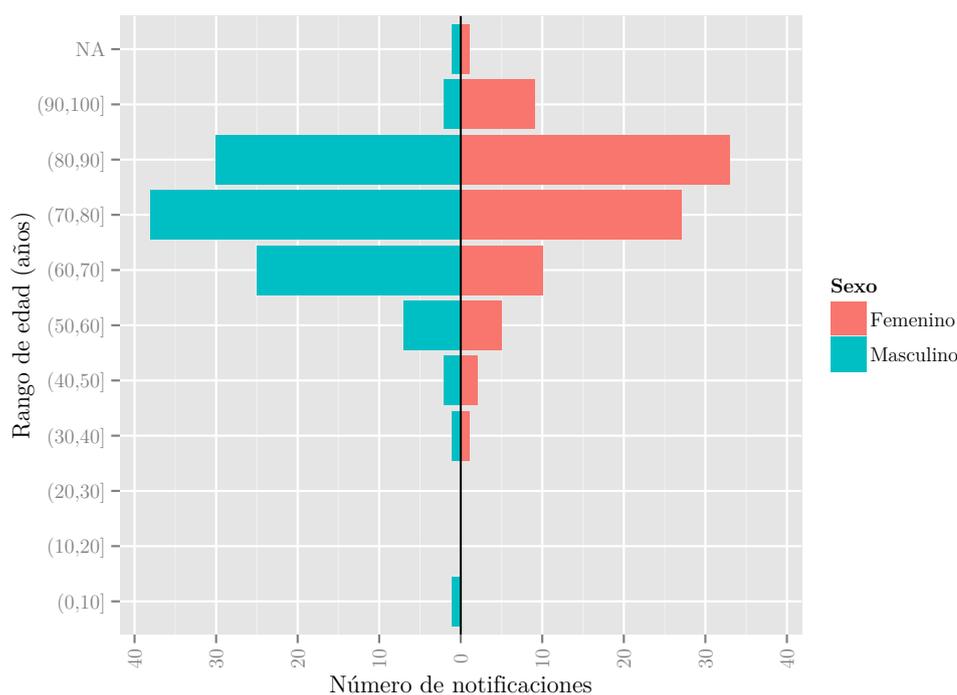


Figura 4.24: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

Tabla 4.45: Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de la asociación fármaco y reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
<b>WARFARINA</b>						
	Hemorragia cerebral	8	69.19 (29.85–160.38)	52.66 (27.21–101.91)	310,33	No
<b>ACENOCUMAROL</b>						
	Anemia	4	9.46 (3.36–26.62)	9.01 (3.37–24.09)	19,93	Sí
	Hemorragia cerebral	23	130.55 (72.81–234.09)	91.35 (57.32–145.58)	1.230,78	No
	Coagulopatía	4	70.75 (21.3–234.98)	67.08 (21.11–213.12)	137,30	No
	Hematoma cerebral	8	269.76 (86.06–845.62)	241.47 (80.83–721.35)	647,42	No
<b>CLOPIDOGREL</b>						
	Hemorragia cerebral	9	28.22 (13.39–59.49)	25.12 (12.83–49.2)	158,44	No
	Prurito	7	2.28 (1.05–4.99)	2.17 (1.06–4.43)	3,41	Sí
<b>ACETILSALICILICO ÁCIDO</b>						
	Hemorragia cerebral	13	56.28 (28.87–109.73)	45.72 (25.99–80.4)	414,91	Sí
	Hemorragia rectal	5	64.99 (22.73–185.85)	60.28 (22.33–162.71)	173,38	No
	Hematoma cerebral	4	79.65 (23.91–265.27)	75.02 (23.67–237.74)	154,16	No
<b>CILOSTAZOL</b>						
	Mareo	8	3.36 (1.6–7.03)	3.11 (1.6–6.04)	9,56	No

OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $\chi^2$ : Chi cuadrado, BOT: Aparece en BOT

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.45: Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de la asociación fármaco y reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
	Cefalea	9	5.55 (2.74–11.25)	5.02 (2.69–9.38)	24,85	Sí
	Palpitaciones	7	27.87 (12.09–64.26)	25.43 (11.78–54.9)	120,61	Sí
	Taquicardia	4	9.05 (3.22–25.46)	8.63 (3.23–23.07)	18,89	Sí

OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $\chi^2$ : Chi cuadrado, BOT:Aparece en BOT

La tabla 4.46 es un resumen de los criterios de relevancia del subgrupo. El 100 % de las notificaciones de warfarina, epoprostenol, triofiban y cilostazol fueron relevantes.

### 4.5.3. Análisis de los fármacos

Se notificaron 179 fármacos como especialidad farmacéutica, 21 como principio activo. La tabla 4.47 muestra el número de notificaciones recibidas por el número de fármacos sospechosos que existen en cada notificación. En 147 (75 %) ocasiones el fármaco fue el único sospechoso en la notificación, en 49 (25 %) ocasiones existía algún fármaco en el caso que era sospechoso junto con el fármaco estudiado.

El número de envases recetado de los subgrupos estudiados fue aumentando a lo largo de los años y el número de notificaciones también (tabla 4.48), con un máximo en el año 2011 de 0,35 notificaciones por 10.000 recetas, se calculó una media de  $0,16 \pm 0,11$  notificaciones por 10.000 recetas.

### 4.5.4. Análisis de las reacciones notificadas

Se notificaron 140 reacciones distintas, de un total de 340, con una media de 1,73 reacciones por notificación.

Las reacciones por SOC y sus frecuencias se muestran en la tabla 4.49. En la tabla 4.50 se pueden observar las reacciones por SOC, HLT y PT.

Tabla 4.50: Distribución de casos por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT (%)	SOC (%)
Blood	Anemia NCOC	Anemia	6	75,00	33,33
		Anemia hipocrómica	1	12,50	5,56
		Anemia microcítica	1	12,50	5,56
	Anemias carenciales	Anemia ferropénica	2	100,00	11,11
	Coagulopatías	Coagulopatía	4	100,00	22,22
	Neutropenias	Granulocitopenia	1	100,00	5,56
	Trombocitopenias	Trombocitopenia	3	100,00	16,67
Card	Arritmias supraventriculares	Fibrilación auricular	1	50,00	6,25

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.50: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Taquicardia sinusal	1	50,00	6,25
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	Palpitaciones	7	87,50	43,75
		Cianosis	1	12,50	6,25
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	4	66,67	25,00
		Arritmia	1	16,67	6,25
		Extrasístoles	1	16,67	6,25
Ear	Pérdidas de audición	Hipoacusia	1	100,00	50,00
	Síntomas y signos del oído interno	Acúfenos	1	100,00	50,00
Endo	Trastornos de hiperfunción tiroidea	Enfermedad de Basedow	1	50,00	50,00
		Hipertiroidismo	1	50,00	50,00
Eye	Ceguera , excluida la ceguera para los colores	Amaurosis	1	100,00	12,50
	Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	Conjuntivitis	1	100,00	12,50
	Sangrado o trastornos vasculares de la conjuntiva o de la córnea	Hemorragia conjuntival	1	100,00	12,50
	Sangrado o trastornos vasculares de la cámara anterior	Hifema	1	100,00	12,50
	Trastorno ocular hemorrágico o vascular NCOC	Hemorragia del ojo	1	100,00	12,50
	Trastornos oculares NCOC	Dolor ocular	1	100,00	12,50
	Trastornos visuales NCOC	Alteración visual	2	100,00	25,00
Gastr	Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	14	100,00	21,21
	Dolor anal y rectal	Proctalgia	1	100,00	1,52
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	Dolor abdominal	2	66,67	3,03
		Dolor en la zona superior del abdomen	1	33,33	1,52
	Dolor y parestesias en los tejidos blandos de la boca	Parestesia oral	1	100,00	1,52
	Estenosis y obstrucción gastrointestinales NCOC	Obstrucción intestinal	1	100,00	1,52
	Flatulencia y distensión abdominal	Flatulencia	2	100,00	3,03
	Gastritis (excl infecciosa)	Gastritis	1	100,00	1,52
	Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia gastrointestinal	6	35,29	9,09

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.50: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Hematemesis	3	17,65	4,55
		Melenas	3	17,65	4,55
		Hemorragia digestiva baja	2	11,76	3,03
		Hemorragia gastrointestinal alta	2	11,76	3,03
		Hemorragia intra-abdominal	1	5,88	1,52
	Hemorragias gingivales	Hemorragia gingival	2	100,00	3,03
	Hemorragias intestinales	Hemorragia rectal	5	100,00	7,58
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	Disfagia	1	50,00	1,52
		Olor del aliento	1	50,00	1,52
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	Náuseas	4	57,14	6,06
		Vómitos	3	42,86	4,55
	Síntomas y signos de la lengua	Edema de la lengua	1	100,00	1,52
	Síntomas y signos dispépticos	Dispepsia	1	50,00	1,52
		Malestar epigástrico	1	50,00	1,52
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	Estreñimiento	3	100,00	4,55
	Íleo no mecánico	Íleo paralítico	1	100,00	1,52
	Úlceras y perforación gástricas	Úlcera gástrica	1	100,00	1,52
	Úlceras y perforación pépticas	Úlcera péptica	2	100,00	3,03
Genrl	Dolor y molestias NCOC	Malestar torácico	1	100,00	4,76
	Edema NCOC	Edema de cara	3	33,33	14,29
		Edema periférico	3	33,33	14,29
		Edema	2	22,22	9,52
		Edema gravitacional	1	11,11	4,76
	Interacciones	Interacción medicamentosa	2	66,67	9,52
		Interacción farmacológica inhibitoria	1	33,33	4,76
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	Escalofrío	2	100,00	9,52
	Trastornos asténicos	Fatiga	2	40,00	9,52
		Malestar general	2	40,00	9,52
		Astenia	1	20,00	4,76
	Úlceras NCOC	Hemorragia por úlcera	1	100,00	4,76

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.50: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	1	100,00	20,00	
	Colecistitis y colelitiasis	Colelitiasis	1	100,00	20,00	
	Colestasis e ictericia	Ictericia	1	100,00	20,00	
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis		1	50,00	20,00
		Hepatitis aguda		1	50,00	20,00
Infec	Infecciones abdominales y gastrointestinales	Diverticulitis	1	100,00	33,33	
		Faringitis	1	50,00	33,33	
	Rinitis	1	50,00	33,33		
Inj&P	Lesiones cerebrales NCOC	Hematoma subdural	1	100,00	50,00	
	Sobredosis	Sobredosificación	1	100,00	50,00	
Inv	Análisis de la coagulación y del sangrado	Proporción normalizada internacional aumentada	3	100,00	37,50	
	Análisis de la función hepática	Enzimas hepáticos aumentados	1	100,00	12,50	
	Análisis de orina NCOC	Análisis anormal de orina	1	100,00	12,50	
	Análisis de plaquetas	Agregación plaquetaria disminuida	1	100,00	12,50	
	Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	Peso disminuido	2	100,00	25,00	
Metab	Desequilibrio del metabolismo del sodio	Hiponatremia	1	100,00	25,00	
	Desequilibrio iónico del potasio	Hipocaliemia	1	100,00	25,00	
	Trastornos del apetito	Apetito disminuido	1	100,00	25,00	
	Trastornos del metabolismo de las proteínas NCOC	Hipoproteinemia	1	100,00	25,00	
Musc	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	1	100,00	20,00	
		Mialgia	2	100,00	40,00	
	Síntomas y signos relacionados con los huesos	Dolor en mandíbula	1	100,00	20,00	
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	Espasmos musculares	1	100,00	20,00	
Nerv	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	Ataxia	1	100,00	0,84	
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	Somnolencia	3	100,00	2,52	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.50: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Anomalías sensitivas NCOC	Ageusia	1	100,00	0,84
	Anormalidades del habla y del lenguaje	Trastorno del habla	1	100,00	0,84
	Cefaleas NCOC	Cefalea	14	100,00	11,76
	Disfunción cortical NCOC	Afasia	4	100,00	3,36
	Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	Hemorragia cerebral	51	70,83	42,86
		Hematoma cerebral	12	16,67	10,08
		Hemorragia intracraneal	2	2,78	1,68
		Hemorragia talámica	2	2,78	1,68
		Hematoma cerebeloso	1	1,39	0,84
		Hemorragia cerebelosa	1	1,39	0,84
		Hemorragia del tronco del encéfalo	1	1,39	0,84
		Hemorragia intraventricular	1	1,39	0,84
		Hemorragia subaracnoidea	1	1,39	0,84
	Parestesias y disestesias	Parestesia	2	100,00	1,68
	Parálisis y paresis (excl pares craneales)	Hemiplejía	4	57,14	3,36
		Hemiparesia	3	42,86	2,52
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	11	100,00	9,24
	Tembler (excl congénito)	Tembler	2	100,00	1,68
	Trastornos del sistema nervioso NCOC	Disfunción motora	1	100,00	0,84
Psych	Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos	Estado de ánimo deprimido	1	100,00	16,67
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	1	100,00	16,67
	Síntomas de ansiedad	Ansiedad	2	50,00	33,33
		Nerviosismo	2	50,00	33,33
Renal	Anormalidades de la orina	Hematuria	3	100,00	75,00
	Insuficiencia y deterioro renales	Alteración renal	1	100,00	25,00
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	3	100,00	33,33
	Congestión e inflamación nasales	Congestión nasal	1	100,00	11,11
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	Ahogo	1	100,00	11,11

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.50: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Tos y síntomas asociados	Tos	1	100,00	11,11
	Trastornos de la cavidad nasal NCOC	Epistaxis	3	100,00	33,33
Skin	Angioedemas	Angioedema	1	100,00	3,45
	Dermatitis y eczema	Dermatitis	1	100,00	3,45
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	Reacción cutánea	1	100,00	3,45
	Enfermedades papuloescamosas	Erupción papular	1	100,00	3,45
	Eritemas	Erupción eritematosa	3	100,00	10,34
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	Erupción	3	60,00	10,34
		Erupción maculopapular	2	40,00	6,90
	Prurito NCOC	Prurito	8	72,73	27,59
		Erupción prurítica	1	9,09	3,45
		Prurito alérgico	1	9,09	3,45
		Prurito generalizado	1	9,09	3,45
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Purpura	2	66,67	6,90
		Equimosis	1	33,33	3,45
Urticarias	Úrticaria	3	100,00	10,34	
Vasc	Colapso circulatorio y shock	Colapso circulatorio	1	100,00	7,69
	Embolismo y trombosis de localización inespecífica	Trombosis	1	100,00	7,69
	Hemorragia NCOC	Hematoma	6	85,71	46,15
		Hemorragia	1	14,29	7,69
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	Hipertensión	1	100,00	7,69
	Trastornos vasculares hipotensivos	Hipotensión	2	100,00	15,38
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Rubefacción	1	100,00	7,69

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.25 se puede observar la relación entre los fármacos y sus reacciones según datos de BOT.

#### 4.5.5. Análisis de las relaciones fármaco-reacción

Teniendo en cuenta las reacciones de BOT, se puede obtener el grafo mostrado en la figura 4.26 que relaciona los diferentes fármacos del grupo con las reacciones que se han presentado.

En el grafo 4.27 se observa la proyección del mismo junto a los pesos calculados para cada relación entre fármacos.

Las 10 distancias más cercanas del grafo anterior se observan en la tabla 4.51.

Tabla 4.46: Notificaciones que cumplen los criterios de relevancia del grupo B01AA-B01AC

PA	ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
WARFARINA	B01AA03	19	95,00	0	0,00	1	5,00	20	100,00	20
ACENOCUMAROL	B01AA07	50	90,91	4	7,27	0	0,00	50	90,91	55
CLOPIDOGREL	B01AC04	22	52,38	1	2,38	12	28,57	30	71,43	42
TICLOPIDINA	B01AC05	2	66,67	0	0,00	0	0,00	2	66,67	3
ACETILSALICÍLICO ÁCIDO	B01AC06	37	75,51	2	4,08	2	4,08	39	79,59	49
EPOPROSTENOL	B01AC09	1	100,00	1	100,00	0	0,00	1	100,00	1
TIROFIBAN	B01AC17	3	100,00	0	0,00	1	33,33	3	100,00	3
TRIFLUSAL	B01AC18	5	50,00	0	0,00	1	10,00	5	50,00	10
CILOSTAZOL	B01AC23	10	31,25	1	3,12	32	100,00	32	100,00	32

PA: principio activo, G: graves, D: desconocidas, N: nuevo, R: relevante, Tot: total

Tabla 4.47: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación

Grupo	nSosp/not	Frecuencia	Total
Solo un fármaco	1	147	147
Más de un fármaco	2	30	
	3	10	
	4	7	
	5	2	49

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

Y en la figura 4.28 se observan las relaciones según los datos de FEDRA.

Tabla 4.48: Número de envases recetados y notificaciones por 100.000 envases recetados por año

Año	Not	IH	EH	Total	$\frac{Not}{10000 Env}$
1998					
1999	4				
2000	2				
2001	2				
2002	7				
2003	6	23.811	685.165	708.976	0,08
2004	8	23.746	774.720	798.466	0,10
2005	7	25.034	842.028	867.062	0,08
2006	7	25.433	919.445	944.878	0,07
2007	10	26.175	993.692	1.019.867	0,10
2008	12	25.646	1.067.256	1.092.902	0,11
2009	24	22.932	1.115.768	1.138.700	0,21
2010	24	21.448	1.159.882	1.181.330	0,20
2011	42	19.905	1.193.017	1.212.922	0,35
2012	41	19.712	1.171.803	1.191.515	0,34

Not: Notificaciones, IH: Intrahospitalarias, EH: Extrahospitalarias, Env: Envases

Tabla 4.49: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	119
Trastornos gastrointestinales	Gastr	66
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	29
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	21
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Blood	18
Trastornos cardiacos	Card	16
Trastornos vasculares	Vasc	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	9
Trastornos oculares	Eye	8
Exploraciones complementarias	Inv	8
Trastornos psiquiátricos	Psych	6
Trastornos hepatobiliares	Hepat	5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	4
Trastornos renales y urinarios	Renal	4
Infecciones e infestaciones	Infec	3
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	2
Trastornos endocrinos	Endo	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Inj&P	2

Tabla 4.51: 10 distancias más cercanas entre fármacos según BOT y porcentaje respecto a los más alejados

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Dipiridamol	Eptifibatida	20,57	20,68
Eptifibatida	Triflusal	17,47	17,57
Abciximab	Prasugrel	17,19	17,29
Acetilsalicilico acido	Eptifibatida	15,41	15,50
Triflusal	Ticagrelor	12,64	12,71
Acenocumarol	Ticlopidina	12,55	12,63
Warfarina	Ticlopidina	11,01	11,08
Dipiridamol	Abciximab	9,29	9,34
Dipiridamol	Prasugrel	8,85	8,90
Warfarina	Acenocumarol	1,61	1,62

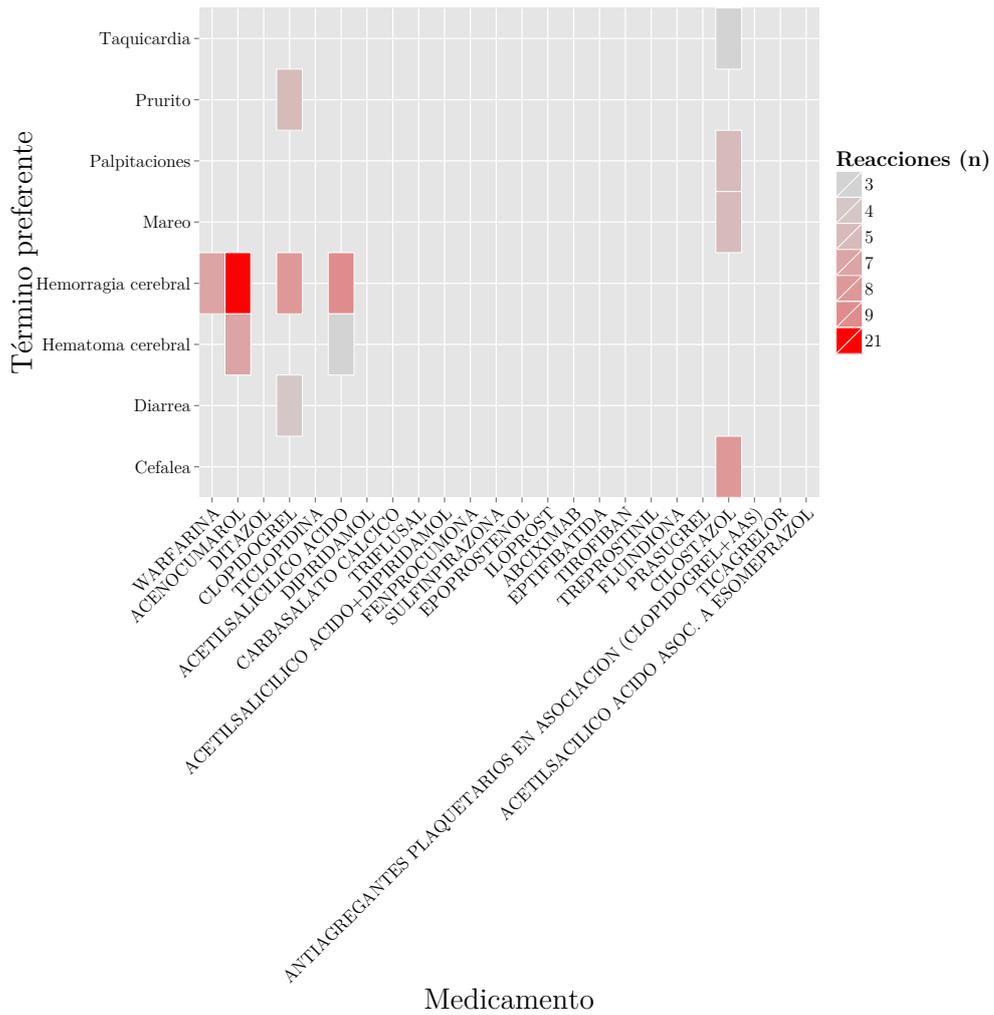


Figura 4.25: Reacciones notificadas en más de 2 ocasiones por los fármacos estudiados

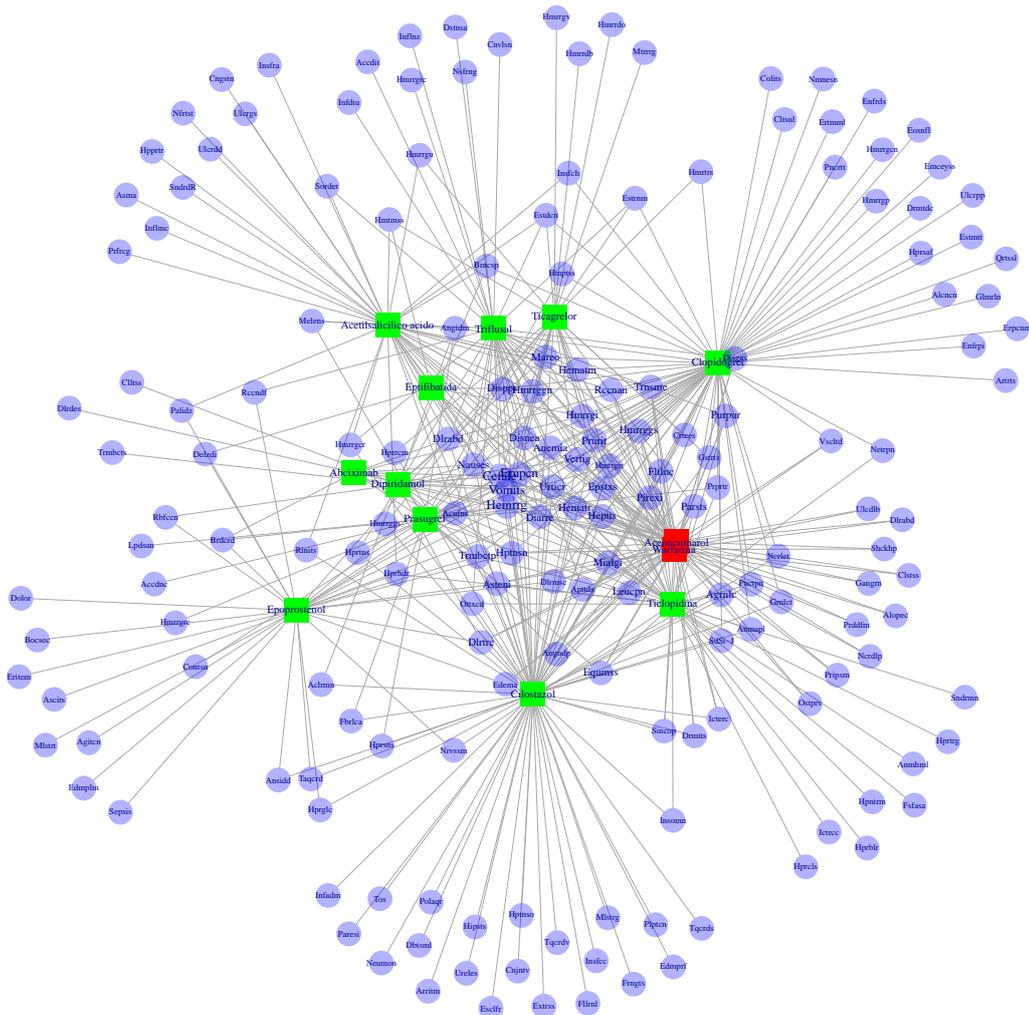


Figura 4.26: Grafo de la relación entre fármacos y reacciones presentes en BOT. (ver abreviaturas en página 355 y ampliación en desplegable)

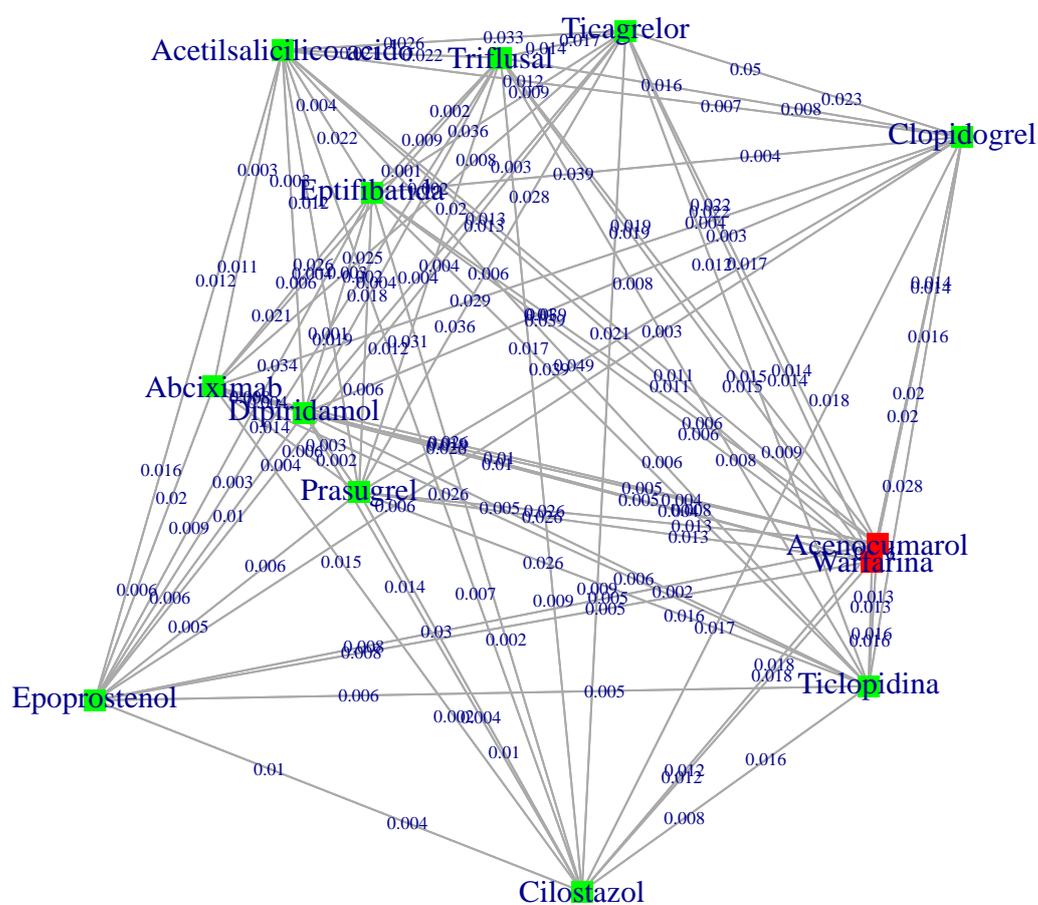


Figura 4.27: Proyección de los fármacos con sus pesos calculados a partir de las reacciones que aparecen en BOT

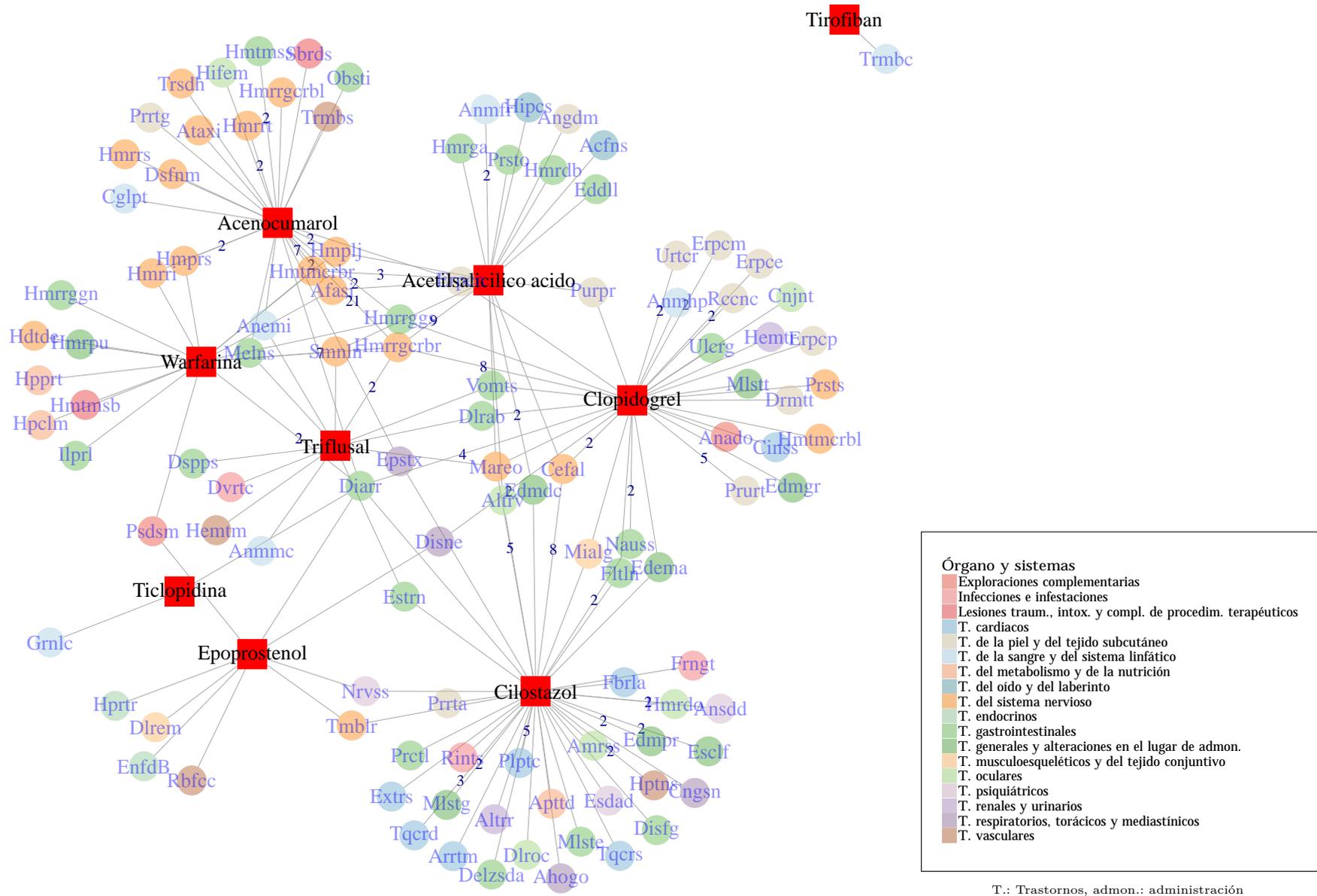


Figura 4.28: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA

Si eliminamos las reacciones que se han notificado en una sola ocasión, podemos ver un grafo simplificado que se representa en la figura 4.29.

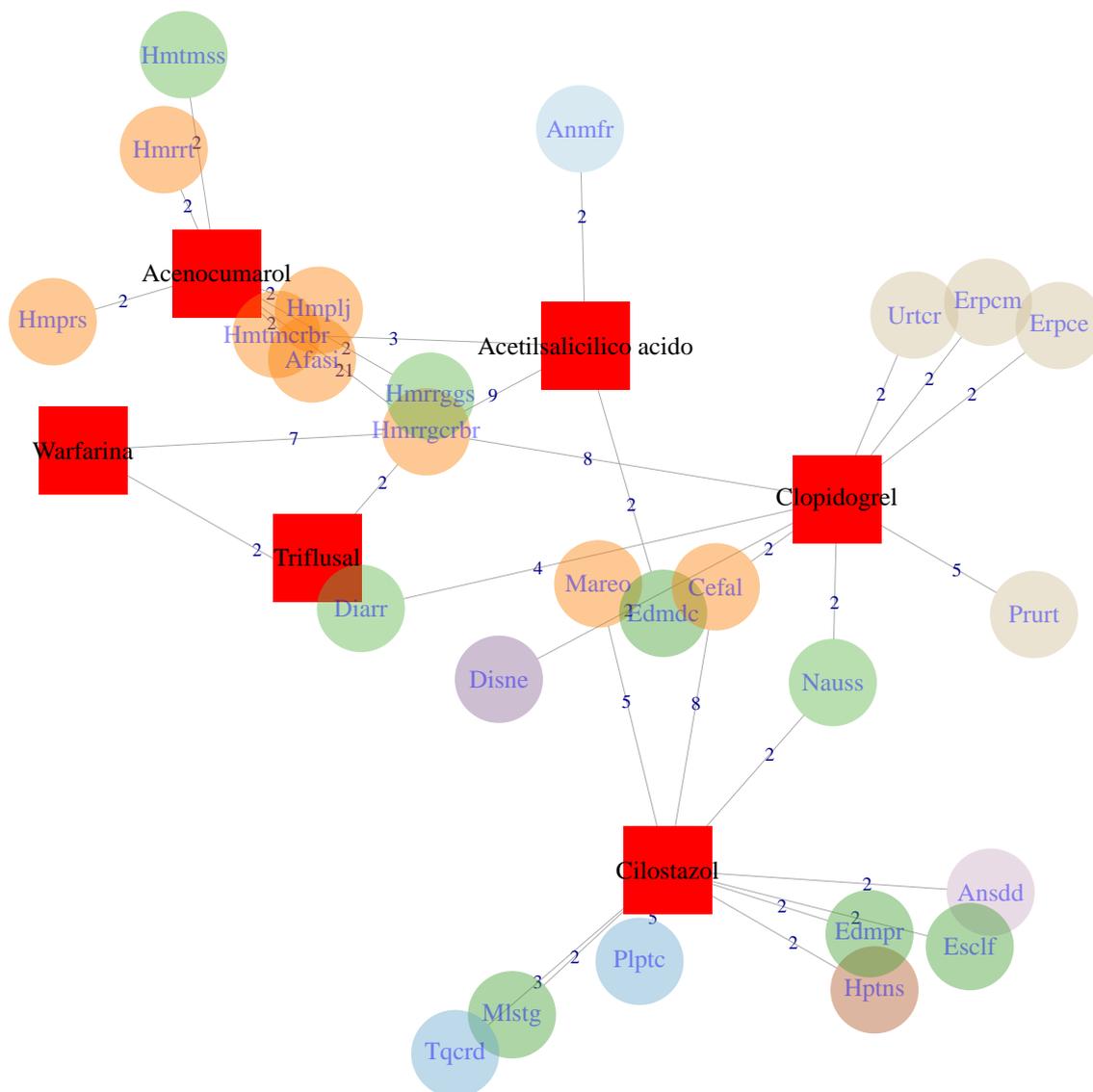


Figura 4.29: Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA

En la tabla 4.52 se pueden observar las distancias más cercanas del grafo generado a partir de los datos de FEDRA.

En la figura 4.30 aparece la proyección del grafo junto con sus pesos calculados.

#### 4.5.6. Relación entre pesos calculados

Los pesos calculados para BOT y FEDRA se pueden observar en las tablas 4.53 y 4.54.

Tabla 4.52: 10 distancias más cercanas entre fármacos según reacciones de FEDRA y porcentaje respecto a los más alejados

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Warfarina	Ticlopidina	42,79	26,37
Acenocumarol	Triflusal	42,69	26,30
Acetilsalicílico acido	Triflusal	41,87	25,80
Epoprostenol	Triflusal	41,55	25,60
Acenocumarol	Acetilsalicílico acido	40,41	24,90
Ticlopidina	Triflusal	39,44	24,30
Clopidogrel	Acetilsalicílico acido	34,76	21,42
Warfarina	Acenocumarol	29,36	18,09
Warfarina	Triflusal	29,29	18,05
Ticlopidina	Epoprostenol	17,79	10,96

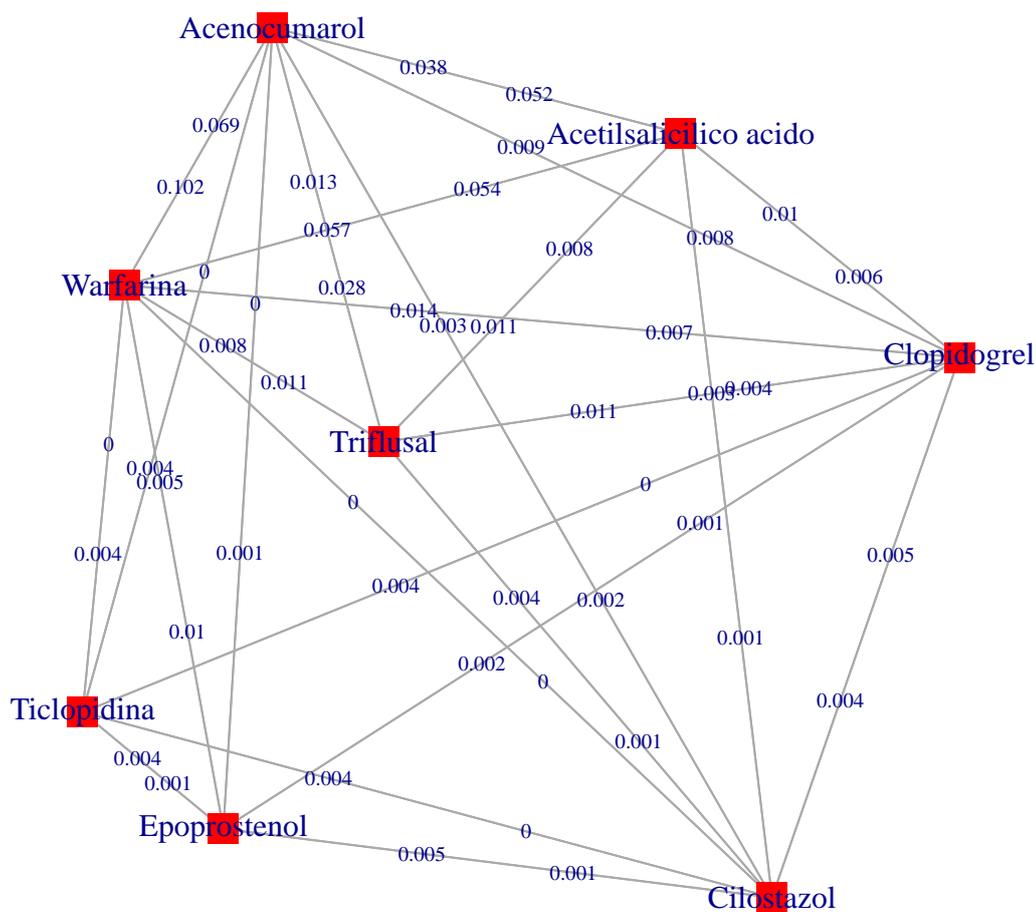


Figura 4.30: Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA

Tabla 4.53: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
WARFARINA	WARFARINA	0,0764	100,00
	ACENOCUMAROL	0,0764	100,00
	EPTIFIBATIDA	0,0394	51,52
	ABCIXIMAB	0,0261	34,20
ACENOCUMAROL	WARFARINA	0,0764	100,00
	ACENOCUMAROL	0,0764	100,00
	EPTIFIBATIDA	0,0394	51,52
	ABCIXIMAB	0,0261	34,20
CLOPIDOGREL	CLOPIDOGREL	0,1386	100,00
	TICAGRELOR	0,0502	36,22
	PRASUGREL	0,0490	35,34
	EPTIFIBATIDA	0,0394	28,40
TICLOPIDINA	TICLOPIDINA	0,0486	100,00
	EPTIFIBATIDA	0,0394	80,97
	ABCIXIMAB	0,0257	52,94
	PRASUGREL	0,0256	52,72
ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,1634	100,00
	TICAGRELOR	0,0331	20,25
	TRIFLUSAL	0,0223	13,65
	EPTIFIBATIDA	0,0221	13,52
DIPIRIDAMOL	DIPIRIDAMOL	0,0820	100,00
	ABCIXIMAB	0,0080	9,75
	EPOPROSTENOL	0,0063	7,69
	WARFARINA	0,0040	4,84
	ACENOCUMAROL	0,0040	4,84
EPOPROSTENOL	EPOPROSTENOL	0,1071	100,00
	EPTIFIBATIDA	0,0344	32,14
	ABCIXIMAB	0,0197	18,35
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0118	10,98
ABCIXIMAB	ABCIXIMAB	0,0451	100,00
	EPTIFIBATIDA	0,0262	58,13
	TICAGRELOR	0,0078	17,41
	TICLOPIDINA	0,0064	14,28
EPTIFIBATIDA	EPTIFIBATIDA	0,0733	100,00

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.53: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
TRIFLUSAL	ABCIXIMAB	0,0210	28,59
	TICAGRELOR	0,0091	12,35
	EPOPROSTENOL	0,0089	12,12
	TRIFLUSAL	0,1074	100,00
	PRASUGREL	0,0308	28,71
PRASUGREL	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0207	19,26
	TICAGRELOR	0,0168	15,65
	PRASUGREL	0,1599	100,00
	TICAGRELOR	0,0281	17,60
	TRIFLUSAL	0,0203	12,68
CILOSTAZOL	EPTIFIBATIDA	0,0178	11,10
	CILOSTAZOL	0,0695	100,00
	PRASUGREL	0,0297	42,67
	TICAGRELOR	0,0212	30,52
TICAGRELOR	EPTIFIBATIDA	0,0193	27,78
	TICAGRELOR	0,1619	100,00
	EPTIFIBATIDA	0,0362	22,36
	PRASUGREL	0,0360	22,25
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0258	15,96

Tabla 4.54: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
WARFARINA	WARFARINA	0,3726	100,00
	ACENOCUMAROL	0,0692	18,57
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0536	14,39
	TRIFLUSAL	0,0110	2,94
ACENOCUMAROL	ACENOCUMAROL	0,3814	100,00
	WARFARINA	0,1017	26,68
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0525	13,76
	TRIFLUSAL	0,0276	7,23
CLOPIDOGREL	CLOPIDOGREL	0,1527	100,00
	WARFARINA	0,0135	8,85

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.54: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	TRIFLUSAL	0,0113	7,40
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0097	6,33
TICLOPIDINA	TICLOPIDINA	0,1287	100,00
	EPOPROSTENOL	0,0008	0,64
	WARFARINA	0,0004	0,34
	ACENOCUMAROL	0,0003	0,23
ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,2051	100,00
	WARFARINA	0,0568	27,67
	ACENOCUMAROL	0,0378	18,42
	TRIFLUSAL	0,0115	5,60
EPOPROSTENOL	EPOPROSTENOL	0,1943	100,00
	WARFARINA	0,0053	2,75
	TICLOPIDINA	0,0037	1,92
	CILOSTAZOL	0,0011	0,56
TIROFIBÁN	TIROFIBÁN	0,0625	100,00
	WARFARINA	0,0000	0,00
	ACENOCUMAROL	0,0000	0,00
	CLOPIDOGREL	0,0000	0,00
	TICLOPIDINA	0,0000	0,00
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0000	0,00
	EPOPROSTENOL	0,0000	0,00
	TRIFLUSAL	0,0000	0,00
	CILOSTAZOL	0,0000	0,00
TRIFLUSAL	TRIFLUSAL	0,1464	100,00
	ACENOCUMAROL	0,0132	9,04
	WARFARINA	0,0077	5,28
	ACETILSALICÍLICO ÁCI- DO	0,0077	5,23
CILOSTAZOL	CILOSTAZOL	0,1868	100,00
	EPOPROSTENOL	0,0048	2,55
	CLOPIDOGREL	0,0047	2,50
	TICLOPIDINA	0,0037	2,00

En las tablas 4.55 y 4.56 se puede ver las independencias calculadas para los fármacos del grupo según los datos de BOT y FEDRA.

Tabla 4.55: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
B01AC23	CILOSTAZOL	5,09
B01AC05	TICLOPIDINA	4,22
B01AA03	WARFARINA	3,62
B01AA07	ACENOCUMAROL	3,62
B01AC04	CLOPIDOGREL	2,00
B01AC13	ABCIXIMAB	1,61
B01AC18	TRIFLUSAL	1,48
B01AC09	EPOPROSTENOL	1,45
B01AC07	DIPIRIDAMOL	1,34
B01AC24	TICAGRELOR	1,26
B01AC06	ACETILSALICÍLICO ÁCIDO	1,25
B01AC16	EPTIFIBATIDA	1,18
B01AC22	PRASUGREL	1,15

Tabla 4.56: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
B01AC04	CLOPIDOGREL	5,40
B01AC05	TICLOPIDINA	4,80
B01AC23	CILOSTAZOL	4,73
B01AA03	WARFARINA	2,96
B01AA07	ACENOCUMAROL	1,93
B01AC18	TRIFLUSAL	1,63
B01AC06	ACETILSALICÍLICO ÁCIDO	1,48
B01AC09	EPOPROSTENOL	1,30
B01AC17	TIROFIBÁN	1,27

En las figuras 4.31 y 4.32 se observan respectivamente las relaciones de mayor peso entre fármacos del grupo según BOT.

En las figuras 4.33 y 4.34 se observan respectivamente las relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según FEDRA. La intensidad del color de las reacciones indica la proporción de fármacos que comparten esa misma reacción.

#### 4.5.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

En la tabla 4.57 se pueden ver las reacciones que aparecen en cada una de las bases de datos analizadas (BOT y FEDRA).

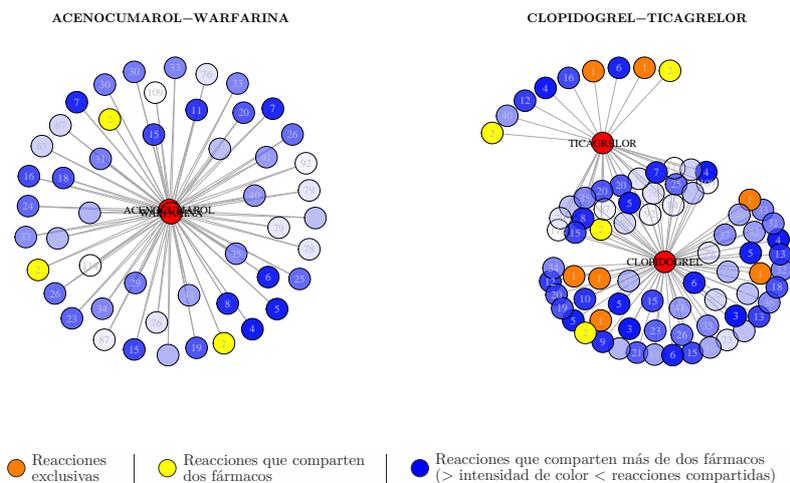


Figura 4.31: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

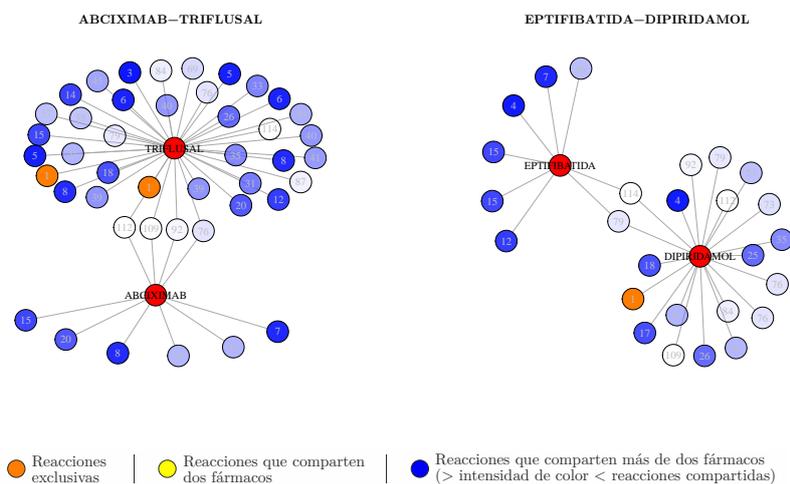


Figura 4.32: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

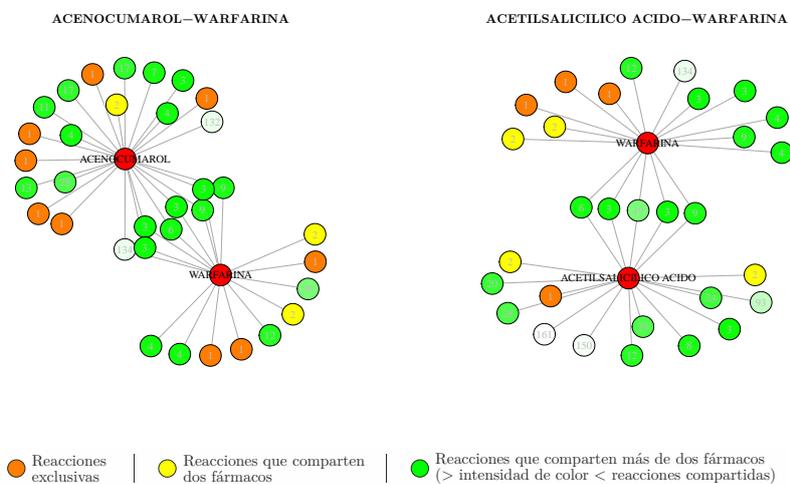


Figura 4.33: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

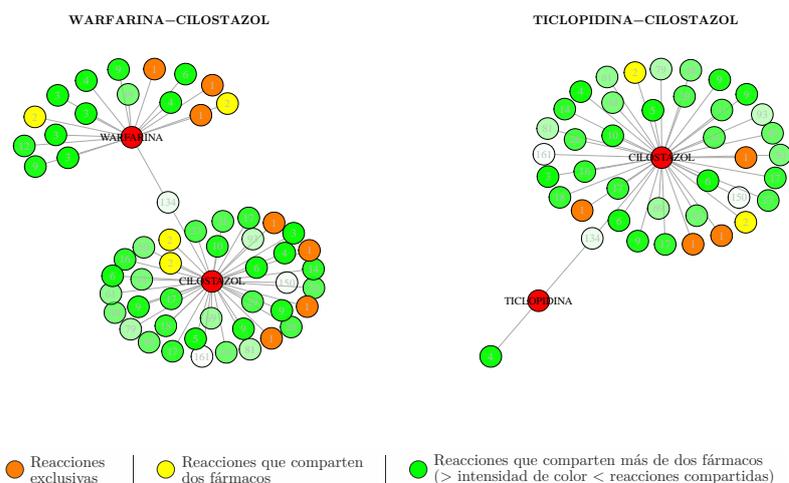


Figura 4.34: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.57: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Inv	Creatinina elevada en sangre		Peso disminuido
	Urea elevada en sangre		Análisis anormal de orina
	Lípidos anormales		
	Transaminasas elevadas		
	Fosfatasa alcalina sangre aumentada		
Infec	Gangrena	Faringitis	Diverticulitis
	Influenza	Rinitis	
	Nasofaringitis		
	Neumonía		
	Sepsis		
	Infección del tracto urinario		
Inj&P	Contusión		Sobredosificación
			Hematoma subdural
Card	Infarto agudo de miocardio	Arritmia	Cianosis
	Angina de pecho	Fibrilación auricular	Taquicardia sinusal
	Bradicardia	Extrasístoles	
	Insuficiencia cardiaca	Palpitaciones	
	Taquicardia supraventricular	Taquicardia	
	Taquicardia ventricular		
Skin	Alopecia	Angioedema	Erupción eritematosa
	Dermatitis de contacto	Dermatitis	Erupción maculopapular

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.57: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Erupción medicamentosa	Prurito	Erupción prurítica
	Equimosis	Purpura	Reacción cutánea
	Eritema	Erupción	Prurito generalizado
	Eritema multiforme	Urticaria	Prurito alérgico
	Hiperhidrosis		
	Reacción de fotosensibilidad		
	Necrosis de la piel		
	Síndrome de Stevens-Johnson		
	Necrolisis epidérmica tóxica		
	Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos		
	Queratosis liquenoide		
Blood	Agranulocitosis	Anemia	Coagulopatía
	Anemia aplásica	Granulocitopenia	Anemia hipocrómica
	Eosinofilia	Trombocitopenia	Anemia ferropénica
	Anemia hemolítica		Anemia microcítica
	Hipoprotrombinemia		
	Leucopenia		
	Neutropenia		
	Pancitopenia		
	Púrpura trombocitopénica		
	Trombocitosis		
Metab	Diabetes mellitus	Apetito disminuido	Hipocaliemia
	Hipercolesterolemia		Hipoproteinemia
	Hiperglucemia		
	Hipertrigliceridemia		
	Hiperuricemia		
	Hiponatremia		
Ear	Sordera	Acúfenos	Hipoacusia
	Hemorragia del oído		
	Ototoxicidad		
	Vértigo		
Nerv	Accidente cerebrovascular	Hemorragia cerebral	Afasia
	Convulsión	Mareo	Ataxia
	Disgeusia	Hemorragia intracraneal	Hemorragia del tronco del encéfalo
	Hipoestesia	Cefalea	Hemorragia cerebelosa
	Paresia	Parestesia	Hemiparesia

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.57: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Síncope		Hemiplejía
	Accidente isquémico transitorio		Somnolencia
			Trastorno del habla
			Hemorragia subaracnoidea
			Temblor
			Hematoma cerebral
			Hemorragia talámica
			Hematoma cerebeloso
			Disfunción motora
Endo			Enfermedad de Basedow
			Hipertiroidismo
Gastr	Distensión abdominal	Dolor abdominal	Dolor en la zona superior del abdomen
	Ascitis	Estreñimiento	Disfagia
	Colitis	Diarrea	Íleo paralítico
	Colitis ulcerosa	Dispepsia	Obstrucción intestinal
	Boca seca	Flatulencia	Proctalgia
	Úlcera de duodeno	Úlcera gástrica	Edema de la lengua
	Perforación gástrica	Hemorragia gastrointestinal	Hemorragia gastrointestinal alta
	Gastritis	Hemorragia gingival	Hemorragia digestiva baja
	Hemorragia de boca	Hematemesis	Malestar epigástrico
	Ulceración de la boca	Melenas	Parestesia oral
	Pancreatitis	Náuseas	
	Úlcera péptica	Vómitos	
	Hemorragia peritoneal		
	Hemorragia rectal		
	Estomatitis		
Genrl	Astenia	Malestar torácico	Edema de cara
	Dolor torácico	Escalofrío	Edema gravitacional
	Dolor en la zona de inyección	Malestar general	Hemorragia por úlcera
	Dolor	Edema	
	Pirexia	Edema periférico	
	Inflamación		
Musc	Artritis	Mialgia	Dolor en mandíbula
	Dolor de espalda		
	Hemartrosis		
	Pérdida de fuerza muscular		
	Dolor musculoesquelético		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.57: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Osteoporosis		
Eye	Hemorragia conjuntival Hemorragia retiniana	Conjuntivitis	Amaurosis Hemorragia del ojo Dolor ocular Hifema Alteración visual
Psych	Agitación  Estado confusional Alucinación Insomnio	Ansiedad  Nerviosismo	Estado de ánimo deprimido
Renal	Glomerulonefritis Síndrome nefrótico Polaquiuria Fallo renal Insuficiencia renal aguda Nefritis tubulointersticial Hemorragia urogenital	Hematuria	Alteración renal
Resp	Asma Broncoespasmo Tos Neumonía eosinofílica Hemoptisis Enfermedad pulmonar intersticial Edema pulmonar	Disnea Epistaxis Congestión nasal	Ahogo
Vasc	Hipertensión Shock hipovolémico Hipotensión ortostática Palidez Vasculitides Hemorragia Acaloramiento	Rubefacción Hematoma Hipotensión	Trombosis
Repro	Metrorragia Priapismo Hemorragia vaginal		
Immun	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad a fármaco Hipersensibilidad Enfermedad del suero		
Hepat	Colelitiasis		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.57: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Colestasis		
	Insuficiencia hepática		
	Hepatitis		
	Hiperbilirrubinemia		
	Ictericia		
	Ictericia colestática		
	Síndrome de Reye		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Las proporciones de similitud entre las diferentes bases de datos se puede ver en la tabla 4.58.

Tabla 4.58: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes	$PS_{BOT}$	$PS_{FEDRA}$
WARFARINA	50	17	4	0,08	0,24
ACENOCUMAROL	50	25	6	0,12	0,24
CLOPIDOGREL	70	31	15	0,21	0,48
TICLOPIDINA	40	2	1	0,03	0,50
ACETILSALICÍLICO ÁCIDO	41	18	5	0,12	0,28
DIPIRIDAMOL	20	0	0	0,00	
EPOPROSTENOL	32	9	3	0,09	0,33
ABCIXIMAB	10	0	0	0,00	
EPTIFIBATIDA	8	0	0	0,00	
TRIFLUSAL	38	12	9	0,24	0,75
PRASUGREL	25	0	0	0,00	
CILOSTAZOL	76	39	20	0,26	0,51
TICAGRELOR	33	0	0	0,00	

$PS_{BOT}$ : proporción de similitud de BOT,  $PS_{FEDRA}$ : proporción de similitud de FEDRA

## 4.6. Estudio de los antihipertensivos más recetados (C08CA, C09AA, C09CA y C09DA)

### 4.6.1. Análisis de los principios activos

Dentro del grupo de los antihipertensivos seleccionamos los subgrupos C08CA, C09AA, C09CA y C09DA, por ser los más notificados y/o recetados. Eran 45 prin-

cipios activos diferentes, entre sustancias únicas o asociadas a diuréticos. En la tabla 4.59 se muestra la descripción los niveles. El primer medicamento del grupo fue autorizado en el año 1976 y fue el nifedipino. Dentro del grupo C09 el captopril fue autorizado en 1981. En la tabla 4.60 se puede ver un resumen del número de

Tabla 4.59: Niveles de ATC del grupo C08CA-C09AA-C09CA-C09DA

Nivel	Descripción
C	Aparato cardiovascular
C08	Bloqueantes de los canales del calcio
C08CA	Derivados de dihidropiridina (bloqueantes calcio efect.vasc)
C09	Antihipertensivos acción sistema renina-angiotensina
C09AA	Inhibidores enzima convertasa angiotensina solos
C09CA	Anatgonistas angiotensina II solos
C09DA	Antagonistas antiotensina II asociado a diuréticos

especialidades y genéricos que se incluyen en el estudio.

Tabla 4.60: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
C08CA01	AMLODIPINO	04/1992	34(32)	1	186	45
C08CA02	FELODIPINO	07/1992	0		0	5
C08CA03	ISRADIPINO	01/1993	0		0	4
C08CA04	NICARDIPINO	01/1984	6(5)	0	0	44
C08CA05	NIFEDIPINO	01/1976	11(8)	0	5	39
C08CA06	NIMODIPINO	01/1989	4(4)	0	9	36
C08CA07	NISOLDIPINO	04/1993	2(2)	0	0	9
C08CA08	NITRENDIPINO	02/1989	2(2)	0	1	29
C08CA09	LACIDIPINO	06/1993	3(3)	0	1	3
C08CA10	NIVALDIPINO		0			
C08CA11	MANIDIPINO	04/2003	3(3)	0	20	2
C08CA12	BARNIDIPINO	07/2001	5(5)	0	0	14
C08CA13	LERCANIDIPINO	07/1998	7(6)	0	49	10
C08CA16	CLEVIDIPINA		0			
C09AA01	CAPTÓPRIL	07/1981	9(8)	1	107	63
C09AA02	ENALAPRIL	06/1988	105(98)	1	202	185
C09AA03	LISINOPRIL	10/1991	8(8)	1	91	31
C09AA04	PERINDOPRIL	08/1990	6(17)	0	16	6
C09AA05	RAMIPRIL	10/1992	18(17)	0	66	22

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.60: Listado de especialidades farmacéuticas comercializadas y notificadas (cont.)

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
C09AA06	QUINAPRIL	08/1991	3(3)	0	31	14
C09AA07	BENAZEPRIL	11/1992	0		0	12
C09AA08	CILAZAPRIL	10/1992	3(3)	1	3	6
C09AA09	FOSINOPRIL	05/1993	0		10	5
C09AA10	TRANDOLAPRIL	04/1994	1(1)	0	3	5
C09AA11	ESPIRAPRIL	01/1998	0		0	4
C09AA12	DELAPRIL	06/2005	0		0	2
C09AA13	MOEXIPRIL		0			
C09AA14	TEMOCAPRIL		0			
C09AA15	ZOFENOPRIL	07/2003	0		0	4
C09AA16	IMIDAPRIL	10/2003	0		0	5
C09CA01	LOSARTÁN	02/1996	5(4)	1	175	20
C09CA02	EPROSARTÁN	12/2000	5(5)	1	0	7
C09CA03	VALSARTÁN	08/1997	23(21)	1	172	31
C09CA04	IRBESARTÁN	01/1998	8(8)	1	131	13
C09CA05	TASOSARTÁN		0			
C09CA06	CANDESARTÁN	07/1998	7(5)	1	83	26
C09CA07	TELMISARTÁN	04/1999	14(14)	1	7	14
C09CA08	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	05/2004	8(8)	1	0	18
C09DA01	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	07/1997	7(6)	0	116	6
C09DA02	EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	01/2005	1(0)	0	0	5
C09DA03	VALSARTÁN + DIURÉTICOS	11/1998	9(9)	0	136	33
C09DA04	IRBESARTÁN + DIURÉTICOS	03/1999	8(7)	0	81	10
C09DA06	CANDESARTÁN + DIURÉTICOS	08/2000	4(4)	0	29	18
C09DA07	TELMISARTÁN + DIURÉTICOS	08/2002	3(3)	1	0	13
C09DA08	OLMESARTÁN MEDOXOMILO + DIURÉTICOS	08/2006	2(2)	1	0	20

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

En la tabla 4.61 se muestran un resumen de los mismos.

Tabla 4.61: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
AMLODIPINO	C08CA01	231	1
	C09DB01	18	2
	C09DB02	12	2
	C09DB04	4	2
	C09DX01	8	3
	C09DX03	15	3
	C09XA53	4	2
	C10BX03	8	2
BARNIDIPINO	C08CA12	14	1
BENZAEPRILO	C09AA07	12	1
	C09BA07	4	2
CANDESARTAN	C09CA06	109	1
	C09DA06	47	2
CAPTOPRILO	C09AA01	170	1
	C09BA01	22	2
CILAZAPRILO	C09AA08	9	1
	C09BA08	1	2
DELAPRILO	C09AA12	2	1
	C09BB12	2	2
ENALAPRILO	C09AA02	386	1
	C09BA02	73	2
	C09BB02	6	2
	C09BB06	4	2
ENALAPRILOLAT	C09AA02	1	1
EPROSARTAN	C09CA02	7	1
	C09DA02	5	2
ESPIRAPRILO	C09AA11	4	1
FELODIPINO	C07FB02	2	2
	C08CA02	5	1
	C09BB05	1	2
FOSINOPRILO	C09AA09	15	1
	C09BA09	8	2
HIDROCLOROTIAZIDA	C02LA50	1	4
	C02LA51	3	3
	C02LB91	2	2
	C02LC51	2	3

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.61: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	C03AA03	10	1
	C03EA01	8	2
	C07BB02	1	2
	C07BB04	2	2
	C07BB07	5	2
	C07BB12	8	2
	C07DB01	1	3
	C09BA01	22	2
	C09BA02	73	2
	C09BA03	27	2
	C09BA05	2	2
	C09BA06	11	2
	C09BA07	4	2
	C09BA08	2	2
	C09BA09	8	2
	C09BA15	2	2
	C09DA01	122	2
	C09DA02	5	2
	C09DA03	169	2
	C09DA04	91	2
	C09DA06	47	2
	C09DA07	13	2
	C09DA08	20	2
	C09DX01	8	3
	C09DX03	15	3
	C09XA52	12	2
IMIDAPRIL	C09AA16	5	1
IRBESARTAN	C09CA04	144	1
	C09DA04	91	2
ISRADIPINO	C08CA03	4	1
LACIDIPINO	C08CA09	4	1
LERCANIDIPINO	C08CA13	59	1
	C09BB02	6	2
LISINOPRIL	C09AA03	122	1
	C09BA03	27	2
LOSARTAN	C09CA01	195	1
	C09DA01	122	2
MANIDIPINO	C08CA11	22	1

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.61: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	C09BB12	2	2
NICARDIPINO	C08CA04	44	1
NIFEDIPINO	C08CA05	44	1
NIMODIPINO	C08CA06	45	1
NISOLDIPINO	C08CA07	9	1
NITRENDIPINO	C08CA08	30	1
	C09BB06	4	2
OLMESARTAN MEDOXOMILO	C09CA08	18	1
	C09DA08	20	2
	C09DB02	12	2
	C09DX03	15	3
PERINDOPRIL	C09AA04	22	1
	C09BA04	18	2
QUINAPRIL	C09AA06	45	1
	C09BA06	11	2
RAMIPRIL	C09AA05	88	1
	C09BA05	2	2
	C09BB05	1	2
TELMISARTAN	C09CA07	21	1
	C09DA07	13	2
	C09DB04	4	2
TRANDOLAPRIL	C09AA10	8	1
	C09BB10	2	2
VALSARTAN	C09CA03	203	1
	C09DA03	169	2
	C09DB01	18	2
	C09DX01	8	3
ZOFENOPRIL	C09AA15	4	1
	C09BA15	2	2

#### 4.6.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso del subgrupo estudiado fue de 328. Todos estos casos fueron notificados por 149 notificadores, con una media de  $2,21 \pm 2,03$  notificaciones por notificador de fármaco.

En la tabla 4.62 se puede observar el resumen de distribución según tipo de notificación, se consideraron 328 casos con medicamentos del grupo sospechosos y 150 como no sospechosos.

La tabla 4.63 muestra las reacciones significativas según el OR, la PRR y la  $\chi^2$ .

También se muestra si estas reacciones aparecen enumeradas en BOT.

206 fueron pacientes mujeres y 118 fueron hombres. En la figura 4.35 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad. 302 fueron notificaciones extrahospitalarias, 24 fueron intrahospitalarias y 3 desconocidas.

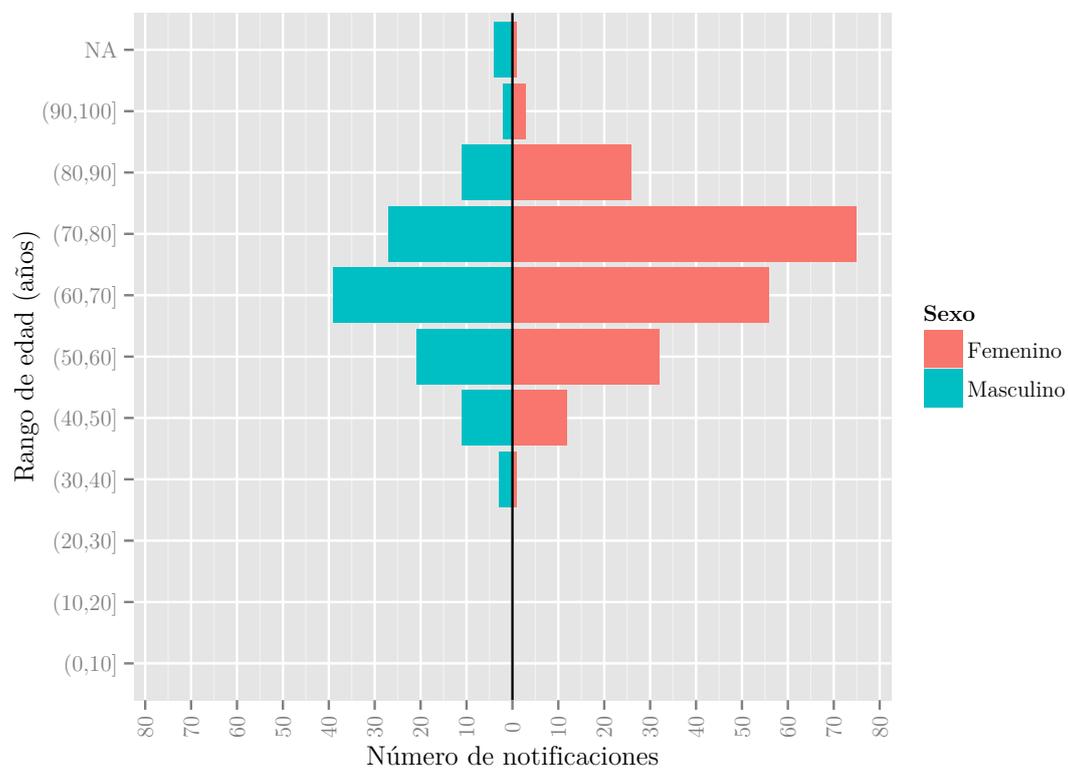


Figura 4.35: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

La tabla 4.64 es un resumen de los criterios de relevancia del subgrupo.

Tabla 4.62: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	318
	Estudio	10
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	327
	2	1
Formato de notificación	TA	314
	Revisión bibliográfica	9
	Industria	6
Origen	Extrahospitalario	302
	Intrahospitalario	24
	Desconocido	3
Profesión	Médico	267
	Farmacéutico	59
	Otro profesional	2
		1
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	289
	Principio activo	45
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	323
	No sospechoso de haber producido la RAM	150
	Sospechoso por interacción	5

Tabla 4.63: Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de la asociación fármaco y reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
AMLODIPINO						
	Eritema	4	9.64 (3.41–27.2)	9.02 (3.43–23.7)	20,31	No
	Edema gravitacional	5	140.71 (44.52–444.72)	128.24 (43.28–379.92)	314,10	No
	Edema periférico	10	23.35 (11.48–47.49)	19.36 (10.7–35.02)	144,11	Sí
ENALAPRIL						
	Tos	55	87.29 (58.42–130.41)	53.87 (39.95–72.63)	1.696,28	Sí
	Edema de cara	5	2.52 (1.02–6.23)	2.46 (1.03–5.91)	2,95	No
	Hiperpotasemia	5	18.88 (7.05–50.59)	18.25 (7.01–47.52)	53,09	Sí
LISINOPRIL						
	Tos	5	71.99 (21.7–238.81)	39.72 (20.34–77.56)	148,18	Sí
PERINDOPRIL						
	Tos	4	114.35 (25.34–515.91)	49.58 (25.54–96.25)	142,34	Sí
RAMIPRIL						
	Tos	8	30.7 (13.48–69.92)	23.04 (12.38–42.87)	140,33	Sí
VALSARTAN						
	Tos	7	23.57 (10.05–55.28)	18.79 (9.52–37.06)	96,71	Sí

PA: principio activo, OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $X^2$ : Chi cuadrado

Tabla 4.64: Notificaciones que cumplen los criterios de relevancia del grupo C08CA-C09AA-C09CA-C09DA

Principio activo	ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
AMLODIPINO	C08CA01	2	5,88	3	8,82	1	2,94	5	14,71	34
NICARDIPINO	C08CA04	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6
NIFEDIPINO	C08CA05	1	9,09	0	0,00	0	0,00	1	9,09	11
NIMODIPINO	C08CA06	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4
NISOLDIPINO	C08CA07	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
NITRENDIPINO	C08CA08	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
LACIDIPINO	C08CA09	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
MANIDIPINO	C08CA11	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3	100,00	3
BARNIDIPINO	C08CA12	0	0,00	0	0,00	3	60,00	3	60,00	5
LERCANIDIPINO	C08CA13	1	14,29	0	0,00	3	42,86	3	42,86	7
CAPTOPRIL	C09AA01	1	11,11	1	11,11	0	0,00	2	22,22	9
ENALAPRIL	C09AA02	14	13,46	3	2,88	0	0,00	17	16,35	104
LISINOPRIL	C09AA03	2	25,00	0	0,00	0	0,00	2	25,00	8
PERINDOPRIL	C09AA04	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6
RAMIPRIL	C09AA05	1	5,56	0	0,00	0	0,00	1	5,56	18
QUINAPRIL	C09AA06	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
CILAZAPRIL	C09AA08	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
TRANDOLAPRIL	C09AA10	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
LOSARTÁN	C09CA01	1	20,00	2	40,00	3	60,00	4	80,00	5
EPROSARTÁN	C09CA02	0	0,00	1	20,00	4	80,00	4	80,00	5
VALSARTÁN	C09CA03	6	26,09	1	4,35	3	13,04	9	39,13	23
IRBESARTÁN	C09CA04	1	12,50	0	0,00	6	75,00	7	87,50	8
CANDESARTÁN	C09CA06	2	28,57	1	14,29	1	14,29	3	42,86	7
TELMISARTÁN	C09CA07	2	14,29	1	7,14	6	42,86	7	50,00	14
OLMESARTÁN	C09CA08	2	25,00	1	12,50	7	87,50	7	87,50	8
MEDOXOMILO										
LOSARTÁN+DIURE- TICOS	C09DA01	1	14,29	0	0,00	2	28,57	3	42,86	7
EPROSARTÁN+DIU- RÉTICOS	C09DA02	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
VALSARTÁN+DIU- RÉTICOS	C09DA03	1	11,11	0	0,00	2	22,22	2	22,22	9
IRBESARTÁN+DIU- RÉTICOS	C09DA04	3	37,50	1	12,50	4	50,00	5	62,50	8
CANDESARTÁN+DIU- RÉTICOS	C09DA06	1	25,00	0	0,00	1	25,00	2	50,00	4
TELMISARTÁN+DIU- RÉTICOS	C09DA07	0	0,00	0	0,00	2	66,67	2	66,67	3

G: graves, D: desconocidas, N: nuevas, R: relevantes, Tot: total

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.64: Notificaciones que cumplen los criterios de relevancia del grupo C08CA-C09AA-C09CA-C09DA (cont.)

Principio activo	Código ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
OLMESARTÁN MEDOXOMILO+DIU- RÉTICOS	C09DA08	1	50,00	1	50,00	2	100,00	2	100,00	2

G: graves, D: desconocidas, N: nuevas, R: relevantes, Tot: total

### 4.6.3. Análisis de los fármacos

Se notificaron 283 fármacos como especialidad farmacéutica, 45 como principio activo.

La tabla 4.65 muestra el número de notificaciones recibidas por el número de fármacos sospechosos que existen en cada notificación. En la tabla 4.66 se muestran

Tabla 4.65: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación

Grupo	nSosp/not	Frecuencia	Total
Solo un fármaco	1	286	286
Más de un fármaco	2	26	
	3	11	
	4	1	
	5	2	
	6	1	
	8	1	42

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

el número de envases recetados por nivel hospitalario y año, y las notificaciones por número de envases recetados.

### 4.6.4. Análisis de las reacciones

Se notificaron 147 reacciones diferentes. Según el SOC, los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos son la afectación más frecuente. En la tabla 4.67 se puede ver la frecuencia de afectación de los SOC para este grupo.

En la tabla 4.68 se pueden observar las reacciones por término preferente y órgano.

Tabla 4.66: Número de notificaciones por 10.000 envases recetados por año

Año	Not	IH	EH	Total	$\frac{Not}{10\,000\ Env}$
1998	5				
1999	20				
2000	7				
2001	10				
2002	16				
2003	33	26.455	1.177.424	1.203.879	0,27
2004	22	27.017	1.265.291	1.292.308	0,17
2005	24	28.257	1.349.861	1.378.118	0,17
2006	27	29.226	1.448.527	1.477.753	0,18
2007	42	29.627	1.562.865	1.592.492	0,26
2008	30	30.265	1.680.766	1.711.031	0,18
2009	25	27.108	1.736.723	1.763.831	0,14
2010	18	24.952	1.762.545	1.787.497	0,10
2011	30	22.455	1.781.829	1.804.284	0,17
2012	19	21.977	1.761.198	1.783.175	0,11

Not: Notificaciones, IH: Intrahospitalarias, EH: Extrahospitalarias, Env: Envases

Tabla 4.67: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	104
Trastornos gastrointestinales	Gastr	76
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	75
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	59
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	50
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	21
Trastornos vasculares	Vasc	21
Trastornos psiquiátricos	Psych	16
Trastornos renales y urinarios	Renal	15
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	13
Trastornos oculares	Eye	10
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Repro	8
Trastornos cardiacos	Card	6
Trastornos hepatobiliares	Hepat	6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Blood	5
Infecciones e infestaciones	Infec	5
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	3
Exploraciones complementarias	Inv	2
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Cong	1
Trastornos endocrinos	Endo	1
Trastornos del sistema inmunológico	Immun	1

Tabla 4.68: Distribución de casos por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Blood	Anemia NCOC	Anemia	1	100,00	20,00
	Leucocitosis NCOC	Linfocitosis	1	100,00	20,00
	Leucopenias NCOC	Leucopenia	1	100,00	20,00
	Trastornos eosinofílicos	Eosinofilia	1	100,00	20,00
	Trombocitopenias	Trombocitopenia	1	100,00	20,00
Card	Alteraciones isquémicas de las coronarias	Angina inestable	1	100,00	16,67
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	Cianosis	1	50,00	16,67
		Palpitaciones	1	50,00	16,67
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	3	100,00	50,00
Cong	Errores innatos del metabolismo de las porfirinas	Porfiria no aguda	1	100,00	100,00
Ear	Síntomas y signos del oído interno	Vértigo	3	100,00	100,00
Endo	Trastornos de hiperfunción tiroidea	Hipertiroidismo	1	100,00	100,00
Eye	Ceguera , excluida la ceguera para los colores	Ceguera	1	100,00	10,00
	Glaucoma excluido el congénito	Glaucoma	1	100,00	10,00
	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	Edema palpebral	2	100,00	20,00
	Trastornos lagrimales	Lagrimo aumentado	1	50,00	10,00
		Trastorno lagrimal	1	50,00	10,00
	Trastornos visuales NCOC	Alteración visual	3	75,00	30,00
	Visión borrosa	1	25,00	10,00	
Gastr	Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	7	100,00	9,21
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	Dolor abdominal	7	63,64	9,21
		Dolor en la zona superior del abdomen	4	36,36	5,26
		Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	Edema de labio	3	37,50
		Edema de la boca	2	25,00	2,63
		Edema palatino	2	25,00	2,63
		Hinchazón labial	1	12,50	1,32
	Estomatitis y ulceración	Estomatitis	3	75,00	3,95
		Ulceración de la boca	1	25,00	1,32

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.68: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Flatulencia y distensión abdominal	Distensión abdominal	2	50,00	2,63
		Flatulencia	2	50,00	2,63
	Gastritis (excl infecciosa)	Gastritis	1	100,00	1,32
	Hemorragias gingivales	Hemorragia gingival	2	100,00	2,63
	Pancreatitis aguda y crónica	Pancreatitis	1	50,00	1,32
		Pancreatitis aguda	1	50,00	1,32
	Sequedad oral y alteración de la saliva	Boca seca	3	100,00	3,95
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	Molestia abdominal	1	100,00	1,32
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	Vómitos	8	61,54	10,53
		Náuseas	3	23,08	3,95
		Arcadas	2	15,38	2,63
	Síntomas y signos de la lengua	Edema de la lengua	2	100,00	2,63
	Síntomas y signos dispépticos	Dispepsia	7	100,00	9,21
	Trastornos de la lengua	Glositis	2	66,67	2,63
		Trastorno de la lengua	1	33,33	1,32
	Trastornos de las encías NCOC	Hiperplasia gingival	2	100,00	2,63
	Trastornos gastrointestinales NCOC	Trastorno gastrointestinal	1	100,00	1,32
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	Estreñimiento	4	80,00	5,26
		Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1	20,00	1,32
Genrl	Dolor y molestias NCOC	Dolor torácico	3	75,00	5,08
		Dolor	1	25,00	1,69
	Edema NCOC	Edema periférico	20	45,45	33,90
		Edema de cara	11	25,00	18,64
		Edema gravitacional	9	20,45	15,25
		Edema	3	6,82	5,08
		Edema generalizado	1	2,27	1,69
	Síntomas y signos generales NCOC	Enfermedad de tipo gripal	1	100,00	1,69
	Trastornos asténicos	Astenia	5	50,00	8,47
		Malestar general	3	30,00	5,08
		Fatiga	2	20,00	3,39

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.68: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	1	100,00	16,67
	Colestasis e ictericia	Hepatitis colestática	1	100,00	16,67
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis	3	75,00	50,00
Hepatitis aguda		1	25,00	16,67	
Immun	Reacciones anafilácticas	Reacción anafilactoide	1	100,00	100,00
Infec	Infecciones del tracto respiratorio alto	Rinitis	4	80,00	80,00
		Faringitis	1	20,00	20,00
Inv	Análisis de hematíes	Hematocrito disminuido	1	50,00	50,00
		Hemoglobina disminuida	1	50,00	50,00
Metab	Desequilibrio del metabolismo del sodio	Hiponatremia	2	100,00	15,38
	Desequilibrio iónico del potasio	Hiperpotasemia	6	100,00	46,15
	Elevación de los triglicéridos	Hipertrigliceridemia	1	100,00	7,69
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	Hiperglucemia	1	100,00	7,69
	Trastornos acidobásicos mixtos	Acidosis	1	100,00	7,69
	Trastornos del apetito	Apetito disminuido	1	100,00	7,69
	Trastornos del metabolismo de las purinas	Gota	1	100,00	7,69
Musc	Dolor y molestias musculoesqueléticas y del tejido conectivo	Dolor de espalda	4	57,14	19,05
		Dolor en una extremidad	3	42,86	14,29
	Dolores musculares	Mialgia	5	100,00	23,81
	Osteoartropatías	Osteoartritis	1	100,00	4,76
	Signos y síntomas musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	Contractura muscular	1	100,00	4,76
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	Artralgia	2	66,67	9,52
		Hinchazón articular	1	33,33	4,76
	Síntomas y signos relacionados con los huesos	Dolor óseo	1	100,00	4,76
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	Espasmos musculares	2	100,00	9,52
	Trastornos por debilidad muscular	Pérdida de fuerza muscular	1	100,00	4,76

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.68: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
Nerv	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	Síncope	3	60,00	6,00	
		Pérdida de conciencia	1	20,00	2,00	
		Somnolencia	1	20,00	2,00	
	Anomalías sensitivas NCOC	Disgeusia	4	80,00	8,00	
		Ageusia	1	20,00	2,00	
	Cefaleas NCOC	Cefalea	16	100,00	32,00	
	Parestesias y disestesias	Parestesia	3	75,00	6,00	
		Sensación de ardor	1	25,00	2,00	
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	17	100,00	34,00	
	Temblor (excl congénito)	Temblor	2	100,00	4,00	
	Tono muscular abnormal	Hipertonía	1	100,00	2,00	
	Psych	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	5	100,00	31,25
		Grado de actividad física aumentado	Inquietud	1	100,00	6,25
Síntomas de ansiedad		Nerviosismo	4	80,00	25,00	
		Ansiedad	1	20,00	6,25	
Trastornos del deseo sexual		Libido disminuida	1	100,00	6,25	
Trastornos del sueño NCOC		Trastorno del sueño	1	100,00	6,25	
Trastornos depresivos		Depresión	3	100,00	18,75	
Renal	Anormalidades de la orina	Bilirrubinuria	1	100,00	6,67	
	Insuficiencia y deterioro renales	Insuficiencia renal aguda	6	50,00	40,00	
		Alteración renal	3	25,00	20,00	
		Oliguria	2	16,67	13,33	
		Insuficiencia renal crónica	1	8,33	6,67	
	Nefritis NCOC	Nefritis tubulointersticial	1	100,00	6,67	
	Síntomas vesicales y uretrales	Incontinencia urinaria	1	100,00	6,67	
Repro	Signos y síntomas mamarios	Congestión mamaria	1	100,00	12,50	
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	Disfunción eréctil	6	100,00	75,00	
	Trastornos de la mama NCOC	Ginecomastia	1	100,00	12,50	
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	5	83,33	4,81	
		Dificultad respiratoria	1	16,67	0,96	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.68: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Enfermedades asociadas al intercambio gaseoso anormal	Asfixia	1	100,00	0,96
	Enfermedades trombóticas y embólicas pulmonares	Embolia pulmonar	1	100,00	0,96
	Espasmo, edema y obstrucción de la laringe	Edema laringeo	2	66,67	1,92
		Laringoespasmo	1	33,33	0,96
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	Disfonía	1	50,00	0,96
		Sensación de ahogo	1	50,00	0,96
	Tos y síntomas asociados	Tos	88	100,00	84,62
	Trastornos faríngeos (excl infecciones y neoplasias)	Edema faríngeo	3	100,00	2,88
Skin	Alopecias	Alopecia	1	100,00	1,33
	Angioedemas	Angioedema	11	91,67	14,67
		Hinchazón de cara	1	8,33	1,33
	Dermatitis y eczema	Dermatitis	1	50,00	1,33
		Dermatitis alérgica	1	50,00	1,33
	Enfermedades ampollosas	Dermatitis bullosa	1	100,00	1,33
	Enfermedades de las uñas y del lecho ungueal (excl infecciones e infestaciones)	Trastorno de las uñas	1	100,00	1,33
	Enfermedades papuloescamosas	Erupción papular	1	100,00	1,33
	Enfermedades por fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad	1	100,00	1,33
	Eritemas	Eritema	10	55,56	13,33
		Erupción eritematosa	8	44,44	10,67
		Erupción, sarpullido y exantema NCOC	Erupción	8	80,00
		Erupción generalizada	2	20,00	2,67
	Prurito NCOC	Prurito	15	93,75	20,00
		Prurito generalizado	1	6,25	1,33
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Purpura	2	100,00	2,67
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	Hiperhidrosis	4	100,00	5,33
	Trastornos hipertricósicos	Hipertrichosis	1	100,00	1,33
	Urticarias	Urticaria	5	100,00	6,67
Vasc	Síndromes vasculíticos NCOC	Vasculitides	2	100,00	9,52
	Trastornos vasculares hipotensivos	Hipotensión	4	80,00	19,05

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.68: Distribución de casos por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Hipotensión ortostática	1	20,00	4,76
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Rubefacción	7	50,00	33,33
		Acaloramiento	6	42,86	28,57
		Eritromelalgia	1	7,14	4,76

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.36 se puede observar la relación entre los fármacos y las reacciones.

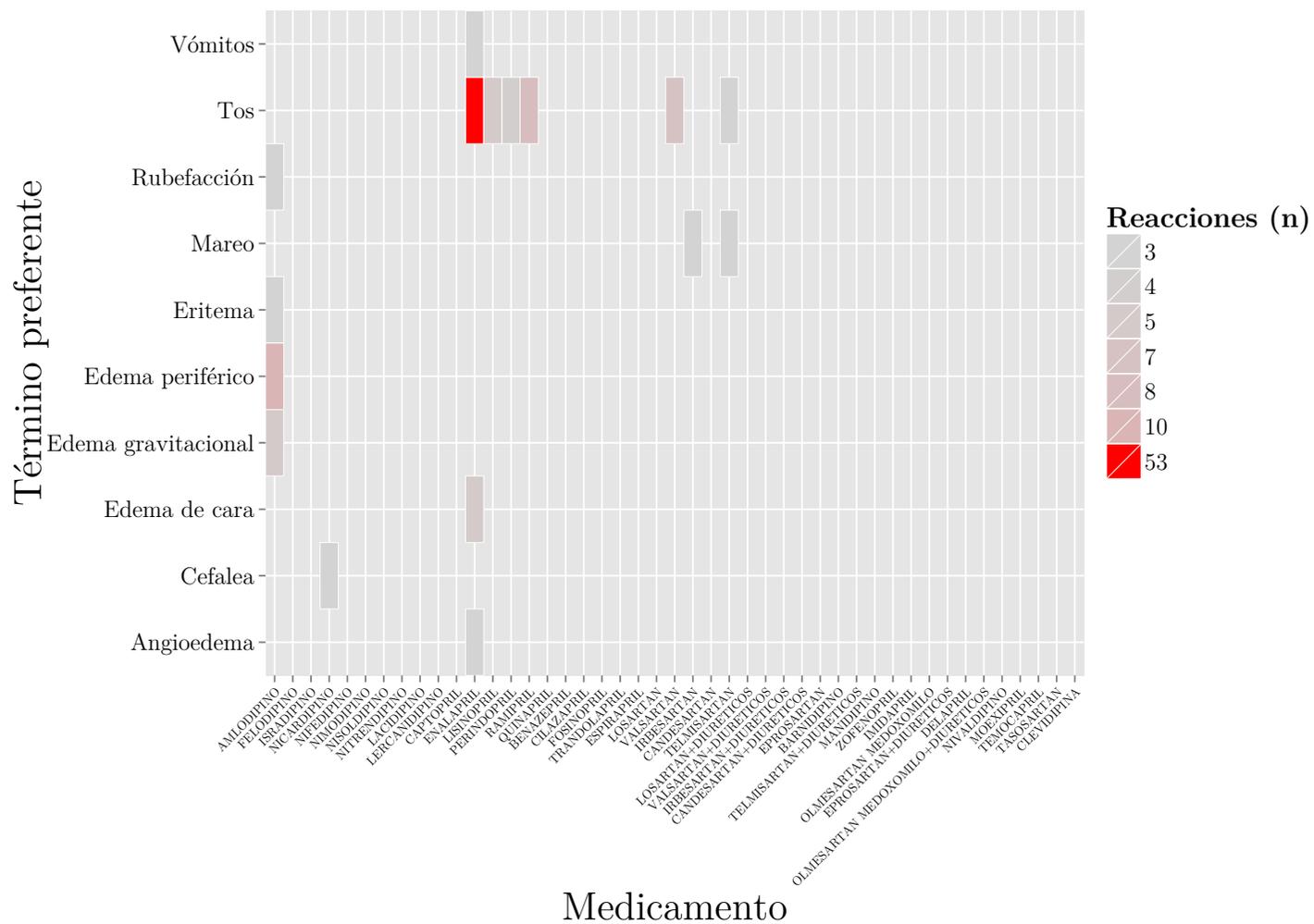


Figura 4.36: Reacciones notificadas en más de 2 ocasiones por los fármacos estudiados

### 4.6.5. Análisis de las relaciones fármaco-reacción

Teniendo en cuenta las reacciones de BOT, se puede obtener el grafo mostrado en la figura 4.37 que relaciona los diferentes fármacos del grupo con las reacciones que se conocen de cada fármaco. No se muestra la proyección con los pesos del grafo, ya que debido al alto número de fármacos, este no se ve claro.

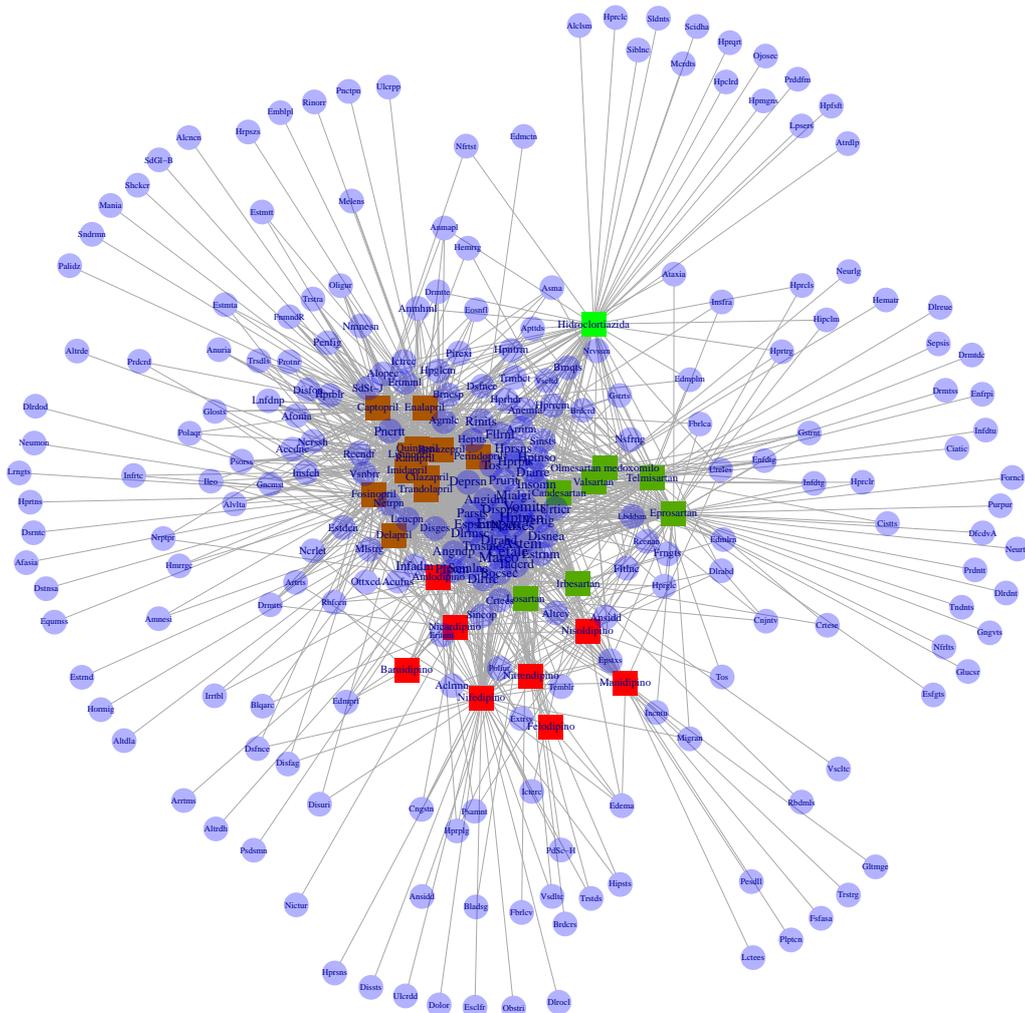


Figura 4.37: Grafo de la relación entre fármacos y reacciones presentes en BOT. (ver abreviaturas en la página 355 y ampliación en desplegable)

A partir del gráfico anterior, y teniendo en cuenta la distribución de los fármacos en el grafo, se puede calcular la distancia que hay entre los mismos. En la tabla 4.69 se muestran éstas.

El grafo con los datos de BOT se muestran en la figura 4.38.

Tabla 4.69: 10 distancias mínimas entre fármacos según BOT y con respecto a los más alejados

	Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
369	Quinapril	Benazepril	6,12	5,66
370	Ramipril	Cilazapril	5,79	5,35
371	Cilazapril	Imidapril	5,38	4,98
372	Valsartán	Olmesartán medoxomilo	4,74	4,39
373	Lisinopril	Imidapril	4,27	3,95
374	Ramipril	Imidapril	3,75	3,47
375	Cilazapril	Trandolapril	3,41	3,15
376	Ramipril	Quinapril	2,71	2,50
377	Lisinopril	Quinapril	2,45	2,27
378	Lisinopril	Ramipril	1,69	1,56

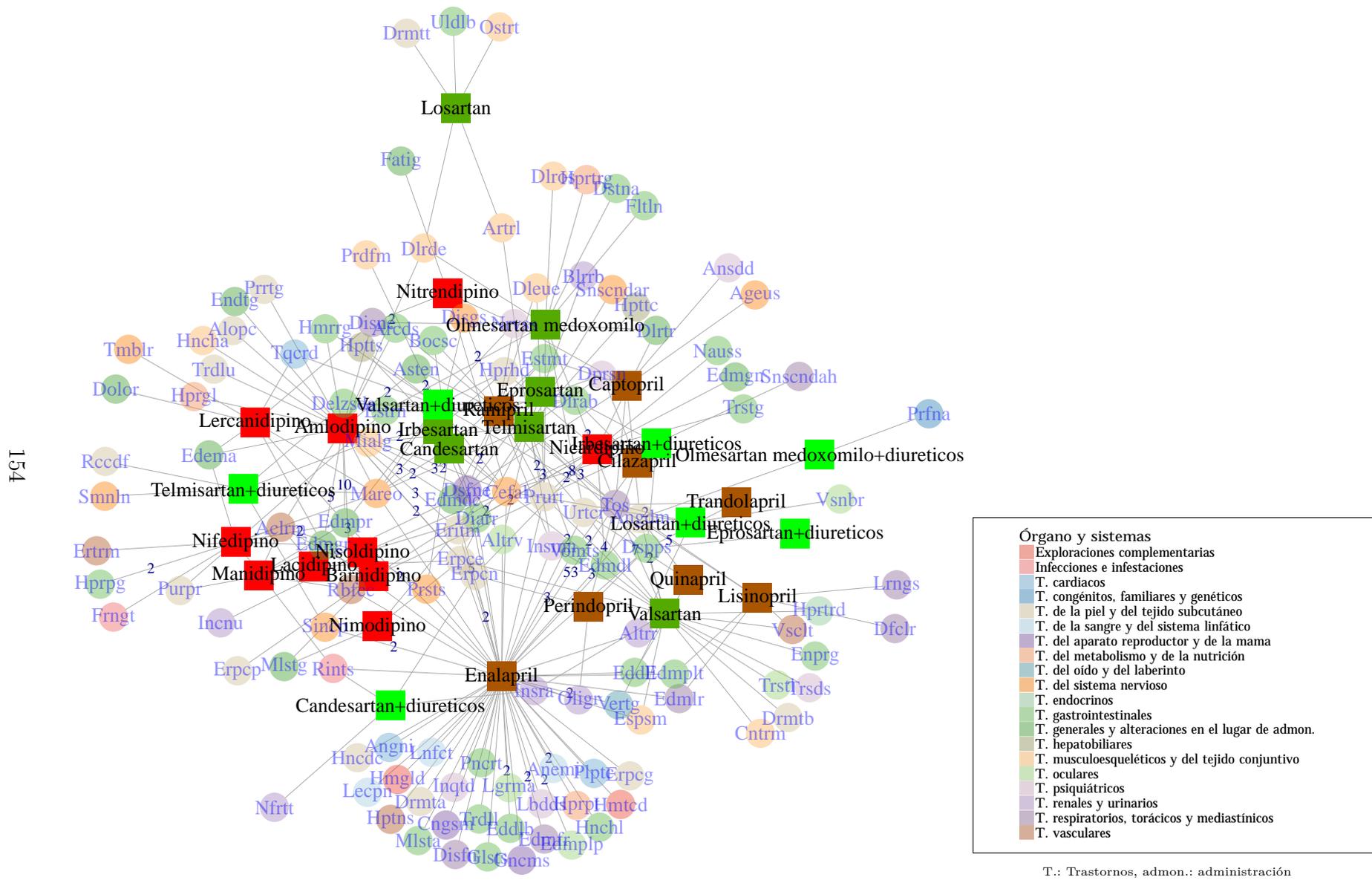


Figura 4.38: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA

En la tabla 4.70 se muestran las distancias calculadas según los datos de FEDRA.

Tabla 4.70: Distancias entre fármacos según reacciones FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Candesartán	Valsartán+diuréticos	12,17	7,48
Nicardipino	Cilazapril	11,40	7,01
Quinapril	Valsartán	11,11	6,84
Nifedipino	Manidipino	10,87	6,69
Eprosartán	Telmisartán	9,98	6,14
Ramipril	Telmisartán	9,20	5,66
Cilazapril	Irbesartán+diuréticos	7,43	4,57
Nisoldipino	Barnidipino	7,06	4,34
Irbesartán	Valsartán+diuréticos	6,55	4,03
Irbesartán	Candesartán	6,02	3,71

El grafo simplificado se puede observar en la figura 4.39.

#### 4.6.6. Relación entre pesos calculados

Los pesos calculados para BOT y FEDRA se pueden ver en las tablas 4.71 y 4.72.

Tabla 4.71: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
AMLODIPINO	AMLODIPINO	0,0446	100,00
	NITRENDIPINO	0,0270	60,60
	BARNIDIPINO	0,0200	44,85
	NIFEDIPINO	0,0185	41,40
FELODIPINO	FELODIPINO	0,0230	100,00
	BARNIDIPINO	0,0080	34,60
	NISOLDIPINO	0,0059	25,77
	MANIDIPINO	0,0052	22,55
NICARDIPINO	NICARDIPINO	0,0503	100,00
	FELODIPINO	0,0176	35,03
	BARNIDIPINO	0,0170	33,70
	MANIDIPINO	0,0125	24,81
NIFEDIPINO	NIFEDIPINO	0,0799	100,00
	NITRENDIPINO	0,0541	67,76
	LOSARTÁN	0,0224	28,05
	NICARDIPINO	0,0179	22,39
NISOLDIPINO	NISOLDIPINO	0,0306	100,00

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.71: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	FELODIPINO	0,0208	67,88
	BARNIDIPINO	0,0112	36,67
	MANIDIPINO	0,0085	27,87
NITRENDIPINO	NITRENDIPINO	0,0559	100,00
	NIFEDIPINO	0,0229	41,04
	FELODIPINO	0,0111	19,84
	AMLODIPINO	0,0106	18,89
MANIDIPINO	MANIDIPINO	0,0760	100,00
	FELODIPINO	0,0208	27,30
	BARNIDIPINO	0,0158	20,77
	NISOLDIPINO	0,0097	12,81
BARNIDIPINO	BARNIDIPINO	0,0311	100,00
	FELODIPINO	0,0133	42,71
	MANIDIPINO	0,0066	21,18
	NISOLDIPINO	0,0053	17,19
CAPTOPRIL	CAPTOPRIL	0,0806	100,00
	QUINAPRIL	0,0350	43,45
	ENALAPRIL	0,0350	43,41
	LISINOPRIL	0,0341	42,31
	RAMIPRIL	0,0341	42,31
ENALAPRIL	ENALAPRIL	0,0663	100,00
	CAPTOPRIL	0,0402	60,66
	QUINAPRIL	0,0365	55,08
	LISINOPRIL	0,0361	54,50
	RAMIPRIL	0,0361	54,50
LISINOPRIL	QUINAPRIL	0,0482	100,00
	LISINOPRIL	0,0476	98,57
	RAMIPRIL	0,0476	98,57
	TRANDOLAPRIL	0,0324	67,12
PERINDOPRIL	PERINDOPRIL	0,0517	100,00
	CANDESARTÁN	0,0186	35,98
	QUINAPRIL	0,0175	33,87
	LISINOPRIL	0,0173	33,48
	RAMIPRIL	0,0173	33,48
RAMIPRIL	QUINAPRIL	0,0482	100,00
	LISINOPRIL	0,0476	98,57
	RAMIPRIL	0,0476	98,57

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.71: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	TRANDOLAPRIL	0,0324	67,12
QUINAPRIL	QUINAPRIL	0,0482	100,00
	LISINOPRIL	0,0470	97,37
	RAMIPRIL	0,0470	97,37
	TRANDOLAPRIL	0,0318	65,83
BENAZEPRIL	BENAZEPRIL	0,0417	100,00
	CILAZAPRIL	0,0275	66,01
	IMIDAPRIL	0,0257	61,65
	CAPTOPRIL	0,0251	60,09
CILAZAPRIL	CILAZAPRIL	0,0290	100,00
	BENAZEPRIL	0,0099	34,29
	IRBESARTÁN	0,0086	29,59
	IMIDAPRIL	0,0085	29,31
FOSINOPRIL	FOSINOPRIL	0,0644	100,00
	IMIDAPRIL	0,0410	63,66
	CAPTOPRIL	0,0314	48,79
	ENALAPRIL	0,0296	46,03
TRANDOLAPRIL	TRANDOLAPRIL	0,0427	100,00
	QUINAPRIL	0,0305	71,34
	LISINOPRIL	0,0302	70,82
	RAMIPRIL	0,0302	70,82
DELAPRIL	DELAPRIL	0,0713	100,00
	IMIDAPRIL	0,0220	30,89
	CILAZAPRIL	0,0198	27,81
	TRANDOLAPRIL	0,0196	27,51
IMIDAPRIL	IMIDAPRIL	0,0508	100,00
	FOSINOPRIL	0,0314	61,76
	BENAZEPRIL	0,0268	52,74
	QUINAPRIL	0,0260	51,10
LOSARTÁN	LOSARTÁN	0,0776	100,00
	NIFEDIPINO	0,0220	28,38
	CANDESARTÁN	0,0218	28,11
	VALSARTÁN	0,0180	23,24
EPROSARTÁN	EPROSARTÁN	0,1203	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0404	33,53
	VALSARTÁN	0,0333	27,71

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.71: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
VALSARTÁN	CANDESARTÁN	0,0273	22,67
	VALSARTÁN	0,0463	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0341	73,61
	EPROSARTÁN	0,0214	46,23
IRBESARTÁN	CANDESARTÁN	0,0192	41,56
	IRBESARTÁN	0,0428	100,00
	BARNIDIPINO	0,0123	28,84
	CILAZAPRIL	0,0099	23,12
CANDESARTÁN	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0092	21,57
	CANDESARTÁN	0,0333	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0238	71,53
	LOSARTÁN	0,0177	53,13
TELMISARTÁN	VALSARTÁN	0,0174	52,25
	TELMISARTÁN	0,0931	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0219	23,50
	VALSARTÁN	0,0187	20,06
OLMESARTÁN ME- DOXOMILO	CANDESARTÁN	0,0178	19,09
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0451	100,00
	VALSARTÁN	0,0256	56,72
	CANDESARTÁN	0,0198	43,84
LOSARTÁN + DIU- RÉTICOS	EPROSARTÁN	0,0194	43,11
	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	0,1290	100,00
	NISOLDIPINO	0,0143	11,09
	BENAZEPRIL	0,0130	10,04
	PERINDOPRIL	0,0119	9,21

Tabla 4.72: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
AMLODIPINO	AMLODIPINO	0,0791	100,00
	MANIDIPINO	0,0495	62,56
	LERCANIDIPINO	0,0241	30,44

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.72: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	VALSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0229	28,98
NICARDIPINO	NICARDIPINO	0,0368	100,00
	CILAZAPRIL	0,0167	45,35
	NIMODIPINO	0,0060	16,20
	IRBESARTÁN	0,0048	13,10
NIFEDIPINO	NIFEDIPINO	0,1789	100,00
	MANIDIPINO	0,0427	23,87
	LERCANIDIPINO	0,0225	12,57
	LACIDIPINO	0,0199	11,10
NIMODIPINO	NIMODIPINO	0,0129	100,00
	LACIDIPINO	0,0021	16,54
	BARNIDIPINO	0,0018	13,65
	TELMISARTÁN	0,0017	12,78
NISOLDIPINO	NISOLDIPINO	0,0303	100,00
	LACIDIPINO	0,0074	24,28
	MANIDIPINO	0,0074	24,28
	BARNIDIPINO	0,0052	17,02
NITRENDIPINO	NITRENDIPINO	0,0150	100,00
	CAPTOPRIL	0,0021	13,77
	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0017	11,09
	LERCANIDIPINO	0,0016	10,53
LACIDIPINO	LACIDIPINO	0,0247	100,00
	MANIDIPINO	0,0074	29,80
	NIFEDIPINO	0,0072	29,25
	NISOLDIPINO	0,0059	23,84
MANIDIPINO	MANIDIPINO	0,0495	100,00
	LERCANIDIPINO	0,0177	35,74
	NIFEDIPINO	0,0155	31,40
	BARNIDIPINO	0,0104	21,04
BARNIDIPINO	BARNIDIPINO	0,0298	100,00
	MANIDIPINO	0,0182	61,16
	LACIDIPINO	0,0074	24,70
	NISOLDIPINO	0,0072	24,24
LERCANIDIPINO	LERCANIDIPINO	0,0381	100,00
	MANIDIPINO	0,0353	92,78

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.72: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	NIFEDIPINO	0,0164	42,92
	AMLODIPINO	0,0080	21,06
CAPTOPRIL	CAPTOPRIL	0,0628	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXO- MILO + DIURÉTICOS	0,0179	28,44
	CANDESARTÁN	0,0143	22,75
	TRANDOLAPRIL	0,0139	22,12
ENALAPRIL	ENALAPRIL	0,1609	100,00
	PERINDOPRIL	0,0441	27,41
	MANIDIPINO	0,0421	26,16
LISINOPRIL	LISINOPRIL	0,0379	23,54
	LISINOPRIL	0,1461	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXO- MILO + DIURÉTICOS	0,0179	12,22
	TRANDOLAPRIL	0,0139	9,51
	QUINAPRIL	0,0119	8,15
PERINDOPRIL	PERINDOPRIL	0,0441	100,00
	TRANDOLAPRIL	0,0220	49,76
	EPROSARTÁN + DIURÉ- TICOS	0,0161	36,56
	LOSARTÁN + DIURÉTI- COS	0,0069	15,74
RAMIPRIL	RAMIPRIL	0,0310	100,00
	EPROSARTÁN	0,0291	93,90
	CILAZAPRIL	0,0206	66,45
	CANDESARTÁN	0,0200	64,59
QUINAPRIL	QUINAPRIL	0,0282	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXO- MILO + DIURÉTICOS	0,0179	63,42
	CAPTOPRIL	0,0051	18,12
	LISINOPRIL	0,0051	18,12
CILAZAPRIL	CILAZAPRIL	0,0391	100,00
	NICARDIPINO	0,0061	15,51
	RAMIPRIL	0,0051	13,16
	TELMISARTÁN	0,0049	12,60
TRANDOLAPRIL	TRANDOLAPRIL	0,0220	100,00

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.72: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
LOSARTÁN	EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0161	73,47
	PERINDOPRIL	0,0110	50,00
	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0069	31,63
	LOSARTÁN	0,1196	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0057	4,75
	AMLODIPINO	0,0026	2,18
EPROSARTÁN	TELMISARTÁN	0,0017	1,41
	EPROSARTÁN	0,0291	100,00
	RAMIPRIL	0,0073	25,00
	IRBESARTÁN + DIURÉTICOS	0,0033	11,21
VALSARTÁN	CILAZAPRIL	0,0027	9,35
	VALSARTÁN	0,1038	100,00
	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0364	35,06
	LISINOPRIL	0,0221	21,25
	TRANDOLAPRIL	0,0220	21,15
IRBESARTÁN	IRBESARTÁN	0,0209	100,00
	VALSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0054	25,62
	TELMISARTÁN + DIURÉTICOS	0,0045	21,54
	TELMISARTÁN	0,0038	18,38
CANDESARTÁN	CANDESARTÁN	0,0260	100,00
	CAPTOPRIL	0,0102	39,30
	RAMIPRIL	0,0062	24,07
	NISOLDIPINO	0,0047	18,19
TELMISARTÁN	TELMISARTÁN	0,1487	100,00
	TRANDOLAPRIL	0,0220	14,76
	CILAZAPRIL	0,0197	13,24
	EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0161	10,84
OLMESARTÁN MEDOXOMILO	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	0,0674	100,00

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.72: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	TRANDOLAPRIL	0,0139	20,60
	LOSARTÁN	0,0125	18,54
	PERINDOPRIL	0,0069	10,30
	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0069	10,30
LOSARTÁN + DIURÉTICOS	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0495	100,00
	TRANDOLAPRIL	0,0139	28,03
	VALSARTÁN	0,0077	15,46
	PERINDOPRIL	0,0069	14,02
EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0161	100,00
	TRANDOLAPRIL	0,0081	50,00
	PERINDOPRIL	0,0040	25,00
	IRBESARTÁN + DIURÉTICOS	0,0032	20,00
VALSARTÁN + DIURÉTICOS	VALSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0379	100,00
	OLMESARTÁN MEDOXOMILO + DIURÉTICOS	0,0179	47,12
	AMLODIPINO	0,0134	35,26
	QUINAPRIL	0,0119	31,41
IRBESARTÁN + DIURÉTICOS	IRBESARTÁN + DIURÉTICOS	0,0328	100,00
	EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0161	49,14
	TRANDOLAPRIL	0,0081	24,57
	EPROSARTÁN	0,0041	12,42
CANDESARTÁN + DIURÉTICOS	CANDESARTÁN + DIURÉTICOS	0,0822	100,00
	NIFEDIPINO	0,0053	6,50
	VALSARTÁN	0,0033	4,00
	ENALAPRIL	0,0023	2,75
TELMISARTÁN + DIURÉTICOS	TELMISARTÁN + DIURÉTICOS	0,0246	100,00
	IRBESARTÁN	0,0034	13,75

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.72: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	VALSARTÁN + DIURÉTICOS	0,0021	8,56
	TELMISARTÁN	0,0017	6,87
OLMESARTÁN MEDOXOMILO + DIURÉTICOS	OLMESARTÁN MEDOXOMILO + DIURÉTICOS	0,5179	100,00
	QUINAPRIL	0,0119	2,30
	CAPTOPRIL	0,0051	0,99
	LISINOPRIL	0,0051	0,99

En las tablas 4.73 y 4.74 se puede ver las independencias calculadas para los fármacos del grupo según los datos de BOT y FEDRA.

En las figuras 4.40 y 4.41 se observan respectivamente las relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según BOT. La intensidad de las reacciones es proporcional al número de fármacos que comparten la reacción.

En las figuras 4.42 y 4.43 se observan respectivamente las relaciones de mayor peso entre fármacos del grupo según FEDRA.

#### 4.6.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

En la tabla 4.75 se pueden ver las diferentes reacciones según sean de BOT, FEDRA o de ambos.

Tabla 4.75: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Inv	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada		Hematocrito disminuido
	Creatinina elevada en sangre		Hemoglobina disminuida
	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre		
	Urea elevada en sangre		
	Glutamyltransferasa gamma elevada		
	Peso disminuido		
	Peso aumentado		
	Transaminasas elevadas		
	Fosfatasa alcalina sangre aumentada		
	-----	-----	-----
Card	Infarto agudo de miocardio	Palpitaciones	Angina inestable
	Angina de pecho	Taquicardia	
	Arritmia		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.75: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Fibrilación auricular		
	Bloqueo auriculoventricular		
	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado		
	Bradicardia		
	Parada cardiaca		
	Shock cardiogénico		
	Extrasístoles		
	Miocarditis		
	Arritmia sinusal		
	Bradicardia sinusal		
	Fibrilación ventricular		
Cong			Porfiria no aguda
Skin	Vasculitis cutánea	Alopecia	Dermatitis alérgica
	Dermatitis de contacto	Angioedema	Dermatitis bullosa
	Dermatitis exfoliativa	Dermatitis	Trastorno de las uñas
	Equimosis	Eritema	Erupción eritematosa
	Eritema multiforme	Hiperhidrosis	Erupción generalizada
	Púrpura de Schönlein-Henoch	Reacción de fotosensibilidad	Erupción papular
	Hiperqueratosis	Prurito	Hinchazón de cara
	Pénfigo	Purpura	Prurito generalizado
	Psoriasis	Erupción	
	Atrofia de la piel	Urticaria	
	Síndrome de Stevens-Johnson		
	Necrolisis epidérmica tóxica		
	Dermatosis		
	Edema cutáneo		
Blood	Agranulocitosis	Anemia	Linfocitosis
	Anemia aplásica	Leucopenia	
	Eosinofilia		
	Anemia hemolítica		
	Linfadenopatía		
	Neutropenia		
	Pancitopenia		
	Trombocitopenia		
	Trastorno de la sangre		
Repro		Ginecomastia	Congestión mamaria
		Disfunción eréctil	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.75: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
Nerv	Amnesia	Mareo	Ageusia
	Afasia	Disgeusia	Sensación de ardor
	Afonía	Cefalea	
	Ataxia	Parestesia	
	Hemorragia cerebral	Somnolencia	
	Infarto cerebral	Síncope	
	Accidente cerebrovascular	Temblor	
	Alteración de la atención		
	Disestesia		
	Hormiguelo		
	Síndrome de Guillain-Barré		
	Hipoestesia		
	Migraña		
	Neuralgia		
	Neuritis		
	Neuropatía periférica		
	Ciática		
	Alteración del equilibrio		
	-----	-----	-----
Endo	Secreción inadecuada de hormona antidiurética		Hipertiroidismo
Gastr	Estomatitis aftosa	Distensión abdominal	Molestia abdominal
	Úlcera de duodeno	Dolor abdominal	Dolor en la zona superior del abdomen
	Disfagia	Estreñimiento	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
	Gastritis	Diarrea	Hemorragia gingival
	Hiperclorhidria	Boca seca	Edema de labio
	Íleo	Dispepsia	Hinchazón labial
	Obstrucción intestinal	Flatulencia	Ulceración de la boca
	Melenas	Trastorno gastrointestinal	Edema de la boca
	Esofagitis	Hiperplasia gingival	Arcadas
	Úlcera péptica	Glositis	Trastorno de la lengua
	Dolor dental	Náuseas	Edema de la lengua
		Pancreatitis	Edema palatino
		Estomatitis	
	Vómitos		
-----	-----	-----	-----
Genrl	Escalofrío	Astenia	Edema de cara
	Irritabilidad	Dolor torácico	Fatiga
	Pirexia	Enfermedad de tipo gripal	Edema generalizado
		Malestar general	Edema gravitacional
		Edema	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.75: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
		Edema periférico	
		Dolor	
Hepat	Insuficiencia hepática	Hepatitis	Hepatitis colestática
	Necrosis hepática		
	Hiperbilirrubinemia		
	Ictericia		
	Ictericia colestática		
Musc	Artritis	Espasmos musculares	Artralgia
	Dolor musculoesquelético	Pérdida de fuerza muscular	Dolor de espalda
	Rabdomiolisis	Mialgia	Dolor óseo
	Lupus eritematoso sistémico	Dolor en una extremidad	Hinchazón articular
	Tendinitis		Osteoartritis
			Contractura muscular
Eye	Conjuntivitis	Visión borrosa	Edema palpebral
	Ojo seco	Alteración visual	Lagrimeo aumentado
	Dolor ocular		Trastorno lagrimal
Psych	Estado confusional	Ansiedad	Inquietud
	Desorientación	Depresión	
	Alucinación	Insomnio	
	Manía	Libido disminuida	
	Alteración del humor	Nerviosismo	
	Pesadilla	Trastorno del sueño	
Renal	Anuria	Oliguria	Bilirrubinuria
	Disuria	Insuficiencia renal aguda	Alteración renal
	Glucosuria	Incontinencia urinaria	
	Hematuria	Nefritis tubulointersticial	
	Nefrolitiasis		
	Síndrome nefrótico		
	Nicturia		
	Polaquiuria		
	Poliuria		
	Proteinuria		
	Fallo renal		
Resp	Alveolitis alérgica	Tos	Sensación de ahogo
	Asma	Disfonía	Laringoespasma
	Broncoespasmo	Disnea	Edema faríngeo
	Neumonía eosinofílica	Edema laríngeo	Dificultad respiratoria
	Epistaxis		
	Enfermedad pulmonar intersticial		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.75: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Congestión nasal		
	Embolia pulmonar		
	Edema pulmonar		
	Rinorrea		
	Estornudos		
	Sibilancia		
Vasc	Hipertensión	Rubefacción	Eritromelalgia
	Hipotensión ortostática	Hipotensión	
	Palidez	Vasculitides	
	Fenómeno de Raynaud	Acaloramiento	
	Vasodilatación		
	Hemorragia		
Infec	Bronquitis	Faringitis	
	Cistitis	Rinitis	
	Forúnculo		
	Gastroenteritis		
	Gingivitis		
	Herpes zoster		
	Laringitis		
	Nasofaringitis		
	Periodontitis		
	Neumonía		
	Sepsis		
	Sialoadenitis		
	Sinusitis		
	Infección del tracto urinario		
	Infección del tracto genitourinario		
Metab	Hipercalcemia	Hiperglucemia	
	Hipercolesterolemia	Hiperpotasemia	
	Hiperuricemia	Hipertrigliceridemia	
	Hipocloridemia		
	Hipoglucemia		
	Hipocaliemia		
	Hipomagnesemia		
	Hiponatremia		
	Hipofosfatemia		
	Alcalosis metabólica		
	Déficit de vitamina A		
	Apetito disminuido		
Ear	Dolor de oídos	Vértigo	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.75: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en notificaciones (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en notificaciones
	Ototoxicidad		
	Acúfenos		
Immun	Reacción anafiláctica		
	Hipersensibilidad		
	Trastorno autoinmune		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Las proporciones de similitud entre las diferentes bases de datos se puede ver en la tabla 4.76.

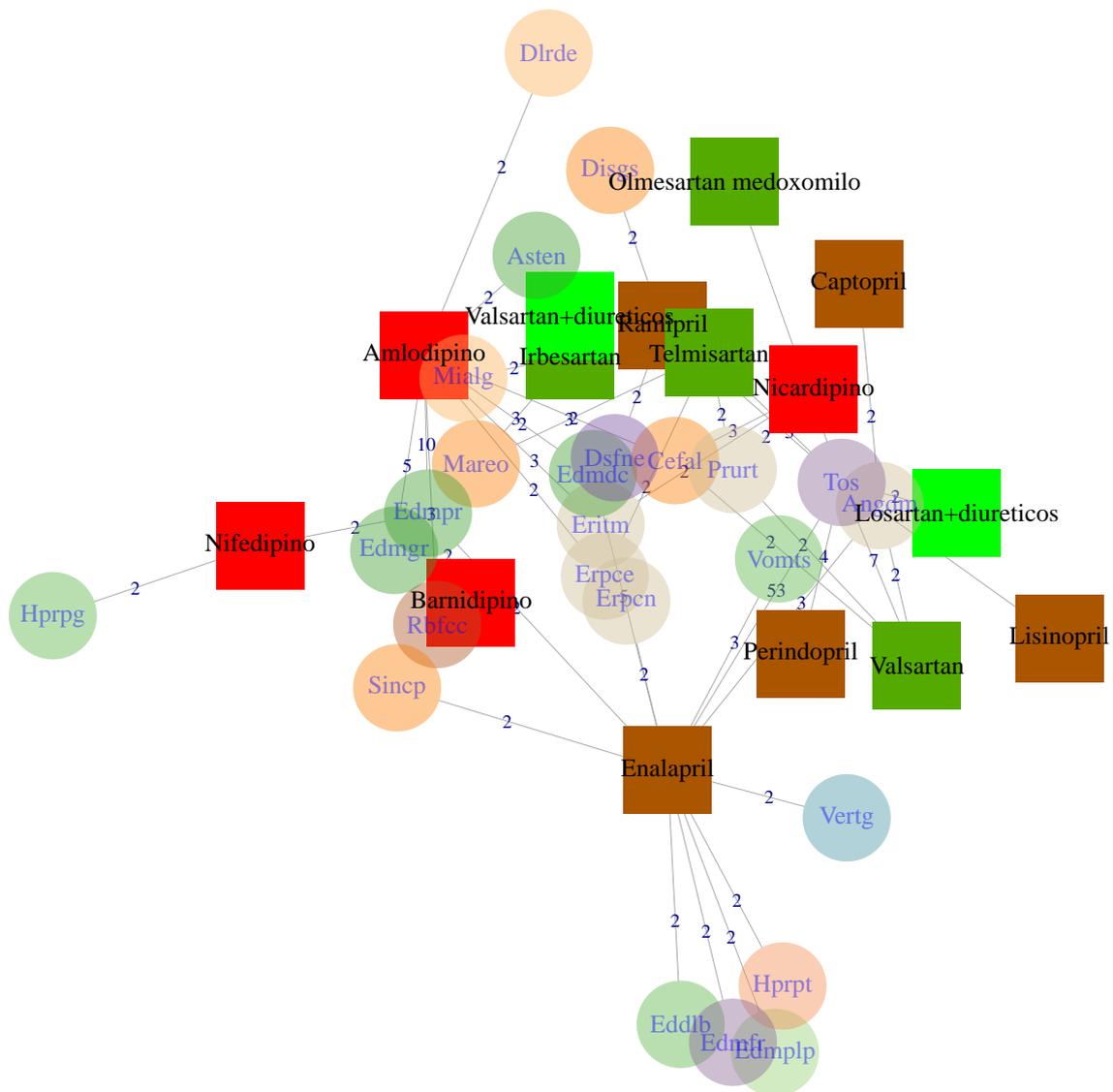


Figura 4.39: Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA

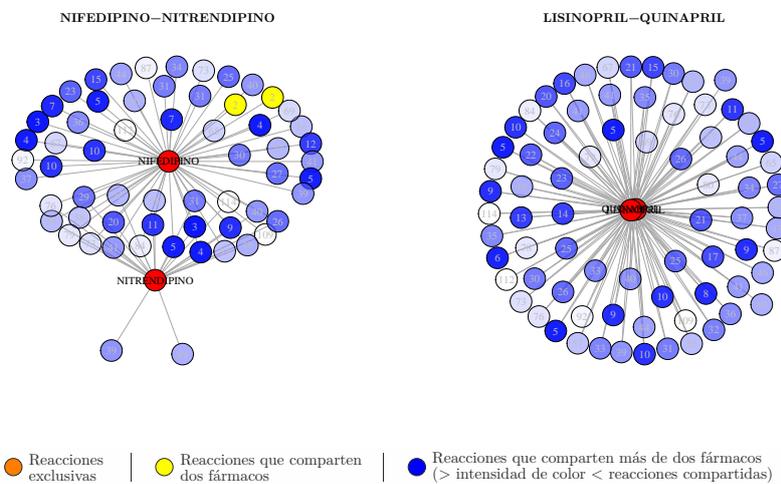


Figura 4.40: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

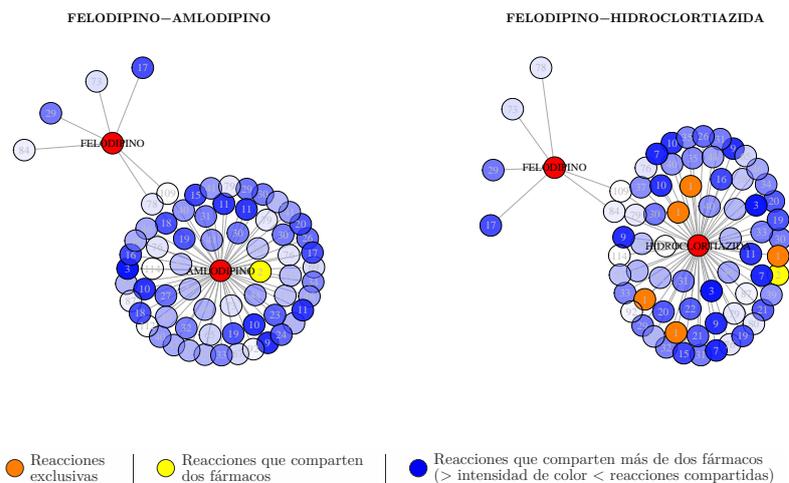


Figura 4.41: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

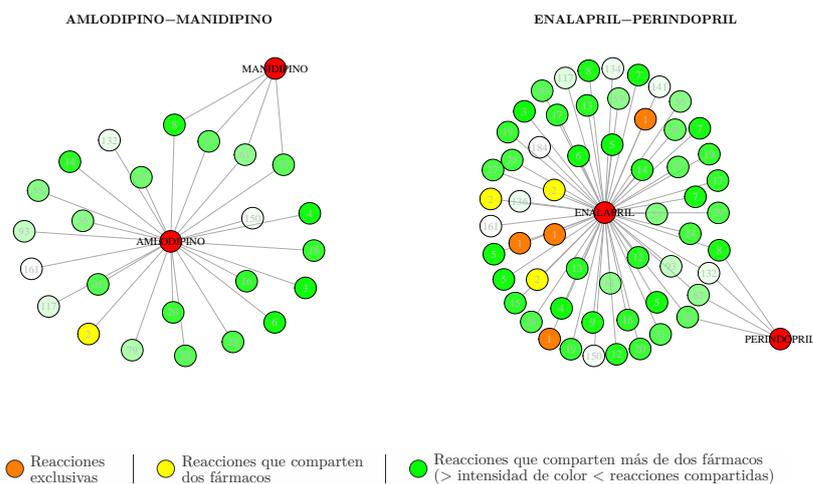


Figura 4.42: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

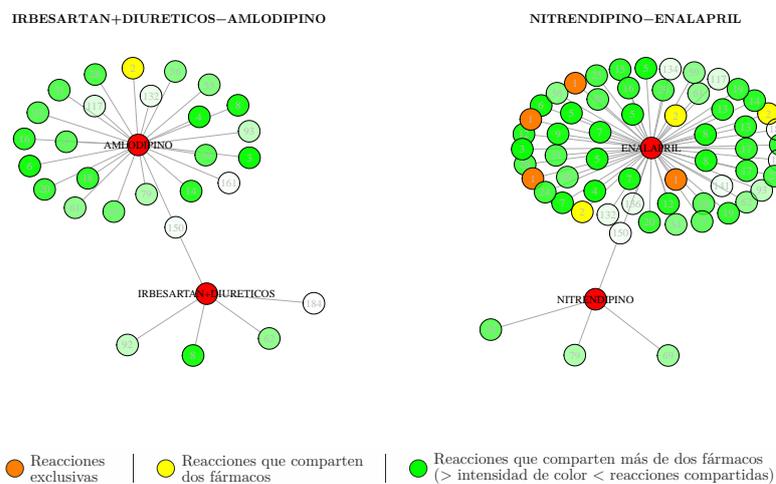


Figura 4.43: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.73: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
C09AA07	BENAZEPRIL	11,76
C09AA10	TRANDOLAPRIL	11,00
C09AA03	LISINOPRIL	10,37
C09AA05	RAMIPRIL	10,37
C09AA06	QUINAPRIL	9,69
C09CA06	CANDESARTAN	9,16
C09AA09	FOSINOPRIL	8,60
C09AA16	IMIDAPRIL	8,33
C09AA02	ENALAPRIL	8,28
C08CA01	AMLODIPINO	7,66
C09CA03	VALSARTAN	6,06
C09AA08	CILAZAPRIL	4,85
C09AA04	PERINDOPRIL	4,74
C09AA01	CAPTOPRIL	4,60
C09CA08	OLMESARTAN MEDOXOMILO	4,29
C09AA12	DELAPRIL	4,00
C08CA07	NISOLDIPINO	3,55
C08CA05	NIFEDIPINO	3,24
C09CA04	IRBESARTAN	3,23
C08CA11	MANIDIPINO	3,07
C08CA04	NICARDIPINO	2,97
C09CA01	LOSARTAN	2,94
C09CA07	TELMISARTAN	2,42
C09CA02	EPROSARTAN	2,41
C08CA08	NITRENDIPINO	1,94
C08CA12	BARNIDIPINO	1,83
C09DA01	LOSARTAN+DIURETICOS	1,67
C08CA02	FELODIPINO	1,53

Tabla 4.74: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
C09CA04	IRBESARTÁN	22,17
C09AA05	RAMIPRIL	19,86
C09DA07	TELMISARTÁN + DIURÉTICOS	14,96
C09DA03	VALSARTÁN + DIURÉTICOS	10,62
C08CA06	NIMODIPINO	9,83
C09CA01	LOSARTÁN	9,30
C08CA04	NICARDIPINO	7,64
C08CA01	AMLODIPINO	7,21
C09CA02	EPROSARTÁN	7,05
C09AA02	ENALAPRIL	7,05
C08CA08	NITRENDIPINO	6,44
C09CA06	CANDESARTÁN	6,31
C09CA03	VALSARTÁN	5,99
C08CA13	LERCANIDIPINO	5,95
C09AA06	QUINAPRIL	5,78
C08CA12	BARNIDIPINO	5,63
C09CA08	OLMESARTÁN MEDOXOMILO	5,03
C08CA09	LACIDIPINO	4,72
C09AA01	CAPTOPRIL	3,82
C09DA06	CANDESARTÁN + DIURÉTICOS	3,79
C09AA10	TRANDOLAPRIL	3,59
C08CA07	NISOLDIPINO	3,58
C09DA04	IRBESARTÁN + DIURÉTICOS	3,06
C09DA02	EPROSARTÁN + DIURÉTICOS	2,51
C09DA01	LOSARTÁN + DIURÉTICOS	2,33
C09AA04	PERINDOPRIL	2,26
C08CA11	MANIDIPINO	2,18
C09CA07	TELMISARTÁN	2,08
C09AA08	CILAZAPRIL	1,77
C09AA03	LISINOPRIL	1,73
C08CA05	NIFEDIPINO	1,42
C09DA08	OLMESARTÁN MEDOXOMILO + DIURÉTICOS	1,01

Tabla 4.76: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes(n)	I BOT	I FEDRA
AMLODIPINO	64	24	9	0.14	0.38
FELODIPINO	6	0	0	0.00	
NICARDIPINO	35	11	2	0.06	0.18
NIFEDIPINO	59	11	4	0.07	0.36
NISOLDIPINO	22	5	3	0.14	0.60
NITRENDIPINO	25	4	2	0.08	0.50
MANIDIPINO	25	4	1	0.04	0.25
BARNIDIPINO	10	7	4	0.40	0.57
CAPTOPRIL	88	7	4	0.05	0.57
ENALAPRIL	101	57	28	0.28	0.49
LISINOPRIL	76	7	2	0.03	0.29
PERINDOPRIL	56	4	3	0.05	0.75
RAMIPRIL	76	16	9	0.12	0.56
QUINAPRIL	74	3	2	0.03	0.67
BENAZEPRIL	73	0	0	0.00	
CILAZAPRIL	26	4	1	0.04	0.25
FOSINOPRIL	98	0	0	0.00	
TRANDOLAPRIL	71	2	2	0.03	1.00
DELAPRIL	68	0	0	0.00	
IMIDAPRIL	75	0	0	0.00	
LOSARTAN	60	5	0	0.00	0.00
EPROSARTAN	82	4	2	0.02	0.50
VALSARTAN	52	19	9	0.17	0.47
IRBESARTAN	31	8	6	0.19	0.75
CANDESARTAN	48	5	3	0.06	0.60
TELMISARTAN	56	16	10	0.18	0.62
OLMESARTAN MEDO- XOMILO	39	11	4	0.10	0.36
LOSARTAN+DIURETICOS	66	4	2	0.03	0.50

I BOT: Índice de similitud de BOT, I FEDRA: Índice de similitud de FEDRA

## 4.7. Estudio de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (C10AA)

### 4.7.1. Análisis de los principios activos

El subgrupo terapéutico C10AA consta de 8 principios activos. Los diferentes niveles de clasificación ATC se muestran en la tabla 4.77. El primer medicamento del grupo fue autorizado en el año 1990 y fue la lovastatina.

Tabla 4.77: Niveles de ATC del subgrupo C10AA

Nivel	Descripción
C	Aparato cardiovascular
C10	Modificadores de los lípidos
C10AA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (modificadores lípidos)

En la tabla 4.78 se puede ver un resumen del número de casos aparecidos en las notificaciones de RAM, de especialidades y genéricos que existen.

Tabla 4.78: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos	NC	GC	EC
C10AA01	SIMVASTATINA	01/1991	76	2	331	57
C10AA02	LOVASTATINA	08/1990	9	1	71	37
C10AA03	PRAVASTATINA	11/1991	30	1	148	37
C10AA04	FLUVASTATINA	04/1996	28	1	32	24
C10AA05	ATORVASTATINA	10/1997	82	2	243	31
C10AA06	CERIVASTATINA	05/1998	16	1	0	13
C10AA07	ROSUVASTATINA		18	1	0	8
C10AA08	PITAVASTATINA		2	0	0	6

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Los principios activos presentes en este subgrupo, también pueden aparecer en otros subgrupos que no se han estudiado. Todos los subgrupos en los que aparecen los principios activos se muestran en la tabla 4.79.

### 4.7.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso del subgrupo C10AA fueron 260.

En la tabla 4.80 se puede observar el resumen de distribución según tipo de notificación.

Tabla 4.79: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
ATORVASTATINA	C10AA05	273	1
	C10BX03	8	2
CERIVASTATINA	C10AA06	13	1
FLUVASTATINA	C10AA04	56	1
LOVASTATINA	C10AA02	108	1
PITAVASTATINA	C10AA08	6	1
PRAVASTATINA	C10AA03	185	1
ROSUVASTATINA	C10AA07	8	1
SIMVASTATINA	C10AA01	388	1
	C10BA02	8	2

En la tabla 4.81 muestran las reacciones significativas según el OR, el PRR y la  $\chi^2$ , y si la reacción aparece en BOT.

Tabla 4.80: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	258
	Estudio	2
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	258
	2	2
Formato de notificación	TA	253
	Industria	7
	Revision bibliográfica	2
Origen	Extrahospitalario	242
	Intrahospitalario	19
	Desconocido	1
Profesión	Médico	208
	Farmacéutico	50
	Otro profesional	3
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	218
	Principio activo	43
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	253
	No sospechoso de haber producido la RAM	127
	Sospechoso por interacción	7

Tabla 4.82: Notificaciones relevantes

Principio activo	ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
SIMVASTATINA	C10AA01	15	19,74	2	2,63	4	5,26	20	26,32	76
LOVASTATINA	C10AA02	1	11,11	1	11,11	0	0,00	2	22,22	9
PRAVASTATINA	C10AA03	5	16,67	4	13,33	2	6,67	9	30,00	30
FLUVASTATINA	C10AA04	9	32,14	0	0,00	4	14,29	11	39,29	28
ATORVASTATINA	C10AA05	10	12,20	4	4,88	22	26,83	33	40,24	82
CERIVASTATINA	C10AA06	3	18,75	2	12,50	16	100,00	16	100,00	16
ROSUVASTATINA	C10AA07	4	22,22	2	11,11	18	100,00	18	100,00	18
PITAVASTATINA	C10AA08	0	0,00	0	0,00	2	100,00	2	100,00	2

G: graves, D: desconocidas, N: nuevos, R: relevantes, Tot: total

Tabla 4.81: Odds ratio, PRR,  $\chi^2$  de la asociación fármaco reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
SIMVASTATINA						
	CPK elevada	5	33.39 (11.84–94.14)	32.11 (11.74–87.82)	89,23	Sí
	Estreñimiento	6	14.11 (5.87–33.89)	13.49 (5.82–31.24)	50,04	Sí
	Fatiga	4	5.77 (2.07–16.09)	5.62 (2.08–15.2)	10,30	No
	Cefalea	8	2.8 (1.35–5.78)	2.68 (1.36–5.3)	6,80	Sí
	Mialgia	24	21.22 (13.16–34.24)	17.4 (11.66–25.98)	300,99	Sí
PRAVASTATINA						
	Mialgia	9	15.98 (7.67–33.28)	13.53 (7.28–25.14)	87,72	Sí
FLUVASTATINA						
	Mialgia	8	15.09 (6.97–32.68)	12.88 (6.68–24.85)	72,95	Sí
ATORVASTATINA						
	CPK elevada	4	22.17 (7.26–67.66)	21.57 (7.25–64.18)	46,67	Sí
	Dispepsia	5	4.84 (1.93–12.11)	4.7 (1.94–11.41)	10,54	Sí
	Fatiga	4	5.17 (1.86–14.41)	5.06 (1.87–13.69)	8,74	No
	Cefalea	8	2.5 (1.21–5.15)	2.41 (1.22–4.78)	5,25	Sí
	Insomnio	4	3.33 (1.21–9.19)	3.27 (1.22–8.76)	4,08	Sí
	Mialgia	19	13.61 (8.15–22.75)	11.91 (7.58–18.72)	158,10	Sí
	Miopatía	4	41.59 (12.38–139.77)	40.44 (12.32–132.77)	77,77	Sí
	Dolor en extremidad	4	9.76 (3.42–27.89)	9.52 (3.42–26.46)	20,17	No
CERIVASTATINA						
	Mialgia	5	18.08 (6.75–48.41)	14.92 (6.65–33.46)	50,62	No

PA: principio activo, OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $\chi^2$ : Chi cuadrado, CPK: creatinfosfoquinasa en sangre

149 fueron pacientes mujeres y 111 fueron hombres. En la figura 4.44 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad. 242 fueron notificaciones extrahospitalarias, 19 fueron intrahospitalarias y 1 desconocidas.

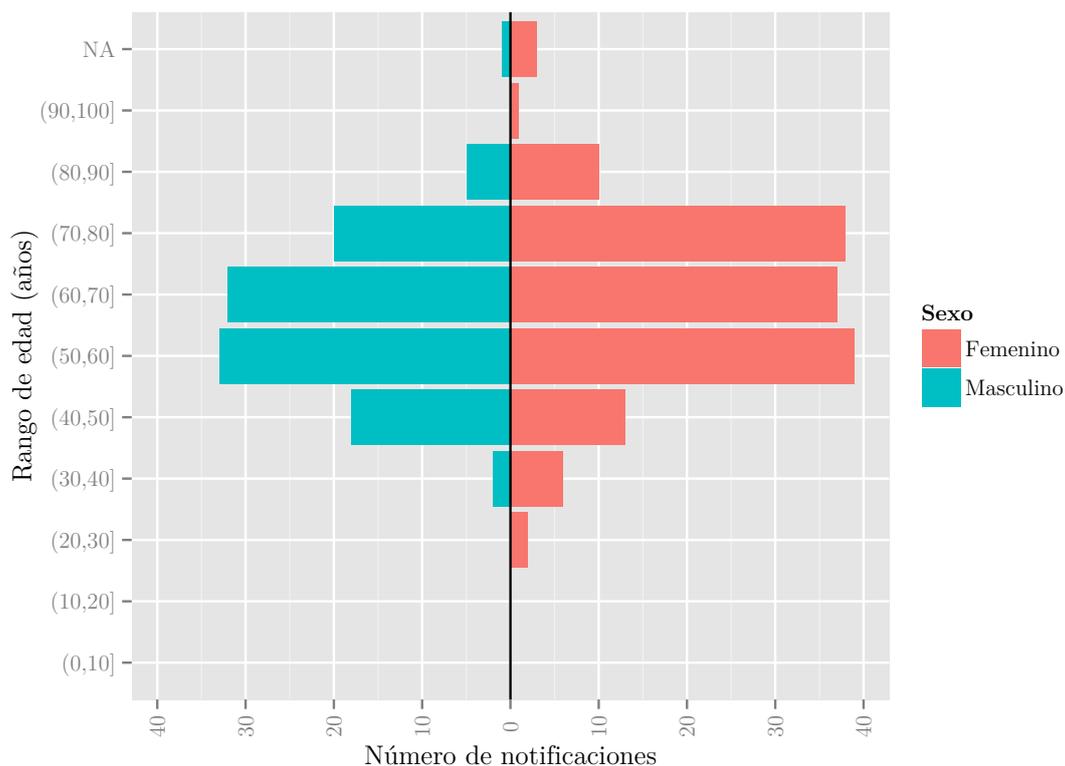


Figura 4.44: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

#### 4.7.3. Análisis de los fármacos

La tabla 4.83 muestra el número de notificaciones recibidas por el número de fármacos sospechosos que existen en cada notificación.

Se notificaron 217 fármacos como especialidad farmacéutica, 43 como principio activo.

El número de envases recetados por nivel asistencial y el número de notificaciones por 10.000 envases recetados se puede ver en la tabla 4.84.

#### 4.7.4. Análisis de las reacciones notificadas

Hubo 128 reacciones diferentes que se notificaron. En la tabla 4.85 se puede ver la frecuencia de afectación de los SOC para este grupo.

En la tabla 4.86 se pueden observar las reacciones por término preferente y órgano.

Tabla 4.83: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación

Grupo	nSosp/not	Frecuencia	Total
Solo un fármaco	1	219	219
Más de un fármaco	2	26	
	3	7	
	4	3	
	5	2	
	6	2	
	8	1	41

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

Tabla 4.84: Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año

Año	Not	IH	EH	Total (n)	$\frac{Not}{10000Env}$
1998	8				
1999	8				
2000	10				
2001	17				
2002	11				
2003	16	13.158	485.324	498.482	0,32
2004	16	14.314	567.081	581.395	0,28
2005	29	15.665	658.462	674.127	0,43
2006	23	16.543	746.715	763.258	0,30
2007	19	17.991	836.845	854.836	0,22
2008	18	19.217	945.484	964.701	0,19
2009	22	18.262	1.048.699	1.066.961	0,21
2010	21	17.635	1.151.594	1.169.229	0,18
2011	23	16.571	1.228.694	1.245.265	0,18
2012	19	16.153	1.265.278	1.281.431	0,15

Not: Notificaciones, IH: Intrahospitalarias, EH: Extrahospitalarias

Env: Envases

Tabla 4.85: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	124
Trastornos gastrointestinales	Gastr	78
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	46
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	45
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	36
Exploraciones complementarias	Inv	29
Trastornos psiquiátricos	Psych	20
Trastornos hepatobiliares	Hepat	19
Trastornos oculares	Eye	9
Trastornos renales y urinarios	Renal	8
Trastornos cardiacos	Card	7
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	7
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Repro	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	6
Trastornos vasculares	Vasc	6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Blood	2
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	2

Tabla 4.86: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
Blood	Leucopenias NCOC	Leucopenia	1	100,00	50,00	
	Trastornos eosinofílicos	Eosinofilia	1	100,00	50,00	
Card	Arritmias supraventriculares	Fibrilación auricular	1	100,00	14,29	
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	Palpitaciones	3	100,00	42,86	
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	3	100,00	42,86	
Ear	Síntomas y signos del oído interno	Vértigo	2	100,00	100,00	
Eye	Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	Conjuntivitis	2	100,00	22,22	
	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	Edema palpebral	1	100,00	11,11	
	Sangrado o trastornos vasculares de la conjuntiva o de la córnea	Hemorragia conjuntival	1	100,00	11,11	
	Trastornos lagrimales	Trastorno lagrimal	1	100,00	11,11	
	Trastornos oculares NCOC	Molestia ocular	1	100,00	11,11	
	Trastornos visuales NCOC	Alteración visual		2	66,67	22,22
		Visión borrosa		1	33,33	11,11
Gastr	Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	12	100,00	15,38	
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	Dolor abdominal	13	92,86	16,67	
		Dolor en la zona superior del abdomen		1	7,14	1,28
		Dolor y parestesias en los tejidos blandos de la boca	Dolor bucal	1	100,00	1,28
	Estomatitis y ulceración	Estomatitis	4	80,00	5,13	
		Estomatitis aftosa	1	20,00	1,28	
	Flatulencia y distensión abdominal	Flatulencia	4	66,67	5,13	
		Distensión abdominal	2	33,33	2,56	
	Hemorragias intestinales	Hemorragia rectal	1	100,00	1,28	
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	Molestia abdominal	1	50,00	1,28	
		Olor del aliento	1	50,00	1,28	
		Síntomatología asociada a náuseas y vómitos	Vómitos	8	53,33	10,26
	Náuseas		5	33,33	6,41	
	Arcadas	2	13,33	2,56		

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.86: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Síntomas y signos anales y rectales	Molestia anorrectal	1	100,00	1,28
	Síntomas y signos dispépticos	Dispepsia	9	90,00	11,54
		Malestar epigástrico	1	10,00	1,28
	Trastornos de la lengua	Glositis	2	66,67	2,56
		Ulceración de la lengua	1	33,33	1,28
	Trastornos de las encías NCOC	Inflamación gingival	1	100,00	1,28
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	Estreñimiento	7	100,00	8,97
Genrl	Dolor y molestias NCOC	Dolor torácico	2	66,67	5,56
		Dolor	1	33,33	2,78
	Edema NCOC	Edema	1	50,00	2,78
		Edema de cara	1	50,00	2,78
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	Sed	1	100,00	2,78
	Síntomas y signos generales NCOC	Enfermedad de tipo gripal	2	100,00	5,56
	Trasntornos inflamatorios	Inflamación	1	100,00	2,78
	Trastornos asténicos	Astenia	13	48,15	36,11
		Fatiga	10	37,04	27,78
		Malestar general	4	14,81	11,11
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	3	100,00	15,79
	Colestasis e ictericia	Ictericia	3	100,00	15,79
	Insuficiencia hepática y trastornos asociados	Insuficiencia hepática	1	100,00	5,26
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis	5	50,00	26,32
		Hepatitis tóxica	2	20,00	10,53
		Hepatitis aguda	1	10,00	5,26
		Lesión traumática hepatocelular	1	10,00	5,26
		Necrosis hepática	1	10,00	5,26
	Síntomas y signos hepatobiliares	Hepatomegalia	2	100,00	10,53
Inv	Análisis de la función hepática	Enzimas hepáticos aumentados	8	72,73	27,59
		Transaminasas elevadas	2	18,18	6,90
		Bilirrubina elevada en sangre	1	9,09	3,45

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.86: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Análisis de los músculos esqueléticos y cardiaco	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	15	93,75	51,72
		Creatinfosfoquinasa anormal en sangre	1	6,25	3,45
	Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	Peso aumentado	1	50,00	3,45
		Peso disminuido	1	50,00	3,45
Metab	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	Acidosis metabólica	1	100,00	14,29
	Desequilibrio del metabolismo del sodio	Hiponatremia	1	100,00	14,29
	Desequilibrio iónico del potasio	Hiperpotasemia	1	100,00	14,29
	Diabetes mellitus (incl subtipos)	Diabetes mellitus	1	100,00	14,29
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	Hiperglucemia	1	100,00	14,29
	Hiperlipidemias NCOC	Hiperlipidemia	1	100,00	14,29
	Trastornos del apetito	Apetito disminuido	1	100,00	14,29
Musc	Artropatías NCOC	Artritis	1	100,00	0,81
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en una extremidad	11	68,75	8,87
		Dolor de espalda	3	18,75	2,42
		Cervicalgia	1	6,25	0,81
		Dolor torácico musculoesquelético	1	6,25	0,81
	Dolores musculares	Mialgia	69	100,00	55,65
	Miopatías	Miopatía	9	56,25	7,26
		Rabdomiolisis	7	43,75	5,65
	Signos y síntomas musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	Contractura muscular	1	100,00	0,81
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	Artralgia	7	100,00	5,65
	Síntomas y signos relacionados con los huesos	Dolor óseo	2	100,00	1,61
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	Espasmos musculares	2	100,00	1,61
	Trastornos musculares infecciosos e inflamatorios	Miositis	1	100,00	0,81
	Trastornos por debilidad muscular	Pérdida de fuerza muscular	9	100,00	7,26

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.86: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Nerv	Anomalías sensitivas NCOC	Ageusia	1	100,00	2,17
	Cefaleas NCOC	Cefalea	23	100,00	50,00
	Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	Movimientos torpes	1	100,00	2,17
	Distonías	Distonía	1	100,00	2,17
	Estados de coma	Coma	1	100,00	2,17
	Parestesias y disestesias	Parestesia	3	100,00	6,52
	Pérdida de memoria (excl demencia)	Alteración de la memoria	1	100,00	2,17
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	10	100,00	21,74
	Temblor (excl congénito)	Temblor	4	100,00	8,70
	Tono muscular abnormal	Hipertonía	1	100,00	2,17
Psych	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	11	100,00	55,00
	Síntomas de ansiedad	Nerviosismo	4	57,14	20,00
		Ansiedad	3	42,86	15,00
	Trastornos depresivos	Depresión	1	100,00	5,00
	Trastornos y ataques de pánico	Crisis de angustia	1	100,00	5,00
Renal	Anormalidades de la orina	Hematuria	1	100,00	12,50
	Insuficiencia y deterioro renales	Insuficiencia renal aguda	3	75,00	37,50
		Alteración renal	1	25,00	12,50
	Síntomas vesicales y uretrales	Disuria	1	100,00	12,50
	Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	Nicturia	1	100,00	12,50
	Trastornos mioneurógenos de la vejiga	Vejiga hipertónica	1	100,00	12,50
Repro	Menstruación y sangrado uterino NCOC	Síndrome premenstrual	1	100,00	16,67
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	Disfunción eréctil	4	100,00	66,67
	Trastornos de la mama NCOC	Ginecomastia	1	100,00	16,67
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	1	100,00	16,67
	Tos y síntomas asociados	Tos	2	100,00	33,33
	Trastornos de la cavidad nasal NCOC	Epistaxis	3	100,00	50,00
Skin	Alopecias	Alopecia	2	66,67	4,44
		Alopecia areata	1	33,33	2,22

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.86: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Alteraciones cutáneas y subcutáneas NCOC	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1	100,00	2,22
	Dermatitis adscrita a un agente específico	Erupción cutánea toxica	1	100,00	2,22
	Enfermedades papuloescamosas	Erupción papular	1	100,00	2,22
	Eritemas	Erupción eritematosa	3	100,00	6,67
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	Erupción	3	60,00	6,67
		Erupción generalizada	1	20,00	2,22
		Erupción maculopapular	1	20,00	2,22
	Prurito NCOC	Prurito	16	84,21	35,56
		Prurito generalizado	3	15,79	6,67
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Equimosis	1	100,00	2,22
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	Hiperhidrosis	2	100,00	4,44
	Urticarias	Urticaria	9	100,00	20,00
Vasc	Síndromes vasculíticos NCOC	Vasculitides	1	100,00	16,67
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	Hipertensión	1	100,00	16,67
	Trastornos vasculares de localización específica NCOC	Palidez	1	100,00	16,67
	Trastornos vasculares hipotensivos	Hipotensión	1	100,00	16,67
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Acaloramiento	1	50,00	16,67
		Rubefacción	1	50,00	16,67

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.45 se puede observar la relación entre los fármacos y las reacciones.

#### 4.7.5. Análisis de las relaciones fármaco-reacción

El grafo de la figura 4.46 muestra las relaciones entre fármacos y reacciones presentes en BOT.

En la tabla 4.87 y 4.88 se muestran las distancias que existen entre fármacos según datos de BOT y FEDRA respectivamente.

El grafo de la figura 4.47 muestra la relación entre las reacciones notificadas y los fármacos del grupo estudiado.

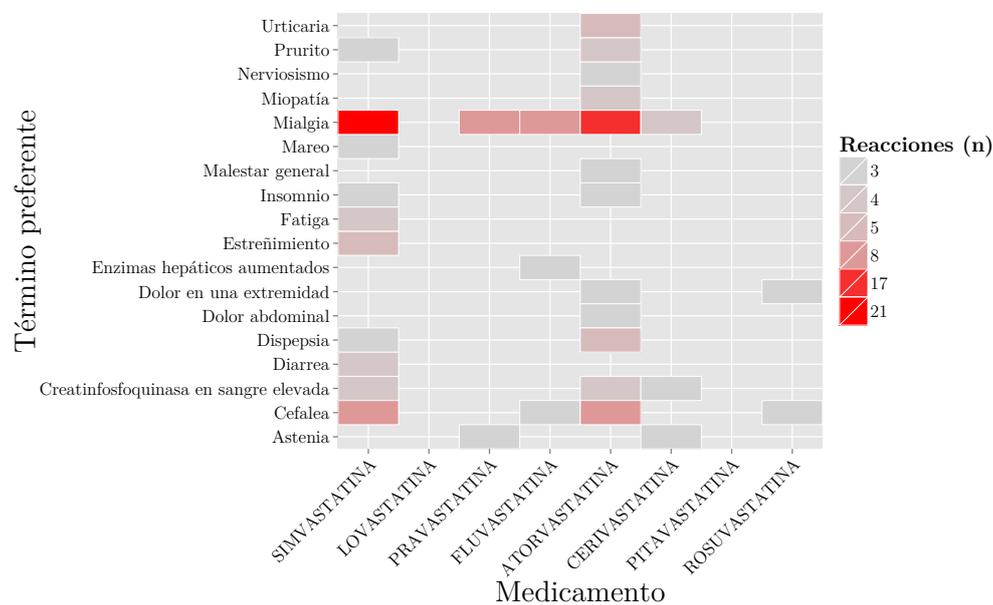


Figura 4.45: Reacciones notificadas en más de 2 ocasiones por los fármacos estudiados

Tabla 4.87: 10 distancias más cortas entre fármacos según BOT

	Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
12	Simvastatina	Rosuvastatina	26,84	66,69
13	Fluvastatina	Rosuvastatina	25,72	63,90
14	Atorvastatina	Rosuvastatina	18,20	45,22
15	Simvastatina	Pravastatina	18,01	44,74
16	Rosuvastatina	Pitavastatina	16,33	40,57
17	Simvastatina	Lovastatina	15,23	37,85
18	Simvastatina	Fluvastatina	15,00	37,28
19	Simvastatina	Atorvastatina	13,64	33,88
20	Fluvastatina	Atorvastatina	7,80	19,38
21	Lovastatina	Pravastatina	6,95	17,26

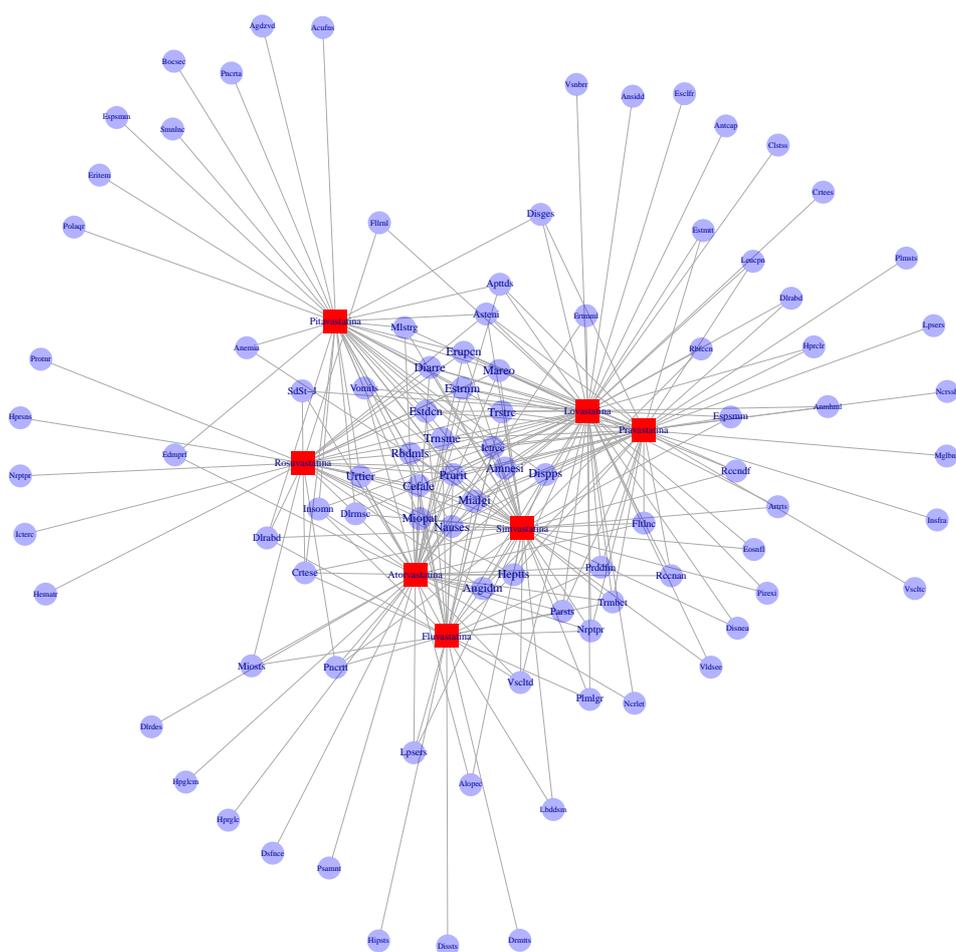


Figura 4.46: Grafo de la relación entre fármacos y reacciones presentes en BOT. (ver abreviaturas en la página 370 y ampliación en desplegable)

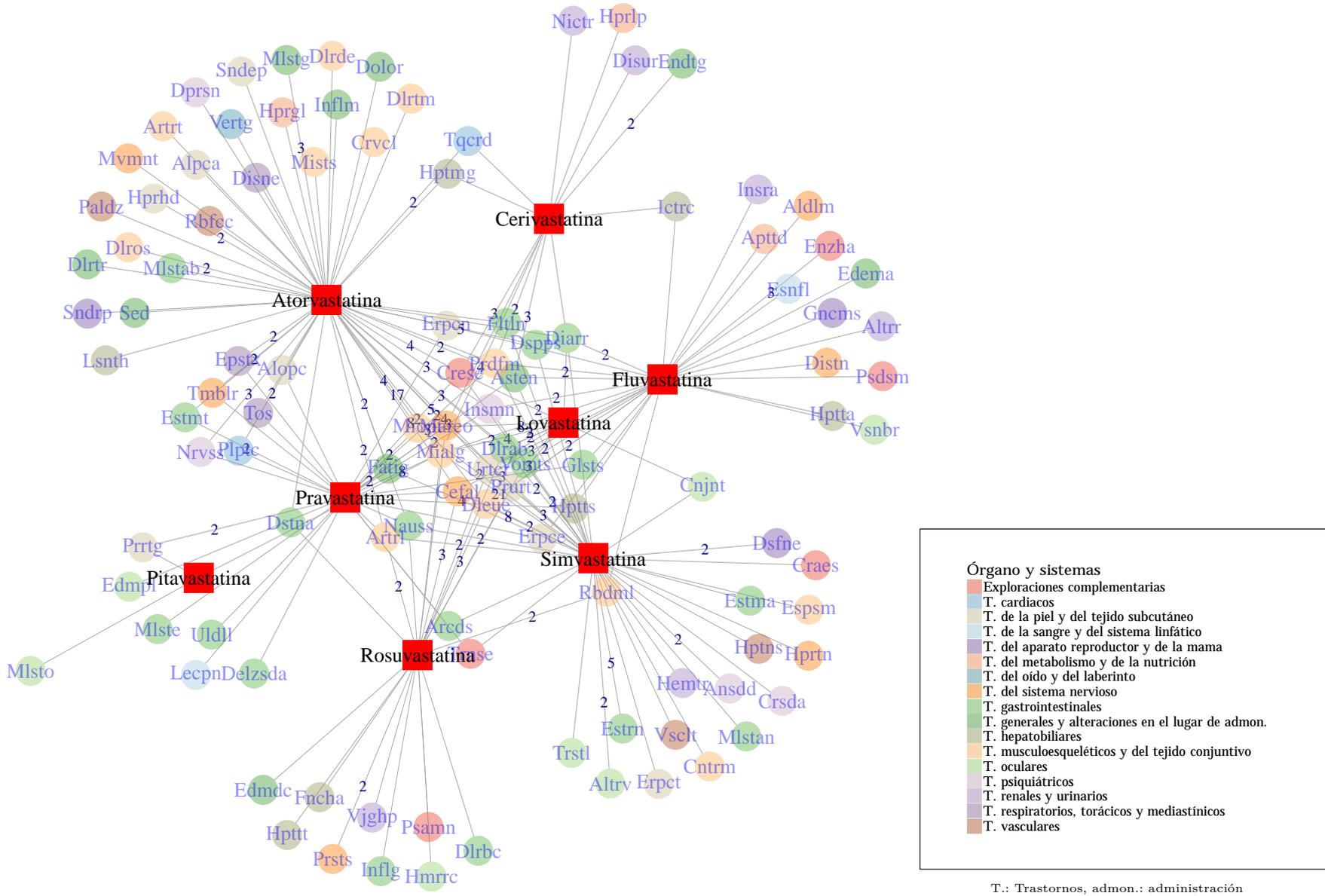


Figura 4.47: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA

La simplificación del grafo anterior se puede ver en la figura 4.48. Se han eliminado las reacciones notificadas una única vez y las que solo aparecían para un fármaco.

Tabla 4.88: 10 Distancias más cortas entre fármacos según reacciones notificadas

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Lovastatina	Pravastatina	37,56	45,86
Lovastatina	Cerivastatina	32,68	39,90
Simvastatina	Rosuvastatina	32,51	39,69
Pravastatina	Atorvastatina	31,85	38,88
Fluvastatina	Cerivastatina	31,61	38,60
Simvastatina	Fluvastatina	30,81	37,62
Pravastatina	Rosuvastatina	27,89	34,05
Pravastatina	Pitavastatina	27,08	33,06
Simvastatina	Lovastatina	22,33	27,27
Lovastatina	Fluvastatina	17,48	21,34

La proyección del grafo de FEDRA se puede ver en la figura 4.49.

#### 4.7.6. Relación entre pesos calculados

Los pesos calculados para BOT y FEDRA se pueden observar en las tablas 4.89 y 4.90.

En las tablas 4.91 y 4.92 se puede ver las independencias calculadas para los fármacos del grupo según los datos de BOT y FEDRA.

En las figuras 4.50 y 4.51 se observan respectivamente las relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según BOT. La intensidad de las reacciones indica la proporción de fármacos que comparten esa reacción.

En las figuras 4.52 y 4.53 se observan respectivamente las relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según FEDRA.

#### 4.7.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

La tabla 4.93 muestra las reacciones que se incluyen en BOT, en FEDRA o en ambos.

Tabla 4.93: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Inv	Creatinina elevada en sangre	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Creatinfosfoquinasa anormal en sangre

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.93: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada	Peso aumentado	Peso disminuido
	Anticuerpos antinucleares positivos	Transaminasas elevadas	Enzimas hepáticos aumentados
Card			Palpitaciones Taquicardia
Skin	Angioedema Vasculitis cutánea Dermatitis  Eritema Eritema multiforme Reacción de fotosensibilidad Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica	Alopecia Prurito Erupción  Urticaria	Alopecia areata Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción eritematosa Prurito generalizado Erupción cutánea tóxica
Repro		Disfunción eréctil	Ginecomastia Síndrome premenstrual
Metab	Hipoglucemia	Hiperglucemia Apetito disminuido	Hiperlipidemia
Ear	Acúfenos		Vértigo
Nerv	Amnesia Disestesia Disgeusia Hipoestesia  Neuropatía periférica Somnolencia Trastorno cognoscitivo	Mareo Cefalea Parestesia	Distonía Movimientos torpes Hipertonía Alteración de la memoria Temblor
Gastr	Boca seca Hiperclorhidria	Dolor abdominal Estreñimiento	Molestia abdominal Distensión abdominal

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.93: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Pancreatitis	Diarrea	Dolor en la zona superior del abdomen
	Pancreatitis aguda	Dispepsia	Estomatitis aftosa
		Flatulencia	Glositis
		Náuseas	Dolor bucal
		Estomatitis	Arcadas
		Vómitos	Ulceración de la lengua
			Malestar epigástrico
			Molestia anorrectal
			Inflamación gingival
Genrl	Escalofrío	Astenia	Dolor torácico
	Edema periférico	Malestar general	Edema de cara
	Pirexia		Fatiga
			Enfermedad de tipo gripal
			Edema
			Dolor
			Sed
			Inflamación
Hepat	Colestasis	Hepatitis	Función hepática anormal
	Necrosis hepática	Ictericia	Hepatitis aguda
	Ictericia colestática		Hepatitis tóxica
			Lesión traumática hepatocelular
			Hepatomegalia
Musc	Dolor musculoesquelético	Artritis	Artralgia
	Polimialgia reumática	Dolor de espalda	Dolor óseo
	Polimiositis	Espasmos musculares	Cervicalgia
	Lupus eritematoso sistémico	Pérdida de fuerza muscular	Dolor en una extremidad
		Mialgia	Dolor torácico musculoesquelético
		Miopatía	Contractura muscular
		Miositis	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.93: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
		Rabdomiolisis	
Eye	Agudeza visual disminuida	Visión borrosa	Hemorragia conjuntival Conjuntivitis Edema palpebral Alteración visual Molestia ocular Trastorno lagrimal
Psych	Estado confusional Libido disminuida	Ansiedad Insomnio	Depresión Nerviosismo Crisis de angustia
Renal	Mioglobinuria Polaquiuria Proteinuria Fallo renal	Hematuria Insuficiencia renal aguda	Disuria Vejiga hipertónica Nicturia Alteración renal
Resp		Disnea	Tos Epistaxis
Vasc		Rubefacción Vasculitides	Hipotensión Palidez
Blood	Anemia Anemia hemolítica Trombocitopenia	Eosinofilia Leucopenia	
Immun	Reacción anafiláctica Hipersensibilidad		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Los índices de similitud entre las diferentes bases de datos se puede ver en la tabla 4.94.

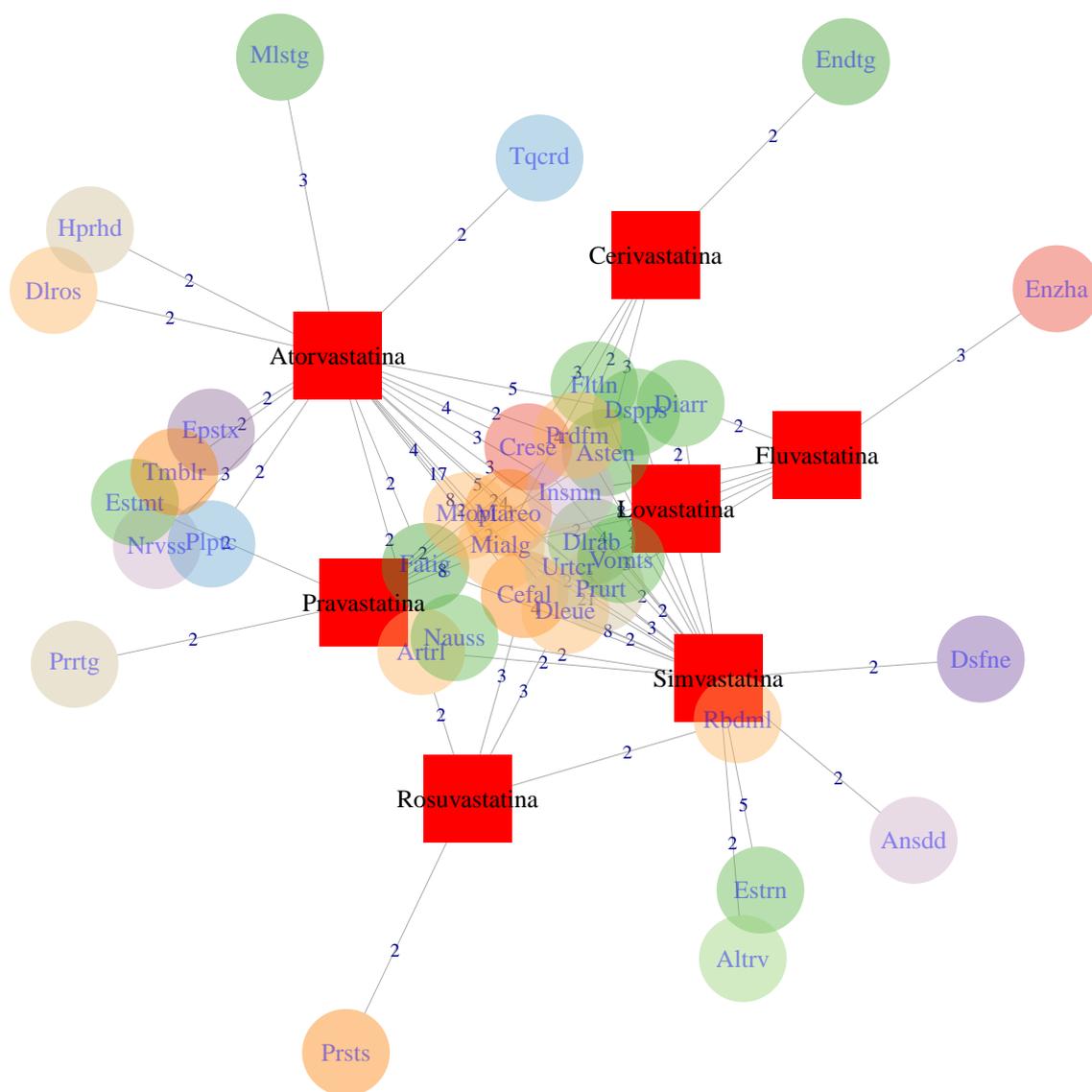


Figura 4.48: Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA

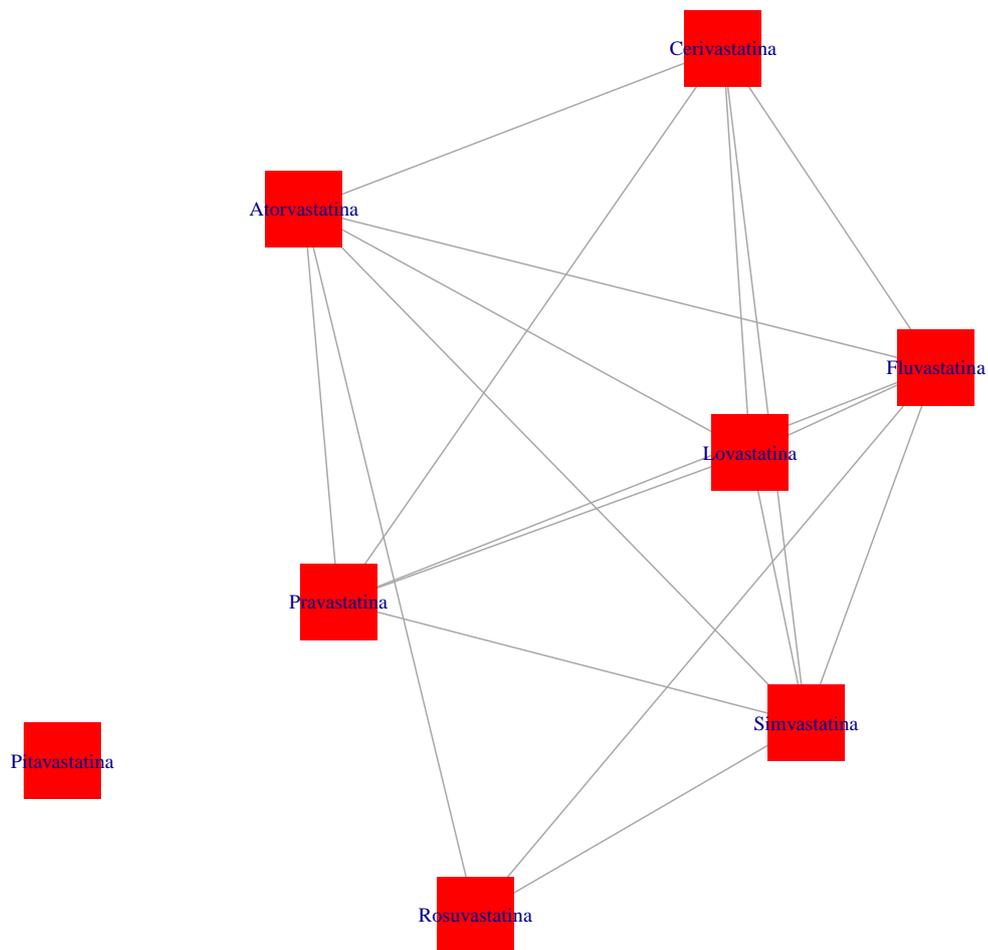


Figura 4.49: Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA

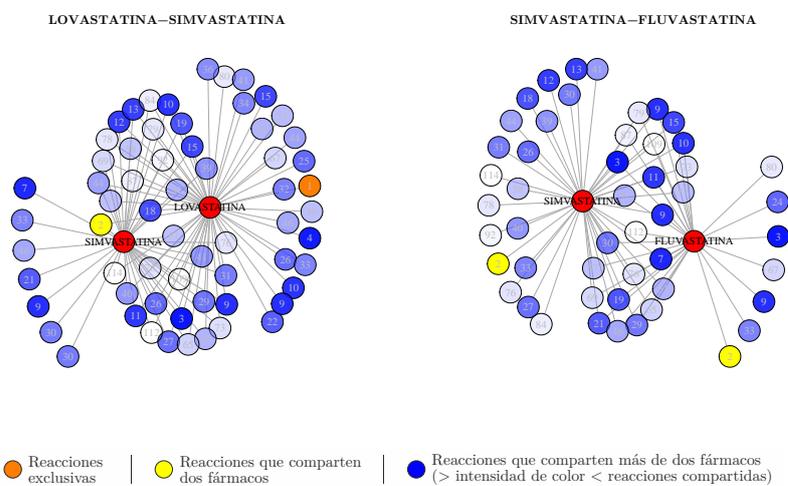


Figura 4.50: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

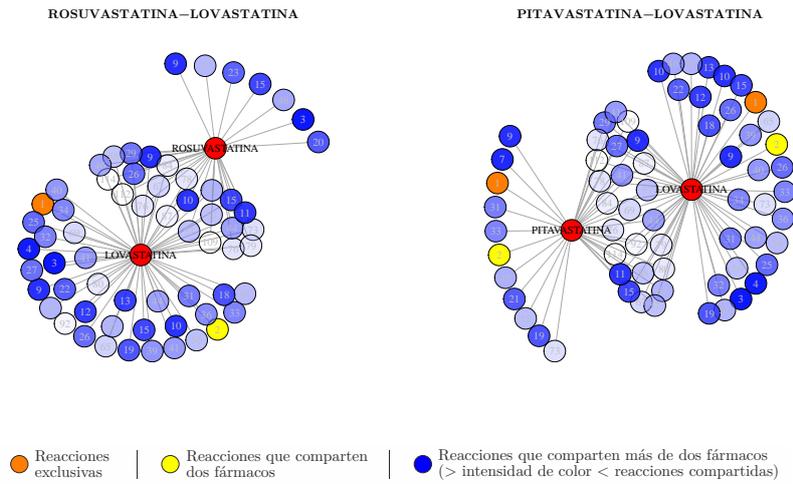


Figura 4.51: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

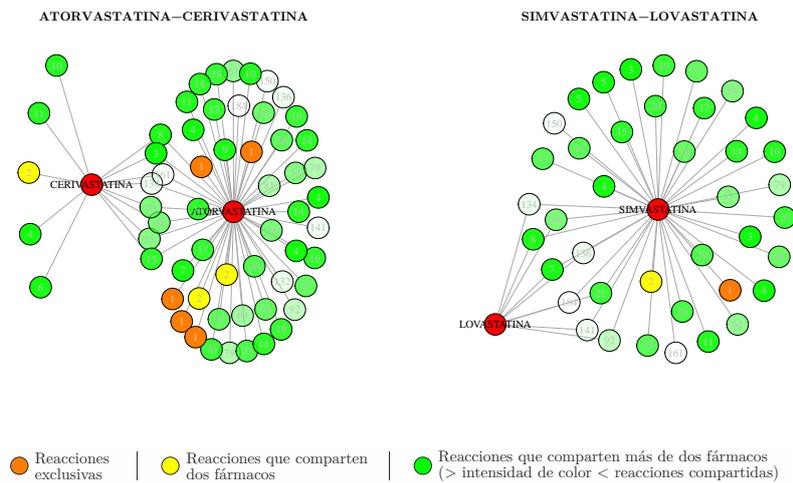


Figura 4.52: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

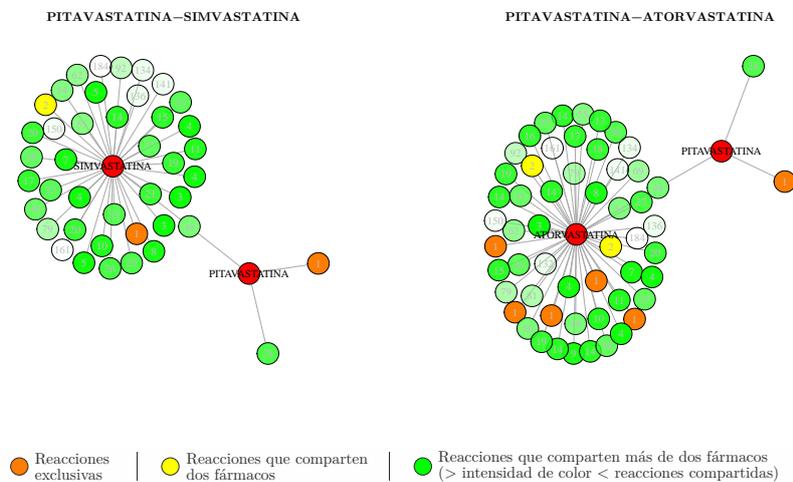


Figura 4.53: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.89: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
SIMVASTATINA	SIMVASTATINA	0,0550	100,00
	FLUVASTATINA	0,0424	77,07
	LOVASTATINA	0,0348	63,23
	ROSUVASTATINA	0,0248	45,08
LOVASTATINA	LOVASTATINA	0,0597	100,00
	SIMVASTATINA	0,0453	75,78
	FLUVASTATINA	0,0327	54,80
	PRAVASTATINA	0,0265	44,37
PRAVASTATINA	PRAVASTATINA	0,0974	100,00
	FLUVASTATINA	0,0257	26,41
	SIMVASTATINA	0,0209	21,49
	ROSUVASTATINA	0,0197	20,23
FLUVASTATINA	FLUVASTATINA	0,0765	100,00
	ROSUVASTATINA	0,0335	43,85
	SIMVASTATINA	0,0305	39,95
	ATORVASTATINA	0,0277	36,17
ATORVASTATINA	ATORVASTATINA	0,0417	100,00
	FLUVASTATINA	0,0375	89,86
	ROSUVASTATINA	0,0308	73,89
	SIMVASTATINA	0,0222	53,20
ROSUVASTATINA	ROSUVASTATINA	0,0442	100,00
	FLUVASTATINA	0,0325	73,37
	ATORVASTATINA	0,0220	49,75
	SIMVASTATINA	0,0173	39,09
PITAVASTATINA	PITAVASTATINA	0,0725	100,00
	ROSUVASTATINA	0,0201	27,80
	FLUVASTATINA	0,0191	26,40
	SIMVASTATINA	0,0175	24,11

Tabla 4.90: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
SIMVASTATINA	SIMVASTATINA	0,1138	100,00
	LOVASTATINA	0,0416	36,57
	PRAVASTATINA	0,0288	25,34
	CERIVASTATINA	0,0188	16,52
LOVASTATINA	LOVASTATINA	0,0416	100,00
	CERIVASTATINA	0,0118	28,34
	PRAVASTATINA	0,0096	23,12
	SIMVASTATINA	0,0094	22,50
PRAVASTATINA	PRAVASTATINA	0,0649	100,00
	LOVASTATINA	0,0321	49,39
	SIMVASTATINA	0,0216	33,29
	PITAVASTATINA	0,0188	29,02
FLUVASTATINA	FLUVASTATINA	0,0977	100,00
	CERIVASTATINA	0,0157	16,07
	ROSUVASTATINA	0,0147	15,02
	SIMVASTATINA	0,0112	11,50
ATORVASTATINA	ATORVASTATINA	0,1647	100,00
	CERIVASTATINA	0,0460	27,91
	LOVASTATINA	0,0363	22,05
	PRAVASTATINA	0,0260	15,79
CERIVASTATINA	CERIVASTATINA	0,1312	100,00
	LOVASTATINA	0,0170	12,98
	ATORVASTATINA	0,0111	8,44
	PRAVASTATINA	0,0079	6,02
ROSUVASTATINA	ROSUVASTATINA	0,1879	100,00
	FLUVASTATINA	0,0106	5,66
	SIMVASTATINA	0,0089	4,71
	PITAVASTATINA	0,0069	3,70
PITAVASTATINA	PITAVASTATINA	0,3522	100,00
	LOVASTATINA	0,0023	0,66
	PRAVASTATINA	0,0019	0,54
	CERIVASTATINA	0,0016	0,46

Tabla 4.91: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
C10AA05	ATORVASTATINA	5,61
C10AA02	LOVASTATINA	4,45
C10AA01	SIMVASTATINA	4,05
C10AA07	ROSUVASTATINA	3,50
C10AA04	FLUVASTATINA	2,07
C10AA08	PITAVASTATINA	2,01
C10AA03	PRAVASTATINA	1,68

Tabla 4.92: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
C10AA02	LOVASTATINA	22,35
C10AA03	PRAVASTATINA	15,09
C10AA01	SIMVASTATINA	9,80
C10AA04	FLUVASTATINA	7,34
C10AA05	ATORVASTATINA	5,43
C10AA06	CERIVASTATINA	2,53
C10AA07	ROSUVASTATINA	2,16
C10AA08	PITAVASTATINA	1,02

Tabla 4.94: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes	$PS_{BOT}$	$PS_{FEDRA}$
SIMVASTATINA	43	40	19	0,44	0,47
LOVASTATINA	57	9	7	0,12	0,78
PRAVASTATINA	41	30	12	0,29	0,40
FLUVASTATINA	31	29	9	0,29	0,31
ATORVASTATINA	42	54	20	0,48	0,37
ROSUVASTATINA	30	21	8	0,27	0,38
PITAVASTATINA	36	3	1	0,03	0,33

$PS_{BOT}$ : proporción de similitud de BOT,  $PS_{FEDRA}$ : proporción de similitud de FEDRA

## 4.8. Estudio de los antiinflamatorios y antireumáticos más recetados (M01AB, M01AE y M02AA)

### 4.8.1. Análisis de los principios activos

Este subgrupo terapéutico corresponde a los “Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas (AINES)”, “Derivados del ácido propiónico (AINES)”, “Antiinflamatorios no esteroideos para uso tópico” y consta de 57 principios activos, de los cuales 17 tenían alguna especialidad autorizada en 2012. Los primeros medicamentos del grupo fueron autorizados en el año 1950, y fueron el ketoprofeno y el naproxeno. El ibuprofeno fue el fármaco con más especialidades y genéricos autorizados, seguido del aceclofenaco (tabla 4.96). Los niveles ATC de los diferentes subgrupos se pueden observar en la tabla 4.95.

Tabla 4.95: Niveles de ATC del grupo M01AB-M01AE-M02AA

Nivel	Descripción
M	Sistema músculo-esquelético
M01	Antiinflamatorios y antireumáticos
M01AB	Derivados del ácido acético y sustanc. relacionadas (AINES)
M01AE	Derivados del ácido propiónico (AINES)
M02	Productos tópicos para dolor articular y muscular
M02AA	Antiinflamatorios no esteroideos para uso tópico

Tabla 4.96: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
M01AB01	INDOMETACINA	11/1966	9(7)	0	0	59
M01AB02	SULINDACO	06/1978	0		0	3
M01AB03	TOLMETINA	05/1980	0		0	4
M01AB04	ZOMEPIRACO		0			
M01AB05	DICLOFENACO	01/1980	74(70)	1	39	75
M01AB06	ALCLOFENACO		0			
M01AB07	BUMADIZONA	10/1976	0		0	1
M01AB10	FENTIAZACO	10/1979	0		0	6
M01AB11	ACEMETACINA	03/1989	0		0	4
M01AB13	OXAMETAZINA	02/1982	0		0	2
M01AB14	PROGLUMETACINA	04/1987	0		0	4

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.96: Listado de especialidades farmacéuticas comercializadas y notificadas (cont.)

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
M01AB15	KETOROLACO	07/1991	8(8)	0	19	20
M01AB16	ACECLOFENACO	07/1991	21(20)	0	72	29
M01AB17	BUFEXAMAC		0			
M01AB51	INDOMETACINA EN ASOCIACIÓN	11/1966	0		0	4
M01AB55	DICLOFENACO EN ASOCIACIÓN	12/1991	22(20)	1	0	5
M01AB91	DICLOFENACO ASOCIADO A MISOPROSTOL		0			
M01AB92	GLUCAMETACINA	11/1981	0		0	1
M01AE01	IBUPROFENO	05/1975	107(96)	1	86	88
M01AE02	NAPROXENO	12/1950	26(26)	0	15	39
M01AE03	KETOPROFENO	12/1950	1(1)	0	0	20
M01AE04	FENOPROFENO	04/1975	0		0	4
M01AE05	FENBUFEN	03/1979	0		0	1
M01AE09	FLURBIPROFENO	09/1980	0		0	12
M01AE11	TIAPROFENICO ÁCIDO	02/1983	0		0	3
M01AE13	IBUPROXAM	09/1981	0		0	4
M01AE14	DEXIBUPROFENO	01/2001	8(8)	0	0	10
M01AE17	DEKXETOPROFEN	07/1996	28(26)	1	0	44
M01AE18	NAPROXCINOD		0			
M01AE51	IBUPROFENO EN ASOCIACIÓN	11/1995	0		0	1
M01AE52	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL		3(3)	0	0	1
M01AE91	BUTIBUFENO	08/1991	0		0	2
M01AE92	IBUPROFENO ARGININA	02/1995	12(11)	0	50	22
M01AE93	IBUPROFENO LISINA	06/1994	5(3)	0	2	19
M02AA01	FENILBUTAZONA (D)		0			
M02AA05	BENCIDAMINA (D)	06/1968	0		0	7
M02AA06	ETOFENAMATO (D)	12/1979	6(5)	1	0	7
M02AA07	PIROXICAM (D)	06/1988	0		0	6
M02AA08	FELBINACO (D)	02/1994	0		0	1
M02AA10	KETOPROFENO (D)	05/1984	10(10)	0	0	6
M02AA12	NAPROXENO (D)	09/1982	0		0	4
M02AA13	IBUPROFENO (D)	03/1985	1(1)	0	0	6
M02AA14	FENTIAZACO (D)	02/1985	0		0	1
M02AA15	DICLOFENACO (D)	12/1989	2	0	0	9
M02AA17	NIFLUMICO ÁCIDO (D)	11/1977	0		0	1

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.96: Listado de especialidades farmacéuticas comercializadas y notificadas (cont.)

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
M02AA22	SUXIBUZONA (D)	02/1973	0		0	2
M02AA23	INDOMETACINA (D)	12/1950	0		0	4
M02AA25	ACECLOFENACO (D)	02/1994	1(1)	0	0	3
M02AA26	NIMESULIDA (D)		0			
M02AA51	FENILBUTAZONA EN ASOCIACIÓN (D)	11/1989	0		0	1
M02AA55	BENCIDAMINA EN ASOCIACIÓN (D)	01/2000	0		0	1
M02AA92	MABUPROFENO (D)	05/1989	0		0	4
M02AA93	IBUPROXAM (D)	02/1986	0		0	1
M02AA94	BUTIBUFENO (D)	03/1996	0		0	1
M02AA96	DEXKETOPROFEN (D)	07/2000	2(2)	0	0	3
M02AA97	PIKETOPROFENO (D)	10/1984	1(1)	0	0	6
M02AA99	FEPRADINOL (D)	02/1989	0		0	5

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E); Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Los principios activos presentes en este subgrupo, también pueden aparecer en otros subgrupos que no se han estudiado. Todos los subgrupos en los que aparecen los principios activos se muestran en la tabla 4.97.

Tabla 4.97: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
ACECLOFENACO	M01AB16	101	1
	M02AA25	3	1
ACEMETACINA	M01AB11	4	1
ADENOSINA	M01AB51	1	2
ALGELDRATO	A02AB02	1	1
	A02AD01	8	2
	A02AD01	1	3
	A02AD01	5	4
	A02AF02	2	3
	M01AB51	1	2
BENCIDAMINA	A01AD02	2	1
	G02CC03	6	1
	G04CX92	1	2
	J01AA94	2	4

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.97: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	J01AA95	3	2
	M02AA05	6	1
	N02BA51	2	2
	R02AA68	1	2
	R05CB10	1	4
	S02CA05	1	5
BUMADIZONA	M01AB07	1	1
BUTIBUFEN	M01AE91	2	1
	M02AA94	1	1
DEXIBUPROFENO	M01AE14	10	1
DEXKETOPROFENO	M01AE17	44	1
	M02AA96	3	1
DICLOFENACO	D11AX18	2	1
	M01AB05	114	1
	M01AB55	4	2
	M02AA15	9	1
	S01BC03	8	1
	S01CC01	1	2
ESCIDAMINA	M02AA05	1	1
ESOMEPRAZOL	A02BC05	59	1
	M01AE52	1	2
ETOFENAMATO	M02AA06	7	1
FELBINACO	M02AA08	1	1
FENBUFEN	M01AE05	1	1
FENILBUTAZONA	M01AA01	11	1
	M02AA51	1	3
	M02AC92	1	4
FENOPROFENO	M01AE04	2	1
FENTIAZACO	M01AB10	6	1
	M02AA14	1	1
FEPRADINOL	M02AA99	5	1
FLUFENAMICO ACIDO	M02AA55	1	1
FLURBIPROFENO	M01AE09	12	1
GLUCAMETACINA	M01AB92	1	1
IBUPROFENO	C01EB16	1	1
	M01AE01	174	1
	M01AE51	1	2
	M01AE92	72	1

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.97: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	M01AE93	21	1
	M02AA13	6	1
	N02AA59	4	2
IBUPROXAM	M01AE13	4	1
	M02AA93	1	1
INDOMETACINA	C01EB03	1	1
	M01AB01	56	1
	M01AB51	4	2
	M01BA91	2	2
	M01BA92	2	2
	M02AA23	4	1
	S01BC01	1	1
KETOPROFENO	M01AE03	20	1
	M01AE04	2	1
	M02AA10	6	1
KETOROLACO	M01AB15	39	1
	S01BC05	3	1
MABUPROFENO	M02AA92	4	1
MISOPROSTOL	A02BB01	2	1
	G02AD06	3	1
	M01AB55	4	2
NAPROXENO	M01AE02	52	1
	M01AE52	1	2
	M02AA12	4	1
NICOTINICO ACIDO	M02AA51	1	3
	M02AC92	2	5
NIFLUMICO ACIDO	M01AX02	2	1
	M02AA17	1	1
OXAMETACINA	M01AB13	2	1
PIKETOPROFENO	M02AA97	6	1
PIPROXENO	M01AE02	2	1
PIROXICAM	M01AC01	66	1
	M02AA07	6	1
PROGLUMETACINA	M01AB14	4	1
PSEUDOEFEDRINA	M01AE51	1	2
	N02BE51	1	3
	N02BE51	1	4
	R01BA02	2	1

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.97: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	R01BA52	7	2
	R05CA10	2	3
	R05CA53	2	2
	R05DA54	1	3
	R05DA59	6	2
	R05DA59	2	3
	R06AA58	4	2
SULINDACO	M01AB02	2	1
SUXIBUZONA	M01AA92	4	1
	M02AA22	2	1
TIAPROFENICO ACIDO	M01AE11	3	1
TOLMETINA	M01AB03	4	1
VITAMINA F	D01AC52	3	4
	D03AX97	1	5
	D07XB05	1	6
	M02AA51	1	3
	M09AB93	1	8
ZOLIMIDINA	M01AB51	2	2

#### 4.8.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso del subgrupo fueron 339. Todos estos casos fueron notificados por 179 notificadores, con una media de  $1.89 \pm 2.13$  notificaciones por notificador de fármacos de ese subgrupo.

En la tabla 4.98 se puede observar el resumen de distribución según tipo de notificación. De los 472 casos en los que aparecen los fármacos estudiados, en 339 casos los fármacos aparecen como sospechosos y en 133 como no sospechosos.

La tabla 4.99 muestra las reacciones significativas con el cálculo del OR, la PRR y  $\chi^2$ . También se muestra si estas reacciones aparecen listadas en BOT.

Tabla 4.98: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	325
	Estudio	14
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	339
Formato de notificación	TA	319
	Industria	14
	Revision bibliográfica	6
Origen	Extrahospitalario	295
	Intrahospitalario	42
	Desconocido	2
Profesión	Médico	274
	Farmacéutico	60
	Otro profesional	5
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	276
	Principio activo	71
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	336
	No sospechoso de haber producido la RAM	133
	Sospechoso por interacción	3

Tabla 4.99: Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de las asociación fármaco y reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
<b>DICLOFENACO</b>						
	Eritema	5	4.95 (1.98–12.4)	4.8 (1.98–11.63)	10,95	No
	Prurito	10	1.93 (1.01–3.7)	1.86 (1.02–3.4)	3,22	No
	Erupción maculopapular	5	7.21 (2.85–18.23)	6.97 (2.85–17.06)	18,52	Sí
	Síncope	4	7.9 (2.8–22.28)	7.69 (2.8–21.06)	15,67	Sí
	Urticaria	8	2.09 (1.01–4.3)	2.02 (1.03–3.99)	3,19	Sí
<b>ACECLOFENACO</b>						
	Urticaria	4	4.3 (1.51–12.28)	3.91 (1.55–9.89)	6,12	Sí
<b>DICLOFENACO EN ASOCIACIÓN</b>						
	Diarrea	8	11.53 (5.02–26.48)	8.41 (4.66–15.15)	45,82	Sí
	Dispepsia	4	22.85 (7.74–67.47)	19.62 (7.75–49.64)	51,30	Sí
<b>IBUPROFENO</b>						
	Angioedema	4	5.26 (1.87–14.76)	5.17 (1.88–14.22)	8,82	Sí
	Disnea	10	5.35 (2.76–10.38)	5.13 (2.73–9.62)	27,12	No
	Edema palpebral	5	8.69 (3.37–22.44)	8.49 (3.36–21.44)	22,72	No
	Edema de cara	7	2.65 (1.22–5.72)	2.58 (1.23–5.43)	5,14	No
	Edema de labio	6	16.71 (6.7–41.69)	16.21 (6.65–39.53)	55,83	No
	Prurito	15	2.02 (1.18–3.45)	1.94 (1.18–3.18)	5,95	Sí
	Urticaria	14	2.59 (1.49–4.52)	2.48 (1.48–4.15)	10,77	Sí
<b>NAPROXENO</b>						
	Mareo	5	3.51 (1.38–8.93)	3.24 (1.41–7.45)	5,77	Sí
	Edema de cara	4	6.58 (2.33–18.57)	6.1 (2.36–15.75)	12,20	No
	Urticaria	4	3.07 (1.09–8.61)	2.89 (1.13–7.41)	3,29	Sí
<b>DEXKETOPROFEN</b>						
	Edema palpebral	4	28.3 (9.67–82.81)	26.07 (9.65–70.45)	65,84	No
	Edema de cara	8	13.83 (6.38–29.96)	11.73 (6.11–22.52)	65,84	No
	Urticaria	7	5.42 (2.42–12.15)	4.79 (2.39–9.58)	17,53	Sí
<b>IBUPROFENO ARGININA</b>						
	Prurito	5	8.4 (3.01–23.42)	6.45 (3.03–13.77)	18,48	No
	Urticaria	4	8.62 (2.85–26.1)	7.01 (2.92–16.86)	15,33	No

PA: principio activo, OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $X^2$ : Chi cuadrado

227 fueron pacientes mujeres y 110 fueron hombres. En la figura 4.54 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad. 295 fueron notificaciones extrahospitalarias, 42 fueron intrahospitalarias y 2 desconocidas.

La tabla 4.100 es un resumen de los criterios de relevancia del subgrupo.

Tabla 4.100: Notificaciones que cumplen los criterios de relevancia del grupo M01AB-M01AE-M02AA

Principio activo	ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
INDOMETACINA	M01AB01	4	44,44	0	0,00	2	22,22	6	66,67	9
DICLOFENACO	M01AB05	24	32,43	0	0,00	2	2,70	24	32,43	74
KETOROLACO	M01AB15	1	12,50	1	12,50	3	37,50	3	37,50	8
ACECLOFENACO	M01AB16	4	19,05	0	0,00	0	0,00	4	19,05	21
DICLOFENACO EN ASOCIACIÓN	M01AB55	1	4,55	0	0,00	0	0,00	1	4,55	22
IBUPROFENO	M01AE01	28	26,17	3	2,80	2	1,87	32	29,91	107
NAPROXENO	M01AE02	8	30,77	1	3,85	4	15,38	11	42,31	26
KETOPROFENO	M01AE03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
DEXIBUPROFENO	M01AE14	1	12,50	0	0,00	4	50,00	5	62,50	8
DEXKETOPROFEN	M01AE17	6	21,43	1	3,57	4	14,29	11	39,29	28
NAPROXENO ASOCIADO A ESOME- PRAZOL	M01AE52	2	66,67	0	0,00	0	0,00	2	66,67	3
IBUPROFENO ARGININA	M01AE92	2	16,67	0	0,00	1	8,33	2	16,67	12
IBUPROFENO LISINA	M01AE93	0	0,00	0	0,00	1	20,00	1	20,00	5
ETOFENAMATO (D)	M02AA06	0	0,00	1	16,67	0	0,00	1	16,67	6
KETOPROFENO (D)	M02AA10	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10
IBUPROFENO (D)	M02AA13	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
DICLOFENACO (D)	M02AA15	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
ACECLOFENACO (D)	M02AA25	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
DEXKETOPROFEN (D)	M02AA96	1	50,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	2
PIKETOPROFENO (D)	M02AA97	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1

G: graves, D: desconocidas, N: nuevos, R: relevantes, T: total

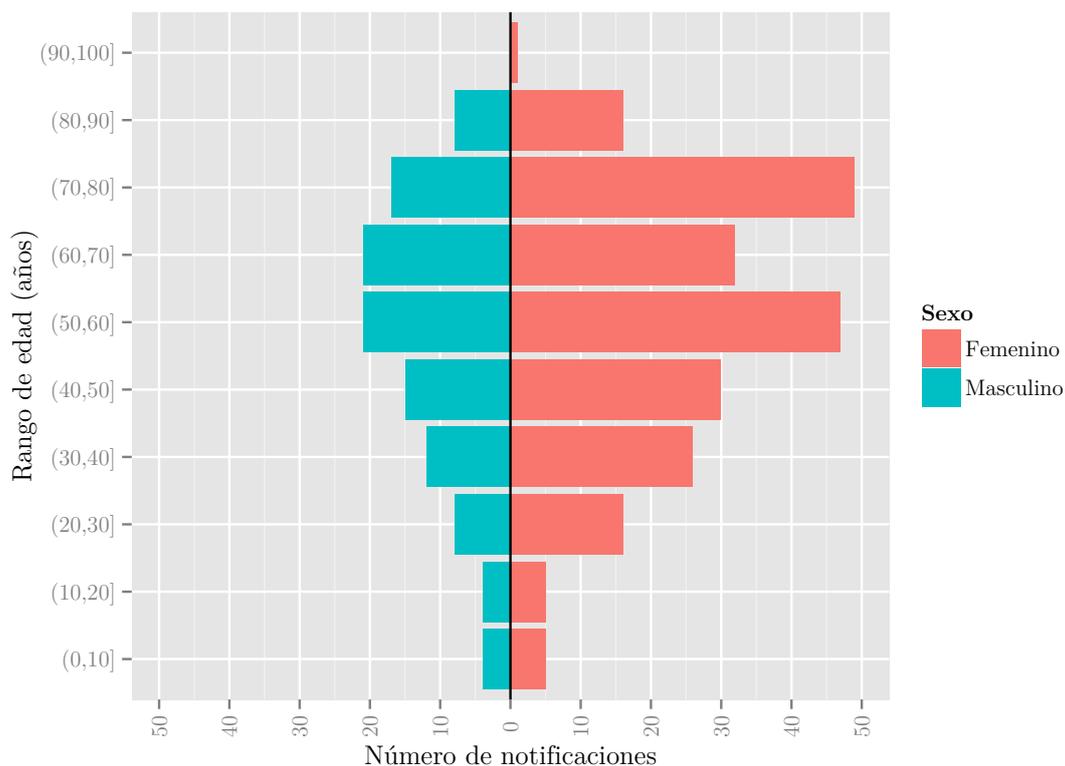


Figura 4.54: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

### 4.8.3. Análisis de los fármacos

Se notificaron 275 fármacos como especialidad farmacéutica, 65 como principio activo. La tabla 4.101 muestra el número de notificaciones recibidas por el número de fármacos sospechosos que existen en cada notificación. En la tabla 4.102 se muestran

Tabla 4.101: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación

Grupo	nSosp/not	Frecuencia	Total
Solo un fármaco	1	253	253
Más de un fármaco	2	61	
	3	20	
	4	3	
	5	1	
	7	1	86

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

el número de envases recetados por nivel hospitalario y año, junto con el número de notificaciones por envases recetados.

Tabla 4.102: Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año

Año	Not.(n)	IH	EH	Total (n)	$\frac{Not}{10\,000\,Env}$
1998	6				
1999	13				
2000	11				
2001	9				
2002	17				
2003	30	109.953	1.056.303	1.166.256	0,26
2004	28	103.157	1.087.443	1.190.600	0,24
2005	31	102.593	1.139.077	1.241.670	0,25
2006	40	104.753	1.204.449	1.309.202	0,31
2007	25	105.350	1.236.768	1.342.118	0,19
2008	20	109.182	1.248.864	1.358.046	0,15
2009	29	101.516	1.261.795	1.363.311	0,21
2010	20	93.816	1.217.967	1.311.783	0,15
2011	30	90.743	1.212.442	1.303.185	0,23
2012	30	85.460	1.012.676	1.098.136	0,27

Not: Notificaciones, IH: Intrahospitalarias, EH: Extrahospitalarias, Env: Envases

#### 4.8.4. Análisis de las reacciones notificadas

Según el SOC, los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo son los órganos más afectados. En la tabla 4.67 se puede ver la frecuencia de afectación de los SOC para este grupo. Se notificaron 169 reacciones. En la tabla 4.104 se pueden observar las reacciones por término preferente y órgano.

Tabla 4.104: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
Blood	Anemia NCOC	Anemia	1	100,00	12,50	
	Anemias carenciales	Anemia ferropénica	1	100,00	12,50	
	Leucopenias NCOC	Leucopenia	2	100,00	25,00	
	Neutropenias	Granulocitopenia		2	66,67	25,00
			Agranulocitosis	1	33,33	12,50
	Trombocitopenias	Trombocitopenia	1	100,00	12,50	
Card	Alteraciones isquémicas de las coronarias	Infarto de miocardio	1	100,00	12,50	
	Insuficiencia cardiaca NCOC	Insuficiencia cardiaca	3	100,00	37,50	
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	Palpitaciones	1	100,00	12,50	
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	3	100,00	37,50	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.104: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
Ear	Síntomas y signos del oído interno	Vértigo	3	75,00	75,00	
		Acúfenos	1	25,00	25,00	
Eye	Infección, inflamación y manifestaciones asociadas en el ojo	Hiperemia ocular	1	100,00	5,88	
		Edema palpebral	13	100,00	76,47	
		Trastornos lagrimales	1	100,00	5,88	
		Trastornos visuales NCOC	Alteración visual	1	50,00	5,88
			Visión borrosa	1	50,00	5,88
Gastr	Alteraciones de las heces NCOC	Cambio de color de las heces	1	100,00	0,75	
		Alteraciones gastrointestinales inflamatorias NCOC	Ileítis	2	100,00	1,49
	Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	25	100,00	18,66	
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	Dolor abdominal	9	75,00	6,72	
		Dolor en la zona superior del abdomen	3	25,00	2,24	
		Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	Edema de labio	6	50,00	4,48
	Edema de la boca		5	41,67	3,73	
	Edema palatino		1	8,33	0,75	
	Esofagitis (excl infecciosa)	Esofagitis	1	100,00	0,75	
	Estomatitis y ulceración	Estomatitis aftosa	4	57,14	2,99	
		Estomatitis	2	28,57	1,49	
		Ulceración de la boca	1	14,29	0,75	
	Flatulencia y distensión abdominal	Flatulencia	2	100,00	1,49	
	Gastritis (excl infecciosa)	Gastritis	2	100,00	1,49	
	Hemorragia de los tejidos blandos de la boca	Hemorragia de boca	1	100,00	0,75	
		Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hemorragia gastrointestinal	7	41,18	5,22
	Melenas		5	29,41	3,73	
	Hematemesis		3	17,65	2,24	
	Hemorragia gastrointestinal alta		2	11,76	1,49	
	Hemorragias intestinales	Hemorragia rectal	1	100,00	0,75	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.104: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Pancreatitis aguda y crónica	Pancreatitis aguda	1	100,00	0,75
	Sequedad oral y alteración de la saliva	Boca seca	1	100,00	0,75
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	Disfagia	2	66,67	1,49
		Molestia abdominal	1	33,33	0,75
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	Vómitos	11	52,38	8,21
		Náuseas	8	38,10	5,97
		Arcadas	2	9,52	1,49
	Síntomas y signos anales y rectales	Prurito anal	2	100,00	1,49
	Síntomas y signos de la lengua	Edema de la lengua	3	75,00	2,24
		Prurito lingual	1	25,00	0,75
	Síntomas y signos de los tejidos blandos de la boca	Prurito oral	1	100,00	0,75
	Síntomas y signos dispépticos	Dispepsia	8	88,89	5,97
		Malestar epigástrico	1	11,11	0,75
	Trastornos anales y rectales NCOC	Trastorno anorrectal	1	100,00	0,75
	Trastornos de las encías NCOC	Trastorno gingival	1	100,00	0,75
	Trastornos de los tejidos blandos de la boca NCOC	Queilitis	1	100,00	0,75
	Trastornos gastrointestinales NCOC	Trastorno gastrointestinal	1	100,00	0,75
	Úlceras y perforaciones intestinales NCOC	Perforación intestinal	2	100,00	1,49
	Úlceras y perforación duodenales	Úlcera de duodeno	1	100,00	0,75
	Úlceras y perforación gástricas	Úlcera gástrica	1	100,00	0,75
	Úlceras y perforación pépticas	Úlcera péptica	1	100,00	0,75
Genrl	Dolor y molestias NCOC	Dolor torácico	5	83,33	7,58
		Dolor	1	16,67	1,52
	Edema NCOC	Edema de cara	24	58,54	36,36
		Edema periférico	11	26,83	16,67
		Edema	4	9,76	6,06
		Edema generalizado	2	4,88	3,03
	Interacciones	Interacción farmacológica inhibitoria	1	100,00	1,52

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.104: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Reacciones en la zona de aplicación o instilación	Eritema en la zona de aplicación	1	33,33	1,52
		Prurito en la zona de aplicación	1	33,33	1,52
		Reacción en la zona de aplicación	1	33,33	1,52
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	Sensación de calor	2	50,00	3,03
		Escalofrío	1	25,00	1,52
		Sed	1	25,00	1,52
	Síntomas y signos generales NCOC	Hinchazón local	1	50,00	1,52
		Irritabilidad	1	50,00	1,52
	Trastornos asténicos	Astenia	5	71,43	7,58
		Malestar general	2	28,57	3,03
	Trastornos febriles	Hiperpirexia	1	50,00	1,52
		Pirexia	1	50,00	1,52
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	2	100,00	15,38
	Colestasis e ictericia	Ictericia	3	100,00	23,08
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis	7	87,50	53,85
		Lesión hepática inducida por fármacos	1	12,50	7,69
Immun	Reacciones anafilácticas	Shock anafiláctico	2	66,67	40,00
		Reacción anafilactoide	1	33,33	20,00
	Trastornos alérgicos NCOC	Edema alérgico	1	50,00	20,00
		Hipersensibilidad	1	50,00	20,00
Inj&P	Quemaduras térmicas	Quemaduras de segundo grado	1	100,00	50,00
		Sobredosis	Sobredosificación	1	100,00
Inv	Análisis de la función hepática	Enzimas hepáticos aumentados	1	50,00	25,00
		Transaminasas elevadas	1	50,00	25,00
	Análisis de minerales y electrolitos	Hierro elevado en sangre	1	100,00	25,00
	Análisis de plaquetas	Agregación plaquetaria disminuida	1	100,00	25,00
Metab	Desequilibrio del metabolismo del sodio	Hiponatremia	1	100,00	33,33
	Desequilibrio iónico del potasio	Hiperpotasemia	2	100,00	66,67
Musc	Dolores musculares	Mialgia	2	100,00	66,67

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.104: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Nerv	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	Artralgia	1	100,00	33,33
	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	Ataxia	1	100,00	2,17
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	Síncope	5	62,50	10,87
		Somnolencia	3	37,50	6,52
	Anormalidades del habla y del lenguaje	Trastorno del habla	1	100,00	2,17
	Cefaleas NCOC	Cefalea	12	100,00	26,09
	Parestesias y disestesias	Parestesia	3	100,00	6,52
Psych	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	19	100,00	41,30
	Temblor (excl congénito)	Temblor	2	100,00	4,35
	Alteraciones del comportamiento o de la socialización	Agresión	2	100,00	14,29
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	1	100,00	7,14
	Confusión y desorientación	Estado confusional	2	100,00	14,29
	Síntomas de ansiedad	Nerviosismo	5	62,50	35,71
		Ansiedad	2	25,00	14,29
Agitación		1	12,50	7,14	
Trastornos depresivos	Depresión	1	100,00	7,14	
Renal	Insuficiencia y deterioro renales	Insuficiencia renal aguda	4	80,00	57,14
		Oliguria	1	20,00	14,29
	Nefritis NCOC	Nefritis tubulointersticial	1	100,00	14,29
	Síntomas vesicales y uretrales	Retención urinaria	1	100,00	14,29
Repro	Menstruación y sangrado uterino NCOC	Metrorragia	1	50,00	16,67
		Trastorno menstrual	1	50,00	16,67
	Signos y síntomas del tracto reproductor NCOC	Prurito genital	1	100,00	16,67
	Trastornos testiculares y del epidídimo NCOC	Dolor testicular	1	100,00	16,67
	Trastornos vulvovaginales NCOC	Hemorragia vaginal	2	100,00	33,33
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	17	94,44	47,22
		Depresión respiratoria	1	5,56	2,78
	Broncoespasmo y obstrucción	Broncoespasmo	2	50,00	5,56

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.104: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Asma	1	25,00	2,78
		Sibilancia	1	25,00	2,78
	Enfermedades asociadas al intercambio gaseoso anormal	Asfixia	2	66,67	5,56
		Hipoxia	1	33,33	2,78
	Espasmo, edema y obstrucción de la laringe	Edema laríngeo	1	100,00	2,78
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	Disfonía	1	25,00	2,78
		Dolor orofaríngeo	1	25,00	2,78
		Estornudos	1	25,00	2,78
		Molestia orofaríngea	1	25,00	2,78
	Tos y síntomas asociados	Tos	2	100,00	5,56
	Trastornos de la cavidad nasal NCOC	Epistaxis	2	100,00	5,56
	Trastornos faríngeos (excl infecciones y neoplasias)	Edema faríngeo	2	100,00	5,56
Skin	Alopecias	Alopecia	1	50,00	0,52
		Alopecia androgénica	1	50,00	0,52
	Angioedemas	Angioedema	6	100,00	3,09
	Dermatitis adscrita a un agente específico	Erupción cutánea tóxica	1	100,00	0,52
	Dermatitis y eczema	Dermatitis	2	50,00	1,03
		Dermatitis alérgica	1	25,00	0,52
		Dermatitis de contacto	1	25,00	0,52
	Enfermedades ampollosas	Dermatitis bullosa	3	42,86	1,55
		Ampolla	2	28,57	1,03
		Eritema multiforme	2	28,57	1,03
	Enfermedades dérmicas y epidérmicas NCOC	Lesión de la piel	1	33,33	0,52
		Piel seca	1	33,33	0,52
		Pápula	1	33,33	0,52
		Reacción de fotosensibilidad	6	100,00	3,09
	Eritemas	Erupción eritematosa	18	66,67	9,28
		Eritema	9	33,33	4,64
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	Erupción	19	65,52	9,79
		Erupción maculopapular	6	20,69	3,09
		Erupción generalizada	3	10,34	1,55
		Erupción vesicular	1	3,45	0,52

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.104: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Prurito NCOC	Prurito	46	90,20	23,71
		Prurito generalizado	3	5,88	1,55
		Erupción prurítica	2	3,92	1,03
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Purpura	2	100,00	1,03
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	Hiperhidrosis	5	100,00	2,58
	Urticarias	Urticaria	50	100,00	25,77
	Vasculitis cutáneas	Vasculitis leucocitoclástica	1	100,00	0,52
Vasc	Colapso circulatorio y shock	Shock	1	100,00	7,69
	Hemorragia NCOC	Hematoma	1	50,00	7,69
		Hemorragia	1	50,00	7,69
	Síndromes vasculíticos NCOC	Vasculitides	1	100,00	7,69
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	Hipertensión	1	100,00	7,69
	Trastornos vasculares de localización inespecífica NCOC	Hiperemia	1	100,00	7,69
	Trastornos vasculares hipotensivos	Hipotensión	3	100,00	23,08
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Rubefacción	4	100,00	30,77

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.55 se puede observar la relación entre los fármacos y las reacciones de los fármacos del grupo estudiado que se notificaron en más de 2 ocasiones.

#### 4.8.5. Análisis de las relaciones fármaco-reacción

Teniendo en cuenta las reacciones de BOT, se puede obtener el grafo mostrado en la figura 4.56 que relaciona los diferentes fármacos con sus reacciones.

A partir del gráfico anterior, y teniendo en cuenta la distribución de los fármacos en el grafo, se puede calcular la distancia que hay entre los medicamentos. En la tabla 4.105 se muestran los 10 medicamentos con menor distancia entre ellos y el porcentaje con respecto a la distancia máxima entre ellos.

En la figura 4.57 se muestran la relación entre los fármacos del grupo y las reacciones notificadas en FEDRA.

Tabla 4.103: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	194
Trastornos gastrointestinales	Gastr	134
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	66
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	46
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	36
Trastornos oculares	Eye	17
Trastornos psiquiátricos	Psych	14
Trastornos hepatobiliares	Hepat	13
Trastornos vasculares	Vasc	13
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Blood	8
Trastornos cardiacos	Card	8
Trastornos renales y urinarios	Renal	7
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Repro	6
Trastornos del sistema inmunológico	Immun	5
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	4
Exploraciones complementarias	Inv	4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	3
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Inj&P	2

Tabla 4.105: 10 fármacos más próximos según BOT

	Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
162	Aceclofenaco (D)	Piketoprofeno (D)	5.96	4.10
163	Piroxicam (D)	Indometacina (D)	5.89	4.04
164	Ketoprofeno (D)	Indometacina (D)	5.87	4.03
165	Ibuprofeno (D)	Dexketoprofeno (D)	5.79	3.98
166	Dexketoprofeno (D)	Piketoprofeno (D)	5.56	3.82
167	Aceclofenaco	Ibuprofeno	4.72	3.24
168	Aceclofenaco	Dexibuprofeno	4.54	3.12
169	Ibuprofeno	Dexibuprofeno	4.24	2.91
170	Diclofenaco	Ketorolaco	1.47	1.01
171	Ketoprofeno	Dexketoprofeno	1.27	0.87

D: Tópico

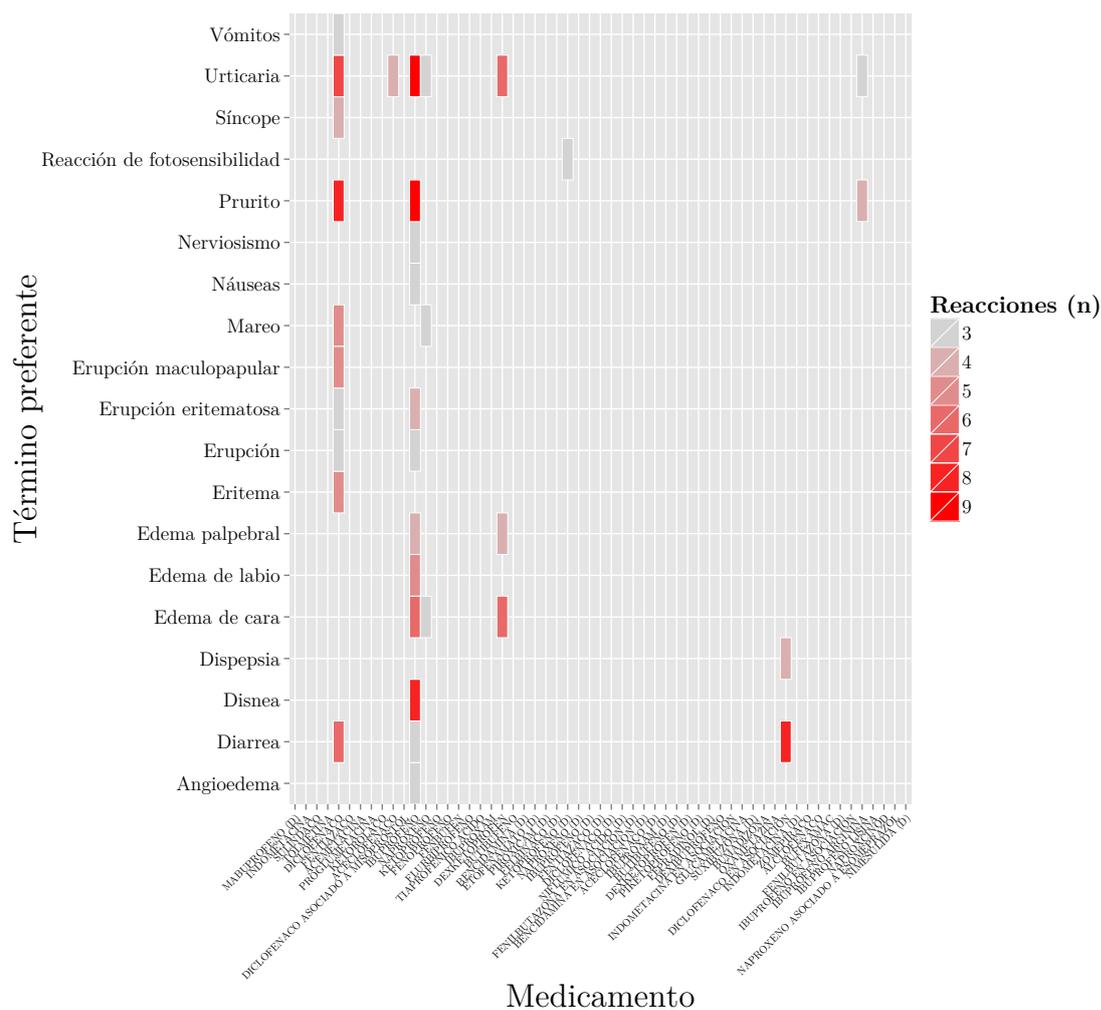


Figura 4.55: Reacciones notificadas en más de 2 ocasiones por los fármacos estudiados. Ver ampliación en desplegable

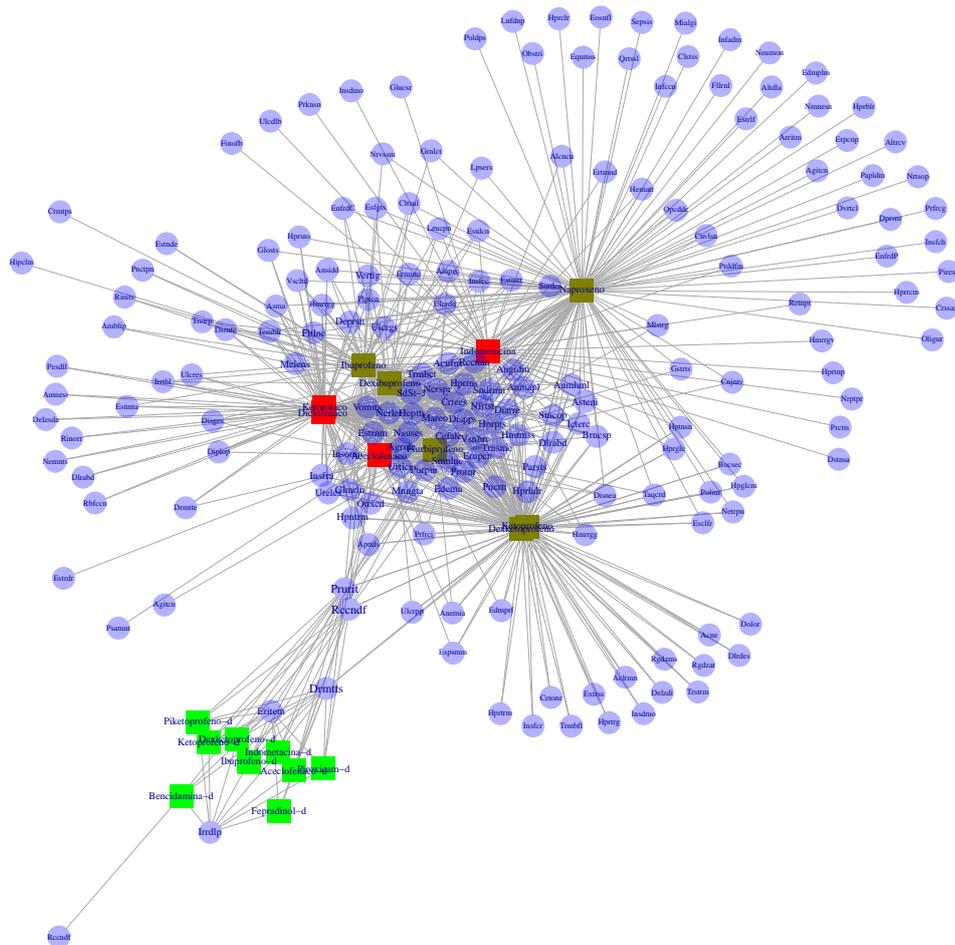


Figura 4.56: Grafo de la relación entre fármacos y reacciones presentes en BOT. (ver abreviaturas en la página 355 y ampliación en desplegable de la página siguiente)

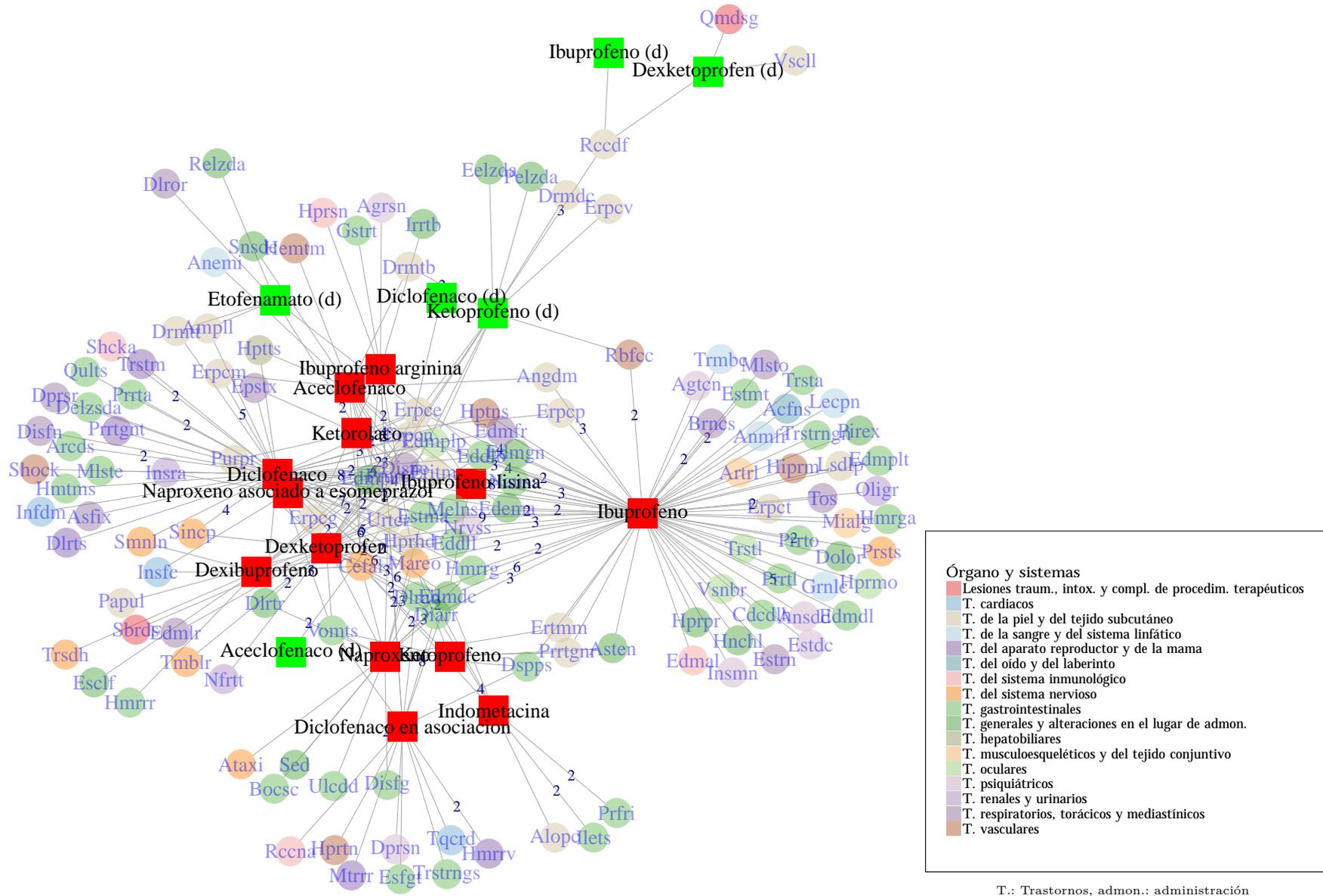


Figura 4.57: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA

La simplificación del grafo se puede observar en la figura 4.58.

En la tabla 4.106 se muestran las distancias calculadas más cortas según los datos de FEDRA.

Tabla 4.106: 10 fármacos más próximos según FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Indometacina	Diclofenaco en asociación	19,32	10,10
Ketorolaco	Ibuprofeno arginina	18,13	9,48
Indometacina	Ketoprofeno	17,44	9,12
Dexketoprofen	Naproxeno asociado a esomeprazol	17,14	8,96
Dexibuprofeno	Dexketoprofen	15,77	8,24
Naproxeno	Ketoprofeno	13,37	6,99
Ketorolaco	Aceclofenaco	12,59	6,58
Ketoprofeno (D)	Diclofenaco (D)	11,42	5,97
Aceclofenaco	Ibuprofeno arginina	8,09	4,23
Diclofenaco	Naproxeno asociado a esomeprazol	5,64	2,95

#### 4.8.6. Relación entre pesos calculados

Los pesos calculados para BOT y FEDRA se pueden observar en las tablas 4.107 y 4.108.



Tabla 4.107: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
INDOMETACINA	INDOMETACINA	0,1257	100,00
	FLURBIPROFENO	0,0312	24,80
	ACECLOFENACO	0,0295	23,45
	DEXIBUPROFENO	0,0288	22,92
DICLOFENACO	DICLOFENACO	0,0595	100,00
	KETOROLACO	0,0595	100,00
	ACECLOFENACO	0,0307	51,57
	FLURBIPROFENO	0,0276	46,36
KETOROLACO	DICLOFENACO	0,0595	100,00
	KETOROLACO	0,0595	100,00
	ACECLOFENACO	0,0307	51,57
	FLURBIPROFENO	0,0276	46,36
ACECLOFENACO	ACECLOFENACO	0,0587	100,00
	FLURBIPROFENO	0,0252	42,95
	DICLOFENACO	0,0228	38,81
	KETOROLACO	0,0228	38,81
IBUPROFENO	IBUPROFENO	0,0737	100,00
	DEXIBUPROFENO	0,0504	68,41
	FLURBIPROFENO	0,0320	43,45
	ACECLOFENACO	0,0288	39,03
NAPROXENO	NAPROXENO	0,1340	100,00
	IBUPROFENO	0,0376	28,07
	INDOMETACINA	0,0364	27,15
	DEXIBUPROFENO	0,0351	26,23
KETOPROFENO	KETOPROFENO	0,0693	100,00
	DEXKETOPROFENO	0,0693	100,00
	DEXIBUPROFENO	0,0277	39,94
	FLURBIPROFENO	0,0261	37,72
FLURBIPROFENO	FLURBIPROFENO	0,0421	100,00
	ACECLOFENACO	0,0267	63,36
	IBUPROFENO	0,0241	57,35
	DEXIBUPROFENO	0,0220	52,18
DEXIBUPROFENO	DEXIBUPROFENO	0,0600	100,00
	IBUPROFENO	0,0491	81,80
	FLURBIPROFENO	0,0284	47,27
	INDOMETACINA	0,0250	41,60

D: Tópico

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.107: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje	
DEXKETOPROFEN	KETOPROFENO	0,0693	100,00	
	DEXKETOPROFEN	0,0693	100,00	
	DEXIBUPROFENO	0,0277	39,94	
	FLURBIPROFENO	0,0261	37,72	
BENCIDAMINA (D)	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00	
	BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64	
	PIROXICAM (D)	0,0425	84,64	
	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64	
	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64	
	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64	
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64	
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64	
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64	
	PIROXICAM (D)	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
		BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
PIROXICAM (D)		0,0425	84,64	
KETOPROFENO (D)		0,0425	84,64	
IBUPROFENO (D)		0,0425	84,64	
INDOMETACINA (D)		0,0425	84,64	
ACECLOFENACO (D)		0,0425	84,64	
DEXKETOPROFEN (D)		0,0425	84,64	
PIKETOPROFENO (D)		0,0425	84,64	
KETOPROFENO (D)		FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
		BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
	PIROXICAM (D)	0,0425	84,64	
	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64	
	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64	
	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64	
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64	
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64	
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64	
	IBUPROFENO (D)	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
		BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
PIROXICAM (D)		0,0425	84,64	

D: Tópico

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.107: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
INDOMETACINA (D)	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64
	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
	BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
	PIROXICAM (D)	0,0425	84,64
	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
ACECLOFENACO (D)	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64
	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
	BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
	PIROXICAM (D)	0,0425	84,64
	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64
DEXKETOPROFEN (D)	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
	BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
	PIROXICAM (D)	0,0425	84,64
	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64
	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64

D: Tópico

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.107: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
PIKETOPROFENO (D)	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
	BENCIDAMINA (D)	0,0425	84,64
	PIROXICAM (D)	0,0425	84,64
	KETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
	IBUPROFENO (D)	0,0425	84,64
	INDOMETACINA (D)	0,0425	84,64
	ACECLOFENACO (D)	0,0425	84,64
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0425	84,64
	PIKETOPROFENO (D)	0,0425	84,64
FEPRADINOL (D)	FEPRADINOL (D)	0,0502	100,00
	BENCIDAMINA (D)	0,0401	80,00
	PIROXICAM (D)	0,0401	80,00
	KETOPROFENO (D)	0,0401	80,00
	IBUPROFENO (D)	0,0401	80,00
	INDOMETACINA (D)	0,0401	80,00
	ACECLOFENACO (D)	0,0401	80,00
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0401	80,00
	PIKETOPROFENO (D)	0,0401	80,00

D: Tópico

Tabla 4.108: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
INDOMETACINA	INDOMETACINA	0,3004	100,00
	KETOPROFENO	0,0032	1,07
	IBUPROFENO LISINA	0,0018	0,60
	NAPROXENO	0,0016	0,54
DICLOFENACO	DICLOFENACO	0,1549	100,00
	ETOFENAMATO (D)	0,0315	20,33
	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0206	13,29
	DEXKETOPROFEN	0,0170	10,95
KETOROLACO	KETOROLACO	0,0382	100,00
	DEXKETOPROFEN	0,0031	8,03

D: tópico

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.108: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0026	6,77
	IBUPROFENO LISINA	0,0023	6,11
	ETOFENAMATO (D)	0,0023	6,11
ACECLOFENACO	ACECLOFENACO	0,0354	100,00
	KETOPROFENO (D)	0,0093	26,11
	DICLOFENACO (D)	0,0076	21,39
	ACECLOFENACO (D)	0,0071	20,02
DICLOFENACO EN ASO- CIACION	DICLOFENACO EN ASO- CIACION	0,1245	100,00
	ACECLOFENACO (D)	0,0071	5,70
	NAPROXENO	0,0031	2,52
	IBUPROFENO LISINA	0,0027	2,17
IBUPROFENO	IBUPROFENO	0,2018	100,00
	KETOROLACO	0,0217	10,74
	NAPROXENO	0,0180	8,90
	DICLOFENACO	0,0165	8,16
NAPROXENO	NAPROXENO	0,0969	100,00
	ACECLOFENACO (D)	0,0071	7,32
	IBUPROFENO ARGININA	0,0066	6,80
	DICLOFENACO	0,0052	5,34
KETOPROFENO	KETOPROFENO	0,0096	100,00
	INDOMETACINA	0,0018	19,16
	DEXIBUPROFENO	0,0011	11,18
	NAPROXENO	0,0011	11,09
DEXIBUPROFENO	DEXIBUPROFENO	0,0387	100,00
	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0160	41,40
	DICLOFENACO (D)	0,0076	19,56
	ACECLOFENACO (D)	0,0071	18,31
DEXKETOPROFEN	DEXKETOPROFEN	0,0648	100,00
	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0117	17,99
	KETOROLACO	0,0109	16,90
	IBUPROFENO LISINA	0,0108	16,62

D: tópico

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.108: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0325	100,00
	DEXIBUPROFENO	0,0094	28,79
	ACECLOFENACO (D)	0,0071	21,83
	KETOPROFENO (D)	0,0044	13,47
IBUPROFENO ARGININA	IBUPROFENO ARGININA	0,0467	100,00
	ACECLOFENACO (D)	0,0071	15,17
	IBUPROFENO LISINA	0,0063	13,44
	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0041	8,84
IBUPROFENO LISINA	IBUPROFENO LISINA	0,0161	100,00
	DICLOFENACO (D)	0,0076	46,94
	IBUPROFENO ARGININA	0,0038	23,36
	DEXKETOPROFEN	0,0026	16,00
ETOFENAMATO (D)	ETOFENAMATO (D)	0,1148	100,00
	DICLOFENACO	0,0039	3,36
	IBUPROFENO LISINA	0,0023	2,03
	KETOROLACO	0,0020	1,74
KETOPROFENO (D)	KETOPROFENO (D)	0,1122	100,00
	IBUPROFENO (D)	0,0435	38,74
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0145	12,91
	DICLOFENACO (D)	0,0076	6,75
IBUPROFENO (D)	IBUPROFENO (D)	0,0435	100,00
	DEXKETOPROFEN (D)	0,0145	33,33
	KETOPROFENO (D)	0,0036	8,33
DICLOFENACO (D)	DICLOFENACO (D)	0,0076	100,00
	IBUPROFENO LISINA	0,0013	16,67
	DEXIBUPROFENO	0,0006	8,33
	KETOPROFENO (D)	0,0006	8,33
ACECLOFENACO (D)	ACECLOFENACO (D)	0,0071	100,00
	NAPROXENO ASOCIADO A ESOMEPRAZOL	0,0010	14,29
	IBUPROFENO ARGININA	0,0007	10,00
	DEXIBUPROFENO	0,0006	8,33
	KETOPROFENO (D)	0,0006	8,33

D: tópico

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.108: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
DEXKETOPROFEN (D)	DEXKETOPROFEN (D)	0,2367	100,00
	IBUPROFENO (D)	0,0435	18,37
	KETOPROFENO (D)	0,0036	1,53

D: tópico

En las tablas 4.109 y 4.110 se puede ver las independencias calculadas para los fármacos del grupo según los datos de BOT y FEDRA.

Tabla 4.109: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de Independencia
M01AE03	KETOPROFENO	8,63
M01AE17	DEXKETOPROFEN	8,63
M02AA96	DEXKETOPROFEN (D)	8,63
M01AE09	FLURBIPROFENO	7,89
M01AB05	DICLOFENACO	6,63
M01AB15	KETOROLACO	6,63
M01AE14	DEXIBUPROFENO	6,18
M01AE01	IBUPROFENO	4,35
M01AB16	ACECLOFENACO	3,74
M01AE02	NAPROXENO	3,11
M02AA07	PIROXICAM (D)	2,70
M02AA97	PIKETOPROFENO (D)	2,55
M01AB01	INDOMETACINA	2,21
M02AA99	FEPRADINOL (D)	1,68

D: tópico

En las figuras 4.59 y 4.60 se observan respectivamente las relaciones de mayor peso entre fármacos del grupo según BOT.

En la figura 4.61 se observan las relaciones de mayor peso entre fármacos del grupo según FEDRA.

En la figura 4.62 se muestran las figuras de las relaciones de menor peso del grupo M01AB-M01AE-M02AA según FEDRA.

#### 4.8.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

La tabla 4.111 muestra las reacciones que aparecen en BOT, FEDRA o en ambos.

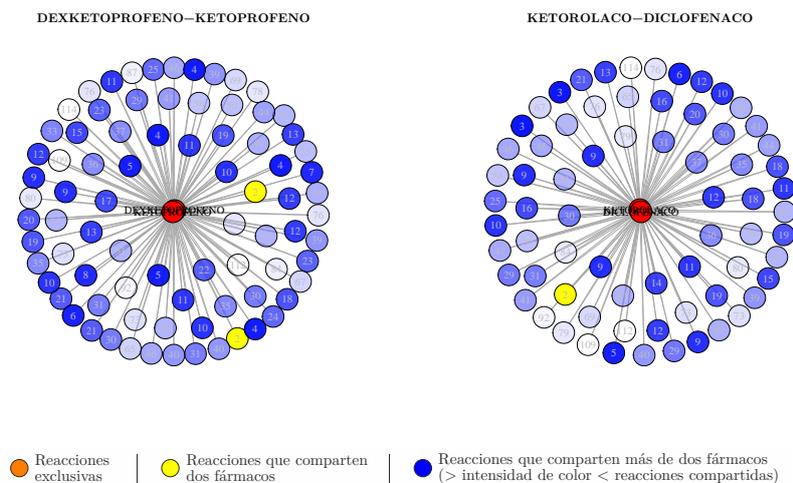


Figura 4.59: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

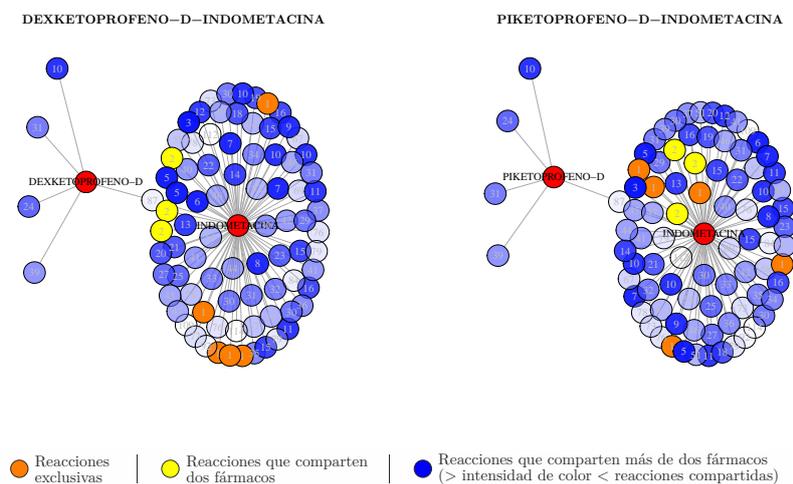


Figura 4.60: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

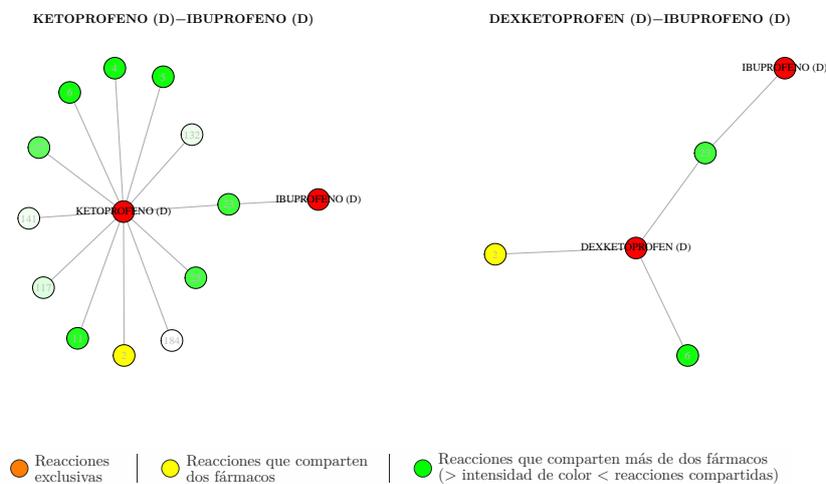


Figura 4.61: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.110: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
M01AB16	ACECLOFENACO	26,57
M01AE17	DEXKETOPROFEN	17,37
M02AA25	ACECLOFENACO (D)	16,06
M01AE14	DEXIBUPROFENO	14,24
M01AE93	IBUPROFENO LISINA	13,74
M01AE52	NAPROXENO ASOCIADO A ESO-MEPAZOL	13,62
M01AE03	KETOPROFENO	12,52
M01AE92	IBUPROFENO ARGININA	11,12
M02AA15	DICLOFENACO (D)	10,21
M01AB05	DICLOFENACO	6,50
M01AE01	IBUPROFENO	6,30
M02AA10	KETOPROFENO (D)	5,63
M02AA96	DEXKETOPROFEN (D)	5,59
M01AB15	KETOROLACO	4,61
M01AB55	DICLOFENACO EN ASOCIACION	4,26
M02AA13	IBUPROFENO (D)	3,48
M02AA06	ETOFENAMATO (D)	3,32
M01AE02	NAPROXENO	3,18
M01AB01	INDOMETACINA	1,02

D: tópico

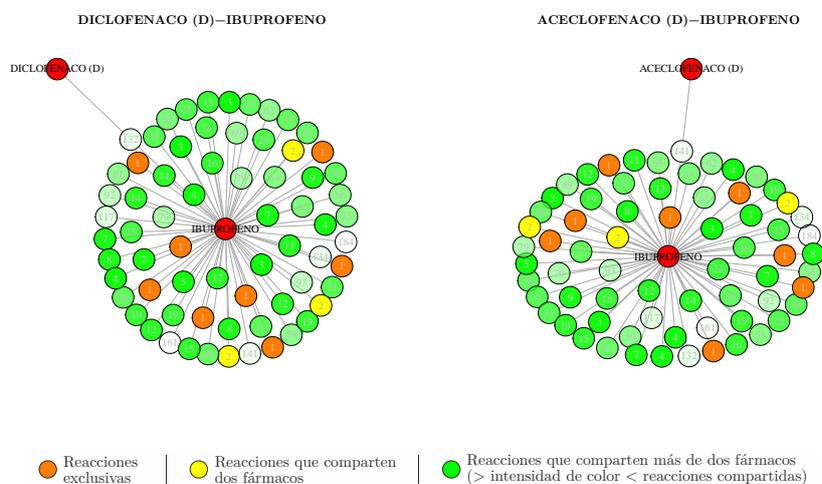


Figura 4.62: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.111: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Inj&P			Quemaduras de segundo grado Sobredosificación
Card	Infarto agudo de miocardio Arritmia Extrasístoles Palpitaciones	Insuficiencia cardiaca Taquicardia	Infarto de miocardio
Skin	Acné Dermatitis exfoliativa Equimosis Eritema nudoso Irritación de la piel Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica Queratosis liquenoide	Alopecia Angioedema Dermatitis Eritema Eritema multiforme Hiperhidrosis Reacción de fotosensibilidad Prurito Purpura Erupción Urticaria	Ampolla Dermatitis bullosa Dermatitis de contacto Vasculitis leucocitoclástica Pápula Erupción eritematosa Erupción generalizada Erupción maculopapular Erupción prurítica Erupción vesicular Lesión de la piel Prurito generalizado Erupción cutánea toxica
Blood	Agranulocitosis Anemia aplásica Eosinofilia Anemia hemolítica Linfadenopatía Neutropenia Pancitopenia Insuficiencia de médula ósea	Anemia Granulocitopenia Leucopenia Trombocitopenia	Anemia ferropénica
Repro	Esterilidad femenina	Trastorno menstrual Hemorragia vaginal	Metrorragia Prurito genital Dolor testicular
Immun	Reacción anafiláctica	Hipersensibilidad	Shock anafiláctico Reacción anafilactoide Edema alérgico
Nerv	Amnesia Convulsión Alteración de la atención Disgeusia Neuropatía periférica	Mareo Cefalea Parestesia Somnolencia Síncope	Ataxia Trastorno del habla

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.111: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Neuritis óptica	Temblor	
	Parkinsonismo		
	Enfermedad de Parkinson		
Gastr	Distensión abdominal	Dolor abdominal	Trastorno anorrectal
	Colitis ulcerosa	Dolor en la zona superior del abdomen	Queilitis
	Estreñimiento	Estomatitis aftosa	Disfagia
	Enfermedad de Crohn	Diarrea	Cambio de color de las heces
	Flatulencia	Boca seca	Trastorno gastrointestinal
	Úlcera gástrica	Úlcera de duodeno	Trastorno gingival
	Perforación gastrointestinal	Dispepsia	Ileítis
	Glositis	Gastritis	Edema de labio
	Hiperclorhidria	Hemorragia gastrointestinal	Edema de la boca
	Obstrucción intestinal	Hematemesis	Hemorragia rectal
	Ulceración de la boca	Perforación intestinal	Arcadas
	Estenosis de esófago	Melenas	Edema de la lengua
	Úlcera esofágica	Náuseas	Hemorragia gastrointestinal alta
	Pancreatitis	Esofagitis	Prurito oral
	Úlcera péptica	Estomatitis	Malestar epigástrico
	Proctitis	Vómitos	Edema palatino
			Prurito anal
			Prurito lingual
Genrl	Hipertermia maligna	Astenia	Eritema en la zona de aplicación
	Dolor en la zona de inyección	Escalofrío	Prurito en la zona de aplicación
	Malestar general	Irritabilidad	Reacción en la zona de aplicación
		Edema	Dolor torácico
		Edema periférico	Edema de cara
		Dolor	Sensación de calor
		Pirexia	Edema generalizado
			Hiperpirexia
			Hinchazón local
			Sed
Musc	Dolor de espalda	Mialgia	Artralgia
	Rigidez articular		
	Rigidez muscular		
	Espasmos musculares		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.111: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Pérdida de fuerza muscular Lupus eritematoso sistémico		
Eye	Ambliopía Cromatopsia Conjuntivitis Opacidad corneal Diplopía Papiledema Fotofobia Retinopatía Alteración visual	Visión borrosa	Edema palpebral Hiperemia ocular Trastorno lagrimal
Psych	Desorientación Alucinación Pesadilla Trastorno psicótico	Agitación Ansiedad Estado confusional Depresión Insomnio Nerviosismo	Agresión
Resp	Asma Neumonía eosinofílica Neumonitis Hipertensión pulmonar Edema pulmonar Insuficiencia respiratoria Rinorrea Estridor Crisis asmática	Broncoespasmo Disnea Depresión respiratoria	Asfixia Tos Disfonía Epistaxis Edema laríngeo Edema faríngeo Estornudos Molestia orofaríngea Dolor orofaríngeo
Vasc	Tromboflebitis Vasculitides Acaloramamiento	Rubefacción Hipertensión Hipotensión	Hematoma Hiperemia Shock
Inv	Creatinina elevada en sangre Urea elevada en sangre Peso aumentado Transaminasas elevadas		
Infec	Diverticulitis Infección Meningitis aséptica Neumonía Erupción pustular Rinitis		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.111: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Sepsis		
Metab	Hiperglucemia		
	Hiperpotasemia		
	Hipertrigliceridemia		
	Hiperuricemia		
	Hipoglucemia		
	Hipocaliemia		
	Hiponatremia		
	Polidipsia		
	Apetito disminuido		
Ear	Sordera	Acúfenos	
	Ototoxicidad		
	Vértigo		
Hepat	Colestasis	Hepatitis	
	Insuficiencia hepática		
	Hiperbilirrubinemia		
	Ictericia		
Renal	Glomerulonefritis	Oliguria	
	Glucosuria	Insuficiencia renal aguda	
	Hematuria	Nefritis tubulointersticial	
	Cetonuria		
	Síndrome nefrótico		
	Poliuria		
	Proteinuria		
	Fallo renal		
	Necrosis papilar renal		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Los índices de similitud entre las diferentes bases de datos se puede ver en la tabla 4.112.

Tabla 4.112: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes	$PS_{BOT}$	$PS_{FEDRA}$
INDOMETACINA	82	7	5	0,06	0,71
DICLOFENACO	71	49	19	0,27	0,39
KETOROLACO	71	7	2	0,03	0,29
ACECLOFENACO	53	15	6	0,11	0,40
IBUPROFENO	73	68	25	0,34	0,37
NAPROXENO	123	19	11	0,09	0,58
KETOPROFENO	81	4	4	0,05	1,00
FLURBIPROFENO	55	0	0	0,00	
DEXIBUPROFENO	71	12	8	0,11	0,67
DEXKETOPROFEN	81	25	12	0,15	0,48
BENCIDAMINA (D)	5	0	0	0,00	
PIROXICAM (D)	5	0	0	0,00	
KETOPROFENO (D)	5	12	2	0,40	0,17
IBUPROFENO (D)	5	1	1	0,20	1,00
INDOMETACINA (D)	5	0	0	0,00	
ACECLOFENACO (D)	5	1	0	0,00	0,00
DEXKETOPROFEN (D)	5	3	1	0,20	0,33
PIKETOPROFENO (D)	5	0	0	0,00	
FEPRADINOL (D)	4	0	0	0,00	

$PS_{BOT}$ : proporción de similitud de BOT,  $PS_{FEDRA}$ : proporción de similitud de FEDRA, D: tópico

## 4.9. Estudio de los analgésicos más recetados (N02AX-N02BB-N02BE)

### 4.9.1. Análisis de los principios activos

Este subgrupo terapéutico consta de 13 principios activos. El primer medicamento del grupo que fue autorizado fue el paracetamol en el año 1928. En la tabla 4.114 se puede ver un resumen del número de especialidades y genéricos que hay. Los niveles ATC de los diferentes subgrupos se pueden observar en la tabla 4.113.

Tabla 4.113: Niveles ATC del grupo N02AX-N02BB-N02BE

Nivel	Descripción
N	Sistema nervioso
N02	Analgésicos
N02AX	Otros analgésicos opiáceos
N02BB	Pirazolonas (Analgésicos)
N02BE	Anilinas (Analgésicos)

Tabla 4.114: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC	GC	EC
N02AX01	TILIDINA	09/1973	0		0	1
N02AX02	TRAMADOL	06/1992	71(66)	1	101	90
N02AX05	MEPTAZINOL		0			
N02AX06	TAPENTADOL		1(1)	0	0	12
N02AX52	TRAMADOL EN ASOCIACION	03/2004	72(66)	1	35	7
N02BB02	METAMIZOL SODICO	02/1967	0		0	14
N02BB04	PROPIFENAZONA	01/1971	0		0	10
N02BB51	FENAZONA EN ASOC. EXCL. PSICOLEPTICOS	02/1994	0		0	1
N02BB54	PROPIFENAZONA EN ASOC. EXCLUIDO PSICOLEPTICOS	04/1952	3(3)	0	0	13
N02BB91	METAMIZOL MAGNESICO	02/1967	51(48)	1	29	46
N02BE01	PARACETAMOL	05/1955	44(42)	2	157	154
N02BE05	PROPACETAMOL	02/1997	0		0	3
N02BE51	PARACETAMOL EN ASOCIACIÓN EXCL. PSICOLEPTICOS	11/1927	26(21)	1	0	72

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos, E: Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Tabla 4.115: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
ACETILSALICILICO ACIDO	B01AC06	51	1
	B01AC30	3	2
	B01AC91	1	2
	M03BA53	2	2
	N02AA59	1	3
	N02BA01	16	1
	N02BA01	2	2
	N02BA51	3	2
	N02BA51	13	3
	N02BA51	3	4
	N02BA51	1	5
	N02BE51	6	3
	N02BE51	4	4
	ASCORBICO ACIDO	A01AC53	1
A06AD65		2	6
A11AA02		1	6
A11AA03		1	8
A11AA03		1	9
A11AA03		1	13
A11AA03		3	18
A11AA03		3	19
A11AA03		1	20
A11AA03		2	22
A11AA03		1	23
A11BA92		2	8
A11GA01		13	1
A11GB91		1	2
A11JA91		1	8
A11JA91		2	10
A12BA04		2	2
A12BA30		1	3
B05XC92		2	12
B05XC92		1	13
C05CA01		1	1
C05CA51		3	3
C05CA91		1	1
C05CA92		1	3
H02BX93		1	3
N02BA01		2	2
N02BA51		3	3
N02BA51		3	4
N02BA51		1	5
N02BE51		1	2
N02BE51		1	3

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.115: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
BENFOTIAMINA	N02BE51	2	5
	N02BE51	1	6
	N06BX64	1	8
	A11DA03	1	1
	A11DB91	1	3
BROMFENIRAMINA	N02BE51	1	5
	N02BE51	2	3
BUCLIZINA	N02BE51	1	4
CAFEINA	A03DB91	2	3
	A11EX91	2	6
CLORFENAMINA	C01DA52	3	2
	N02BA51	6	3
	N02BA51	1	4
	N02BA51	1	5
	N02BB51	1	5
	N02BB54	5	2
	N02BB54	4	3
	N02BB54	1	4
	N02BE51	18	3
	N02BE51	4	4
	N02BE51	2	5
	N02BE51	1	6
	N02CA51	1	3
	N02CA52	1	2
	N02CA52	3	3
	N06BC01	3	1
	R06AA52	2	2
	R06AA52	2	3
	H02BX93	1	2
	H02BX93	1	3
	N02BA51	4	3
	N02BA51	3	4
	N02BA51	1	5
N02BE51	12	3	
N02BE51	3	4	
N02BE51	2	5	
N02BE51	1	6	
R01AB91	1	2	
R01AC51	1	2	
R01AD53	1	4	
R01BA52	1	2	
R01BA53	2	3	
R05DA54	1	3	
S01BZ91	1	2	

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.115: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	S01GX51	1	2
	S01GX91	1	1
CLORMEZANONA	N02BE51	3	2
CODEINA	N02AA59	23	2
	N02AA59	1	3
	N02BA51	6	3
	N02BB54	4	3
	N02BE51	15	2
	N02BE51	5	3
	N02BE51	2	4
	N02BE51	1	5
	R05DA04	29	1
	R05DA54	1	3
	R05FA91	2	4
DEXTROMETORFANO	N02BE51	3	3
	N02BE51	1	4
	N02BE51	2	5
	R05CB10	1	4
	R05DA09	9	1
	R05DA59	7	2
	R05DA59	3	3
DIMENHIDRINATO	N02BE51	1	3
	R06AA02	17	1
	R06AA52	4	2
	R06AA52	2	3
DOCUSATO	A06AA02	1	1
	N02BE51	1	4
EFEDRINA	C01CA26	3	1
	C05AD53	3	2
	N02BB54	1	4
	R03CA02	1	1
	R05CZ93	1	2
	R05FA01	2	4
ETENZAMIDA	N02BE51	1	3
ETILMORFINA	N02BB54	1	4
FENAZONA	B02BC30	3	4
	N02BA51	1	3
	N02BB51	1	5
	S02DA30	1	2
	S02DC91	1	2
FENILEFRINA	C01CA06	1	1
	N02BA51	3	3
	N02BA51	2	4
	N02BA51	1	5

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.115: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	N02BE51	2	2
	N02BE51	4	3
	N02BE51	1	5
	N02BE51	1	6
	R01AA04	4	1
	R01AD52	1	7
	R01AD91	2	4
	R01BA53	2	3
	R03AK02	2	2
	S01AA30	1	3
	S01BB91	1	2
	S01EB51	2	2
	S01FA51	1	3
	S01FB01	7	1
	S01FB51	1	2
	S01GA05	2	1
GELSEMIUM SEMPERVIRENS	N02BE51	1	4
HIDROXIZINA	N02BB54	3	3
	N05BB01	5	1
METAMIZOL	A03DA92	2	2
	A03DB04	13	2
	A03DC92	2	2
	N02BB02	14	1
	N02BB91	73	1
PARACETAMOL	M03BA52	4	2
	M03BA53	2	2
	M03BX55	1	2
	N02AA59	20	2
	N02AA59	2	3
	N02AX52	42	2
	N02BB54	3	3
	N02BE01	311	1
	N02BE51	28	2
	N02BE51	34	3
	N02BE51	6	4
	N02BE51	3	5
	N02BE51	1	6
	N02CA52	2	3
	R05DA59	1	3
PIRIDOXINA	A04AD97	1	2
	A05CA91	1	17
	A11AA03	1	8
	A11AA03	1	9
	A11AA03	1	13

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.115: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
	A11AA03	3	18
	A11AA03	3	19
	A11AA03	1	20
	A11AA03	2	22
	A11AA03	1	23
	A11BA92	2	8
	A11DB91	12	3
	A11DB91	1	9
	A11HA02	1	1
	A11JA91	1	3
	A11JA91	1	7
	A11JA91	2	10
	A15ZZ91	2	6
	A15ZZ91	2	9
	A15ZZ91	1	10
	B05XC91	1	9
	B05XC92	2	12
	B05XC92	1	13
	J04AC51	4	2
	J04AC94	1	2
	J04AM03	2	3
	M01BX91	2	4
	N02BA51	1	4
	N02BB51	1	5
	N03AB52	1	4
	N05AL51	1	2
	N05BA51	12	2
	N05BA52	1	2
	N05BA55	3	3
	N06BX53	3	2
	N06BX95	1	4
	N06BX95	1	6
	R06AA52	2	3
	R06AA59	1	2
PROPACETAMOL	N02BE05	3	1
PROPIFENAZONA	A03DA91	1	2
	A03DB91	2	3
	A03DB92	8	4
	M03BA52	2	2
	N02AA59	2	2
	N02BB04	10	1
	N02BB51	1	5
	N02BB54	5	2
	N02BB54	7	3

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.115: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias	
PSEUDOEFEDRINA	N02BB54	1	4	
	N02BE51	4	2	
	N02BE51	9	3	
	N02BE51	1	5	
	N02CA51	1	3	
	M01AE51	1	2	
	N02BE51	6	3	
	N02BE51	1	4	
	R01BA02	2	1	
	R01BA52	16	2	
	R05CA10	3	3	
	R05CA53	2	2	
	R05DA54	1	3	
	R05DA59	6	2	
	R05DA59	3	3	
	R06AA58	4	2	
SALICILAMIDA	N02AA59	1	3	
	N02BE51	3	2	
	N02BE51	1	6	
TAPENTADOL	N02AX06	12	1	
TIAMINA	A11AA03	1	9	
	A11AA03	1	13	
	A11AA03	2	19	
	A11DA01	6	1	
	A11DB91	10	3	
	A11DB91	1	9	
	A11JA91	1	7	
	A11JA91	2	10	
	A15ZZ91	2	6	
	B05XC92	1	12	
	B05XC92	1	13	
	M01BX91	1	3	
	M01BX91	2	4	
TILIDINA	N02BA51	1	4	
	N02BB51	1	5	
	N02AX01	1	1	
	TRAMADOL	N02AX02	190	1
		N02AX52	42	2

#### 4.9.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso del subgrupo fueron 262. Todos estos casos fueron notificados por 144 notificadores, con una media de  $1.83 \pm 1.7$  notificaciones por notificador de fármacos de ese

subgrupo.

En la tabla 4.116 se puede observar el resumen de distribución según tipo de notificación.

Tabla 4.116: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	249
	Estudio	13
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	260
	2	2
Formato de notificación	TA	245
	Industria	10
	Revision bibliográfica	9
Origen	Extrahospitalario	223
	Intrahospitalario	39
	Desconocido	1
Profesión	Médico	220
	Farmacéutico	41
	Otro profesional	1
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	240
	Principio activo	28
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	262
	No sospechoso de haber producido la RAM	99

La tabla 4.117 muestra las reacciones que aparecen como significativas con el cálculo del OR, la PRR y la  $\chi^2$ . También se muestra si estas reacciones aparecen en BOT.

Tabla 4.117: Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de las asociación fármaco y reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
<b>TRAMADOL</b>						
	Estado confusional	11	11.39 (5.91-21.95)	10.73 (5.77-19.94)	75,61	Sí
	Mareo	23	4.55 (2.9-7.15)	4.08 (2.76-6.06)	49,19	Sí
	Boca seca	4	5.79 (2.06-16.27)	5.68 (2.07-15.61)	10,21	Sí
	Hiperhidrosis	8	7.26 (3.45-15.29)	6.97 (3.42-14.23)	31,93	Sí
	Náuseas	8	3.36 (1.62-6.94)	3.25 (1.62-6.5)	9,93	Sí
	Arcadas	5	6.09 (2.41-15.4)	5.94 (2.41-14.66)	14,59	Sí
	Vómitos	19	4.43 (2.72-7.23)	4.06 (2.62-6.29)	39,46	Sí
<b>TRAMADOL EN ASOCIACIÓN</b>						
	Mareo	30	6.94 (4.61-10.46)	5.84 (4.16-8.19)	110,35	Sí
	Hiperhidrosis	7	6.72 (3.05-14.81)	6.47 (3.03-13.82)	24,97	Sí
	Náuseas	20	10.62 (6.47-17.43)	9.43 (6.07-14.65)	127,36	Sí
	Arcadas	4	5.12 (1.83-14.29)	5.02 (1.84-13.68)	8,56	Sí
	Somnolencia	5	4.04 (1.62-10.09)	3.95 (1.63-9.59)	7,85	Sí
	Vómitos	20	5.12 (3.16-8.28)	4.61 (3.01-7.05)	51,08	Sí
<b>METAMIZOL MAGNÉSICO</b>						
	Agranulocitosis	4	45.76 (14.59-143.5)	43.55 (14.51-130.73)	96,65	Sí
	Edema de cara	4	3.58 (1.29-9.9)	3.45 (1.31-9.08)	4,67	No
	Prurito	8	2.58 (1.24-5.39)	2.42 (1.25-4.71)	5,47	Sí
	Erupción	6	3.55 (1.53-8.22)	3.36 (1.54-7.32)	7,69	Sí
	Urticaria	10	4.61 (2.36-9.01)	4.16 (2.31-7.51)	20,99	Sí
<b>PARACETAMOL</b>						
	Erupción	5	3.07 (1.23-7.66)	2.93 (1.25-6.9)	4,58	Sí
	Erupción eritematosa	5	3.36 (1.35-8.4)	3.21 (1.36-7.56)	5,54	No
<b>PARACETAMOL EN ASOCIACIÓN EXCL.PSICOLEPTICOS</b>						
	Urticaria	5	4.62 (1.8-11.87)	4.17 (1.82-9.53)	9,22	No
	Vómitos	4	3.87 (1.37-10.94)	3.58 (1.41-9.14)	5,17	No

OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $X^2$ : Chi cuadrado, BOT: Aparece en BOT

187 fueron pacientes mujeres y 72 fueron hombres. En la figura 4.63 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad. 223 fueron notificaciones extrahospitalarias, 39 fueron intrahospitalarias y 1 desconocidas.

La tabla 4.118 es un resumen de los criterios de relevancia del subgrupo.

### 4.9.3. Análisis de los fármacos

Se notificaron 234 fármacos como especialidad farmacéutica, 28 como principio activo.

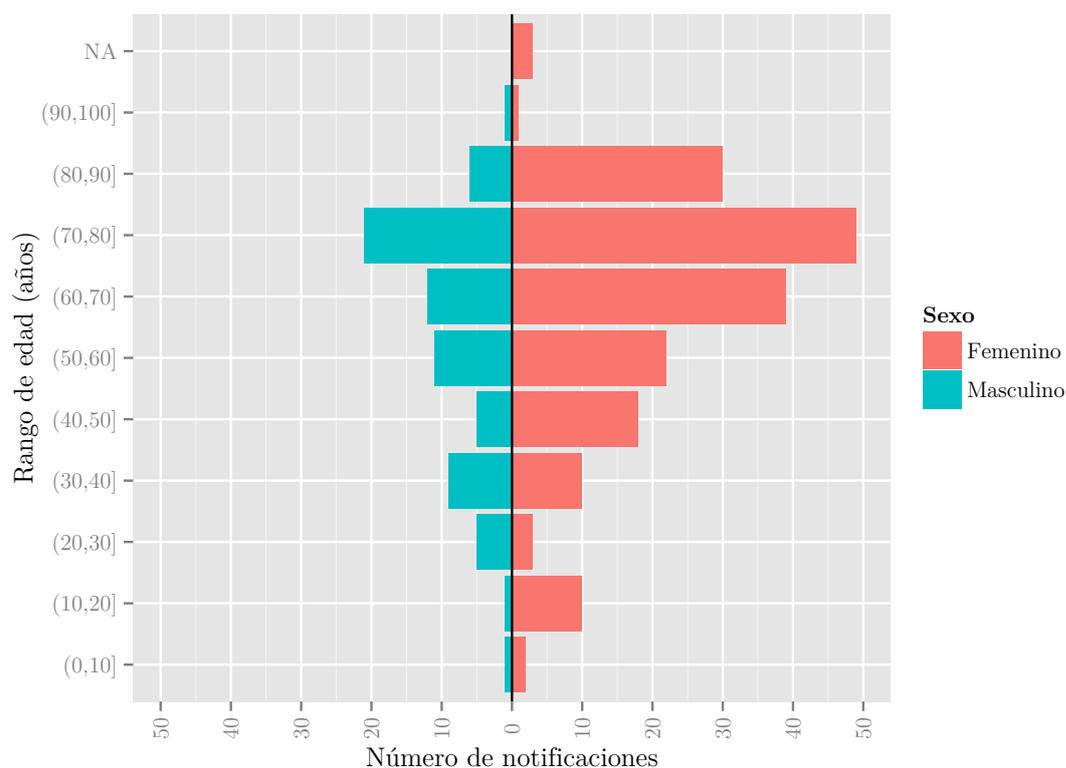


Figura 4.63: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

La tabla 4.119 muestra el número de notificaciones recibidas por el número de fármacos sospechosos que existen en cada notificación.

En la tabla 4.120 se muestran el número de envases recetados por nivel hospitalario y año y el número de notificaciones por 10.000 envases.

#### 4.9.4. Análisis de las reacciones notificadas

Se notificaron 152 reacciones, con una media de 1 reacciones por notificación. Según el SOC, los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo son la afectación más frecuente. En la tabla 4.67 se puede ver la frecuencia de afectación de los SOC para este grupo. En la tabla 4.122 se pueden observar las reacciones por término preferente y órgano.

Tabla 4.118: Notificaciones que cumplen los criterios de relevancia del grupo N02AX-N02BB-N02BE

Principio activo	ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
TRAMADOL	N02AX02	12	16,90	1	1,41	2	2,82	14	19,72	71
TAPENTADOL	N02AX06	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00	1
TRAMADOL EN ASOCIACION	N02AX52	7	9,72	3	4,17	1	1,39	10	13,89	72
PROPIFENAZONA EN ASOC. EXCLUIDO PSICOLEPTICOS	N02BB54	1	33,33	0	0,00	0	0,00	1	33,33	3
METAMIZOL MAGNESICO	N02BB91	18	36,00	0	0,00	1	2,00	19	38,00	50
PARACETAMOL	N02BE01	12	27,27	3	6,82	1	2,27	14	31,82	44
PARACETAMOL EN ASOCIACION EXCL. PSICOLEPTICOS	N02BE51	4	15,38	1	3,85	0	0,00	5	19,23	26

G: graves, D: desconocidas, N: nuevos, R: relevantes, Tot: total

Tabla 4.119: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación

Grupo	nSosp/not	Frecuencia	Total
Solo un fármaco	1	199	199
Más de un fármaco	2	38	
	3	17	
	4	6	
	6	1	
	7	1	63

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

Tabla 4.120: Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año

Año	Not(n)	IH	EH	Total	$\frac{Not}{10\,000\,Env}$
1998	3				
1999	6				
2000	7				
2001	9				
2002	6				
2003	11	71.201	1.029.892	1.101.093	0,10
2004	15	71.746	1.028.422	1.100.168	0,14
2005	18	77.677	1.130.193	1.207.870	0,15
2006	24	80.799	1.133.905	1.214.704	0,20
2007	33	92.102	1.174.304	1.266.406	0,26
2008	25	97.991	1.228.183	1.326.174	0,19
2009	24	94.383	1.294.671	1.389.054	0,17
2010	27	89.092	1.297.229	1.386.321	0,19
2011	16	86.690	1.363.988	1.450.678	0,11
2012	38	81.681	1.308.455	1.390.136	0,27

Not: Notificaciones, IH: Intrahospitalarias, EH: Extrahospitalarias, Env: Envases

Tabla 4.121: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	141
Trastornos gastrointestinales	Gastr	122
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	99
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	45
Trastornos psiquiátricos	Psych	39
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	17
Trastornos vasculares	Vasc	13
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Blood	12
Trastornos oculares	Eye	10
Trastornos renales y urinarios	Renal	9
Trastornos cardiacos	Card	6
Trastornos hepatobiliares	Hepat	5
Trastornos del sistema inmunológico	Immun	4
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	2
Exploraciones complementarias	Inv	1
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Repro	1

Tabla 4.122: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Blood	Depresión medular y anemias hipoplásicas	Insuficiencia de médula ósea	1	50,00	8,33
		Pancitopenia	1	50,00	8,33
	Leucopenias NCOC	Leucopenia	1	100,00	8,33
	Neutropenias	Agranulocitosis	5	71,43	41,67
		Granulocitopenia	2	28,57	16,67
	Trombocitopenias	Púrpura trombocitopénica	1	50,00	8,33
Trombocitopenia		1	50,00	8,33	
Card	Insuficiencia cardiaca NCOC	Insuficiencia cardiaca	1	100,00	16,67
		Síntomas y signos cardiacos NCOC	Palpitaciones	1	100,00
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	3	75,00	50,00
		Extrasístoles	1	25,00	16,67
Ear	Síntomas y signos del oído interno	Vértigo	2	66,67	66,67
		Acúfenos	1	33,33	33,33
Eye	Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	Conjuntivitis	1	100,00	10,00
		Edema palpebral	3	75,00	30,00
	Trastornos de la pupila	Blefaritis	1	25,00	10,00
		Miosis	1	100,00	10,00
	Trastornos visuales NCOC	Alteración visual	3	75,00	30,00
		Visión borrosa	1	25,00	10,00
Gastr	Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	8	100,00	6,56
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	Dolor abdominal	4	57,14	3,28
		Dolor en la zona superior del abdomen	3	42,86	2,46
		Parestesia oral	1	100,00	0,82
	Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca	Edema de la boca	3	50,00	2,46
		Edema de labio	2	33,33	1,64
		Edema palatino	1	16,67	0,82
	Fibrosis y adherencias peritoneales y retroperitoneales	Fibrosis retroperitoneal	1	100,00	0,82
	Flatulencia y distensión abdominal	Distensión abdominal	1	100,00	0,82

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.122: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Gastritis (excl infecciosa)	Gastritis	1	100,00	0,82
	Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	Hematemesis	1	100,00	0,82
	Sequedad oral y alteración de la saliva	Boca seca	4	100,00	3,28
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	Molestia abdominal	2	100,00	1,64
	Síntomatología asociada a náuseas y vómitos	Vómitos	47	54,65	38,52
		Náuseas	29	33,72	23,77
		Arcadas	10	11,63	8,20
	Síntomas y signos de la lengua	Edema de la lengua	1	100,00	0,82
	Trastornos de la lengua	Glositis	1	100,00	0,82
	Trastornos de los tejidos blandos de la boca NCOC	Pápula oral	1	100,00	0,82
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	Estreñimiento	1	100,00	0,82
Genrl		Alteraciones de la marcha	Alteración de la marcha	1	100,00
	Dolor y molestias NCOC	Dolor	2	66,67	4,44
		Dolor torácico	1	33,33	2,22
		Edema NCOC	Edema de cara	11	73,33
		Edema periférico	3	20,00	6,67
		Edema localizado	1	6,67	2,22
	Reacciones en la zona de infusión	Dolor en el lugar de infusión	2	50,00	4,44
		Prurito en el lugar de infusión	2	50,00	4,44
	Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	Respuesta terapéutica inesperada	1	100,00	2,22
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	Sensación de calor	5	62,50	11,11
		Escalofrío	2	25,00	4,44
		Sed	1	12,50	2,22
		Trastornos asténicos	Malestar general	10	76,92
		Astenia	2	15,38	4,44
		Fatiga	1	7,69	2,22
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	1	100,00	20,00
	Colestasis e ictericia	Hepatitis colestática	1	100,00	20,00

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.122: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis	2	66,67	40,00
		Lesión hepática mixta	1	33,33	20,00
Immun	Reacciones anafilácticas	Shock anafiláctico	1	100,00	25,00
	Trastornos alérgicos NCOC	Hipersensibilidad	3	100,00	75,00
Inv	Análisis de monitorización de fármacos	Nivel de fármaco analgésico	1	100,00	100,00
Metab	Desequilibrio iónico del potasio	Hiperpotasemia	1	100,00	50,00
	Trastornos del apetito	Apetito disminuido	1	100,00	50,00
Musc	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	Espasmos musculares	1	100,00	50,00
	Trastornos por debilidad muscular	Pérdida de fuerza muscular	1	100,00	50,00
Nerv	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	Alteración del equilibrio	1	50,00	1,01
		Ataxia	1	50,00	1,01
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	Somnolencia	7	58,33	7,07
		Síncope	3	25,00	3,03
		Pérdida de conciencia	1	8,33	1,01
		Somnolencia neonatal	1	8,33	1,01
	Alteración del sueño NCOC	Sueño deficiente	1	100,00	1,01
	Anomalías sensitivas NCOC	Disgeusia	1	100,00	1,01
	Anormalidades del habla y del lenguaje	Disartria	1	100,00	1,01
	Cefaleas NCOC	Cefalea	9	100,00	9,09
	Crisis y trastornos convulsivos NCOC	Convulsión	3	100,00	3,03
	Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	Discinesia	2	66,67	2,02
		Acatisia	1	33,33	1,01
	Movimientos coreiformes	Corea	1	50,00	1,01
		Coreoatetosis	1	50,00	1,01
	Parestesias y disestesias	Parestesia	2	100,00	2,02
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	57	100,00	57,58
	Temblor (excl congénito)	Temblor	3	75,00	3,03
		Temblor cefálico en reposo	1	25,00	1,01
	Tono muscular abnormal	Hipertonía	1	50,00	1,01

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.122: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Hipotonía	1	50,00	1,01
Psych	Alteraciones afectivas NCOC	Labilidad afectiva	2	100,00	5,13
	Alteraciones de la percepción	Alucinación	1	50,00	2,56
		Alucinación visual	1	50,00	2,56
	Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos	Estado de ánimo deprimido	1	100,00	2,56
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	5	100,00	12,82
	Alteraciones del pensamiento	Pensamiento anormal	2	100,00	5,13
	Alteraciones emocionales o del estado de ánimo NCOC	Estado de ánimo eufórico	1	100,00	2,56
	Alteraciones por adicción a sustancias	Abuso de drogas	1	100,00	2,56
	Confusión y desorientación	Estado confusional	12	92,31	30,77
		Desorientación	1	7,69	2,56
	Estados disociativos	Despersonalización	1	100,00	2,56
	Parasomnias	Pesadilla	1	100,00	2,56
	Síntomas de ansiedad	Nerviosismo	4	66,67	10,26
		Agitación	1	16,67	2,56
		Ansiedad	1	16,67	2,56
	Trastorno psicótico NCOC	Trastorno psicótico	2	100,00	5,13
	Trastornos depresivos	Depresión	1	100,00	2,56
	Trastornos mentales NCOC	Trastorno mental	1	100,00	2,56
Renal	Insuficiencia y deterioro renales	Insuficiencia renal aguda	1	100,00	11,11
	Síntomas vesicales y uretrales	Retención urinaria	5	62,50	55,56
		Disuria	2	25,00	22,22
		Incontinencia urinaria	1	12,50	11,11
Repro	Signos y síntomas del tracto reproductor NCOC	Edema genital	1	100,00	100,00
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	5	83,33	29,41
		Hiperventilación	1	16,67	5,88
	Broncoespasmo y obstrucción	Asma	1	50,00	5,88
		Broncoespasmo	1	50,00	5,88
	Espasmo, edema y obstrucción de la laringe	Edema laringeo	3	75,00	17,65

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.122: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
		Estridor	1	25,00	5,88	
	Síntomas y signos del tracto respiratorio bajo	Hipo	3	100,00	17,65	
	Tos y síntomas asociados	Tos	1	100,00	5,88	
	Trastornos de la cavidad nasal NCOC	Epistaxis	1	100,00	5,88	
Skin	Alopecias	Alopecia androgénica	2	100,00	1,42	
	Angioedemas	Angioedema	5	100,00	3,55	
	Dermatitis adscrita a un agente específico	Erupción cutánea toxica	1	50,00	0,71	
		Erupción medicamentosa	1	50,00	0,71	
	Dermatitis y eczema	Eczema	1	100,00	0,71	
	Enfermedades ampollosas	Dermatitis bullosa	Eritema multiforme	2	40,00	1,42
			Necrolisis epidérmica tóxica	1	20,00	0,71
			Síndrome de Stevens-Johnson	1	20,00	0,71
			Erupción papular	2	100,00	1,42
			Erupción eritematosa	12	66,67	8,51
	Eritemas	Eritema		6	33,33	4,26
			Erupción, sarpullido y exantema NCOC	17	65,38	12,06
			Erupción generalizada	3	11,54	2,13
			Erupción maculopapular	3	11,54	2,13
			Eritema en alas de mariposa	1	3,85	0,71
			Erupción fija	1	3,85	0,71
			Erupción macular	1	3,85	0,71
	Prurito NCOC	Prurito		30	85,71	21,28
			Prurito alérgico	2	5,71	1,42
			Prurito generalizado	2	5,71	1,42
			Erupción prurítica	1	2,86	0,71
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Petequias		1	50,00	0,71
			Purpura	1	50,00	0,71
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	Hiperhidrosis		17	89,47	12,06
			Sudor frío	2	10,53	1,42
	Urticarias	Urticaria		23	95,83	16,31
Urticaria vesicular			1	4,17	0,71	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.122: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Vasc	Síndromes vasculíticos NCOC	Vasculitides	1	100,00	7,69
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	Hipertensión	4	100,00	30,77
	Trastornos vasculares de localización específica NCOC	Palidez	1	100,00	7,69
	Trastornos vasculares hipotensivos	Hipotensión	3	100,00	23,08
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Acaloramiento	2	50,00	15,38
		Rubefacción	2	50,00	15,38

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.64 se puede observar la relación entre los fármacos y las reacciones.

#### 4.9.5. Análisis de la asociación fármaco-reacción

Teniendo en cuenta las reacciones, se puede obtener el grafo mostrado en la figura 4.65 que relaciona los diferentes fármacos del grupo con las reacciones que se han presentado.

A partir del gráfico anterior, y teniendo en cuenta la distribución de los fármacos en el grafo, se puede calcular la distancia que hay entre los mismos. En la tabla 4.123 se muestran las 6 más cercanas.

Tabla 4.123: Distancias entre fármacos en porcentaje, con respecto al más alejado.

	Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
1	Tapentadol	Metamizol sodico	65,51	100,00
2	Tramadol	Paracetamol	56,56	86,34
3	Tapentadol	Paracetamol	49,32	75,30
4	Metamizol sodico	Paracetamol	44,28	67,59
5	Tramadol	Metamizol sodico	40,62	62,01
6	Tramadol	Tapentadol	39,51	60,31

El grafo de la figura 4.66 muestra las relaciones entre los datos de FEDRA.

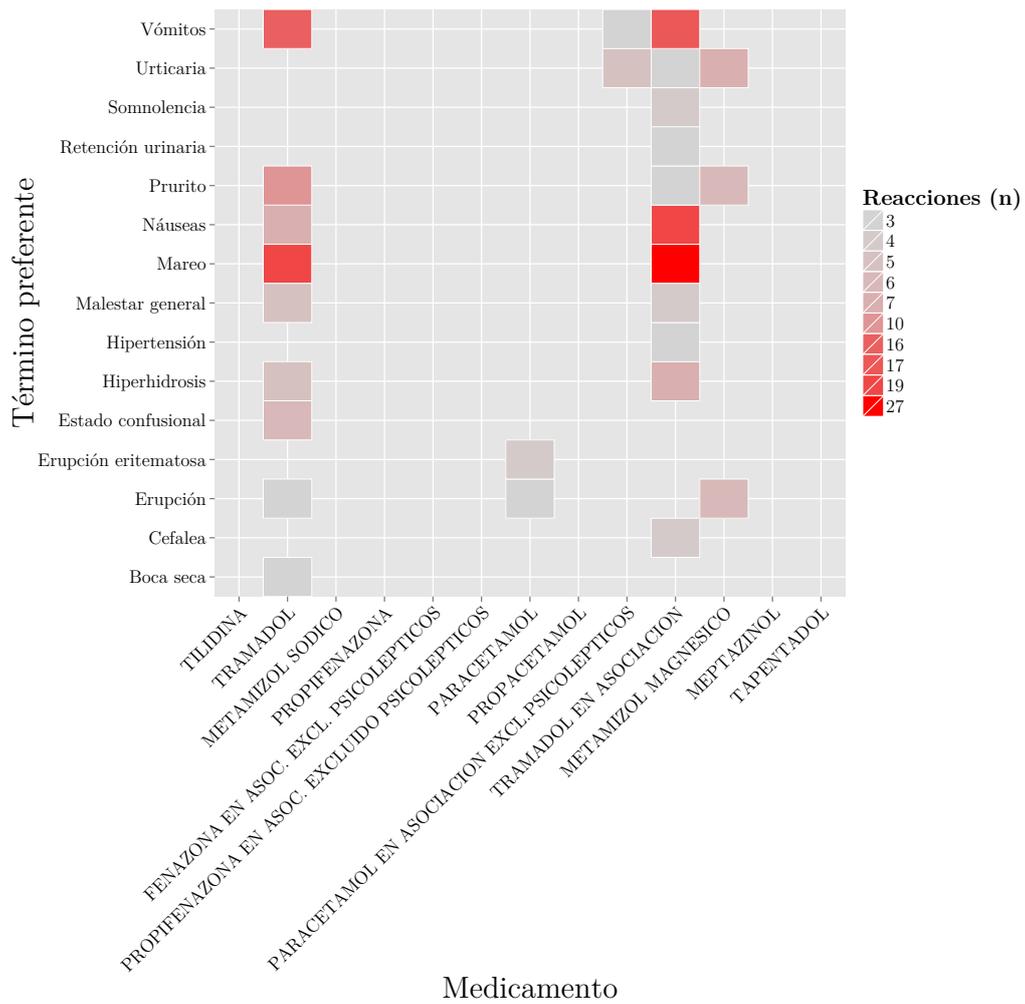


Figura 4.64: Reacciones notificadas en más de 2 ocasiones por los fármacos estudiados



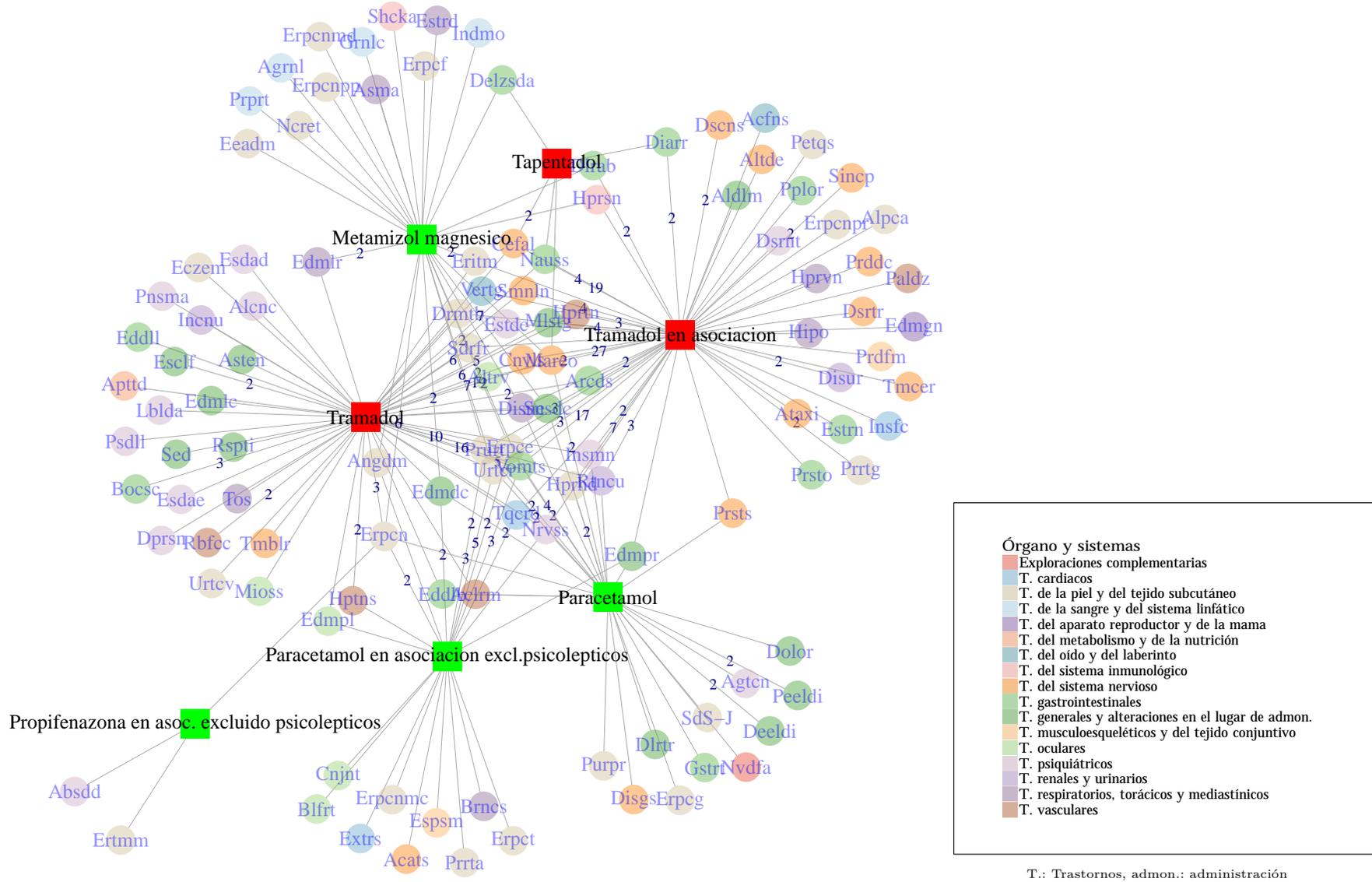


Figura 4.66: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA

Obtuvimos una simplificación que se muestra en la figura 4.67.

En la tabla 4.124 se muestran las distancias calculadas más cortas según los datos de FEDRA.

Tabla 4.124: Distancias entre fármacos según reacciones de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Tramadol	Tapentadol	55,93	47,67
Tramadol	Paracetamol	53,07	45,23
Tramadol en asociacion	Metamizol magnesico	48,45	41,30
Tramadol en asociacion	Paracetamol	47,92	40,85
Propifenazona en asoc. excluido psicolepticos	Paracetamol en asociacion excl.psicolepticos	45,85	39,08
Tramadol	Paracetamol en asociacion excl.psicolepticos	44,38	37,83
Tapentadol	Tramadol en asociacion	37,11	31,63
Tramadol	Metamizol magnesico	32,82	27,98
Paracetamol	Paracetamol en asociacion excl.psicolepticos	30,12	25,67
Tapentadol	Metamizol magnesico	27,28	23,25

#### 4.9.6. Relación entre pesos calculados

Los pesos calculados para BOT y FEDRA se pueden observar en las tablas 4.125 y 4.126.

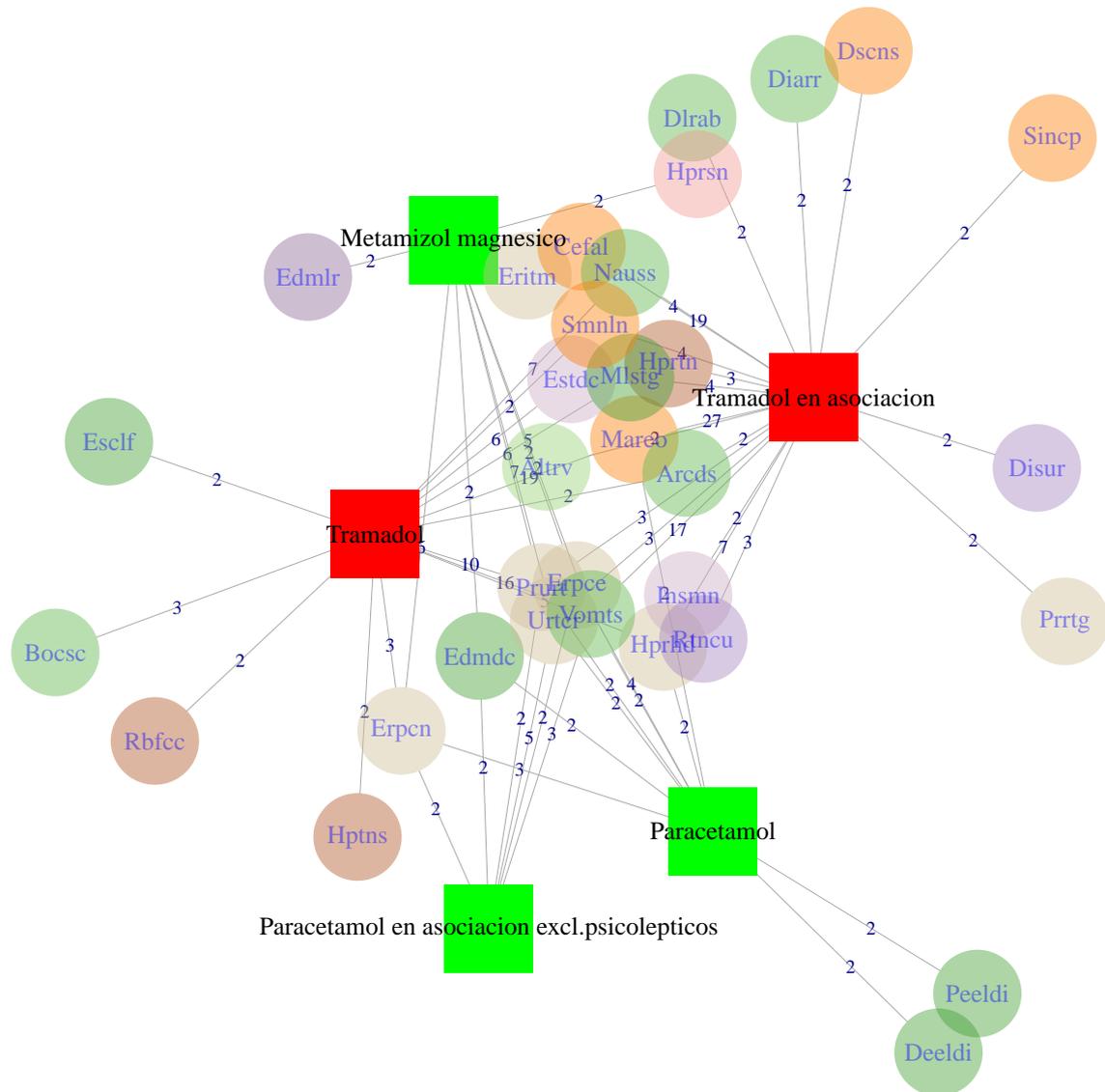


Figura 4.67: Simplificación del grafo de reacciones según FEDRA

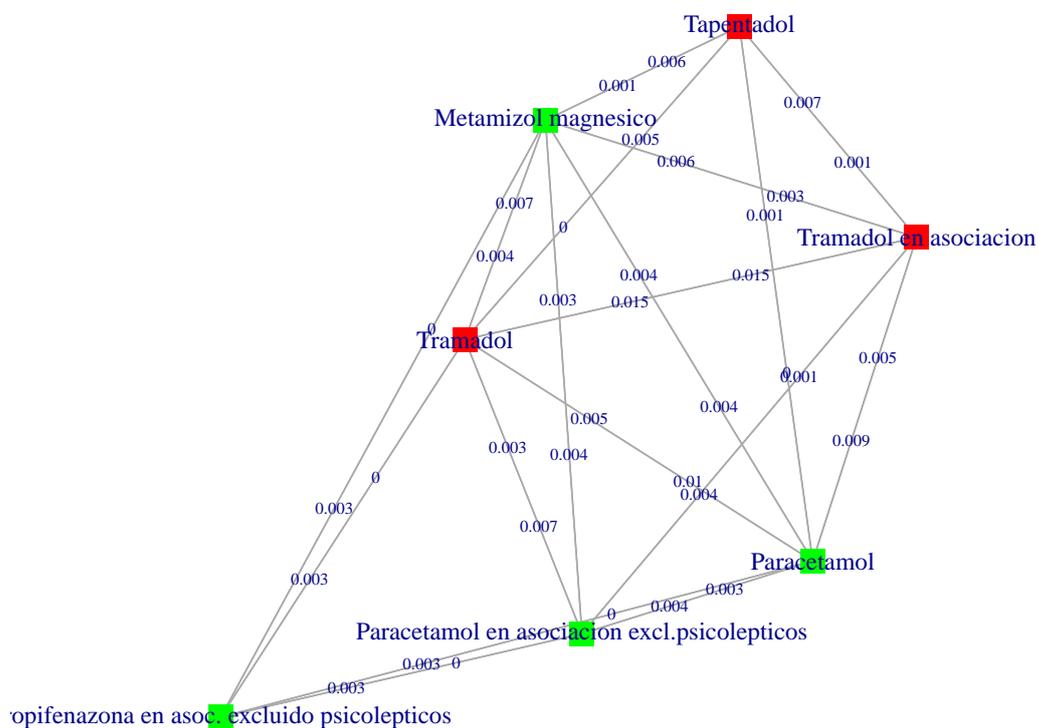


Figura 4.68: Proyección del grafo fármaco-reacción según FEDRA

Tabla 4.125: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
TRAMADOL	TRAMADOL	0,0722	100,00
	TAPENTADOL	0,0162	22,40
	PARACETAMOL	0,0126	17,46
	METAMIZOL SODICO	0,0082	11,33
TAPENTADOL	TAPENTADOL	0,0891	100,00
	TRAMADOL	0,0176	19,73
	PARACETAMOL	0,0093	10,44
	METAMIZOL SODICO	0,0060	6,78
METAMIZOL SODICO	METAMIZOL SODICO	0,0516	100,00
	PARACETAMOL	0,0058	11,29
	TRAMADOL	0,0055	10,69
	TAPENTADOL	0,0037	7,26
PARACETAMOL	PARACETAMOL	0,1377	100,00
	TRAMADOL	0,0123	8,96
	METAMIZOL SODICO	0,0084	6,14
	TAPENTADOL	0,0084	6,08

Tabla 4.126: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
TRAMADOL	TRAMADOL	0,1203	100,00
	TRAMADOL EN ASOCIACION	0,0149	12,42
	PARACETAMOL	0,0105	8,69
	METAMIZOL MAGNESICO	0,0072	6,00
TAPENTADOL	TAPENTADOL	0,0113	100,00
	METAMIZOL MAGNESICO	0,0011	9,70
	TRAMADOL EN ASOCIACION	0,0006	5,43
	TRAMADOL	0,0005	4,20
TRAMADOL EN ASOCIACION	TRAMADOL EN ASOCIACION	0,1365	100,00
	TRAMADOL	0,0149	10,95
	PARACETAMOL	0,0088	6,44
	TAPENTADOL	0,0066	4,84
PROPIFENAZONA EN ASOC. EXCLUIDO PSICOLEPTICOS	PROPIFENAZONA EN ASOC. EXCLUIDO PSICOLEPTICOS	0,3636	100,00
	PARACETAMOL EN ASOCIACION EXCL.PSICOLEPTICOS	0,0004	0,10
	METAMIZOL MAGNESICO	0,0003	0,08
	PARACETAMOL	0,0003	0,07
	METAMIZOL MAGNESICO	0,1594	100,00
METAMIZOL MAGNESICO	TAPENTADOL	0,0059	3,70
	PARACETAMOL	0,0042	2,65
	PARACETAMOL EN ASOCIACION EXCL.PSICOLEPTICOS	0,0039	2,46
	PARACETAMOL	0,1393	100,00
	TRAMADOL	0,0054	3,89
PARACETAMOL	TRAMADOL EN ASOCIACION	0,0046	3,27
	METAMIZOL MAGNESICO	0,0044	3,14

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.126: Pesos más altos calculados a partir de los datos de notificaciones

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
PARACETAMOL EN ASOCIACION EXCL.PSICOLEPTICOS	PARACETAMOL EN ASOCIACION EXCL.PSICOLEPTICOS	0,0873	100,00
	METAMIZOL MAGNESI- CO	0,0031	3,50
	PARACETAMOL	0,0028	3,18
	TRAMADOL	0,0027	3,10

En las tablas 4.127 y 4.128 se puede ver las independencias calculadas para los fármacos del grupo según los datos de BOT y FEDRA.

Tabla 4.127: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
N02AX02	TRAMADOL	2,40
N02BB02	METAMIZOL SODICO	2,31
N02AX06	TAPENTADOL	2,24
N02BE01	PARACETAMOL	1,37

Tabla 4.128: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
N02BE51	PARACETAMOL EN ASOCIACION EXCL.PSICOLEPTICOS	14,51
N02AX06	TAPENTADOL	13,70
N02AX02	TRAMADOL	9,61
N02BB91	METAMIZOL MAGNESICO	7,56
N02AX52	TRAMADOL EN ASOCIACION	6,83
N02BE01	PARACETAMOL	3,36
N02BB54	PROPIFENAZONA EN ASOC. EX- CLUIDO PSICOLEPTICOS	1,01

En las figuras 4.69 y 4.70 se observan respectivamente las relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según BOT. La intensidad de las reacciones son la proporción de fármacos que comparten esa reacción.

En la figura 4.71 y 4.72 se observan respectivamente las relaciones de mayor peso entre fármacos del grupo según FEDRA.

#### 4.9.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

La tabla 4.129 muestra las reacciones que aparecen en BOT, FEDRA o en ambos.

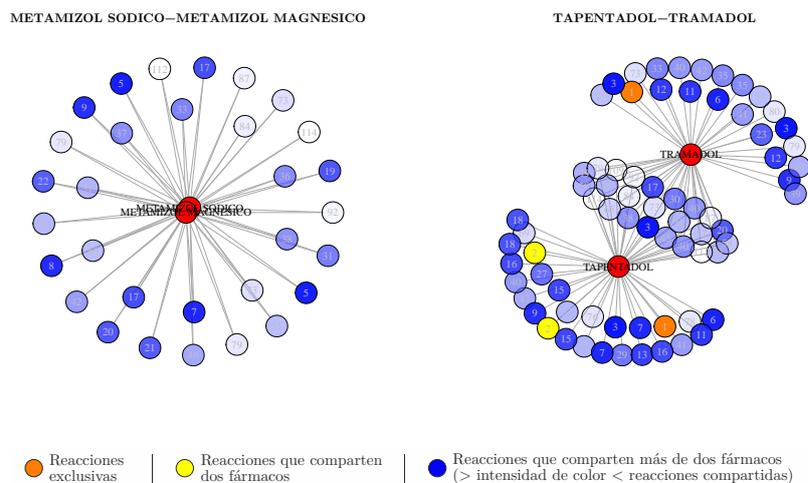


Figura 4.69: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

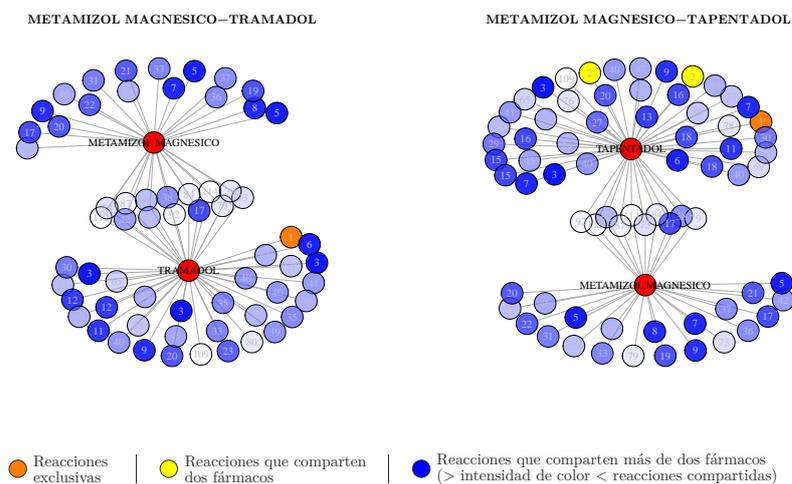


Figura 4.70: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

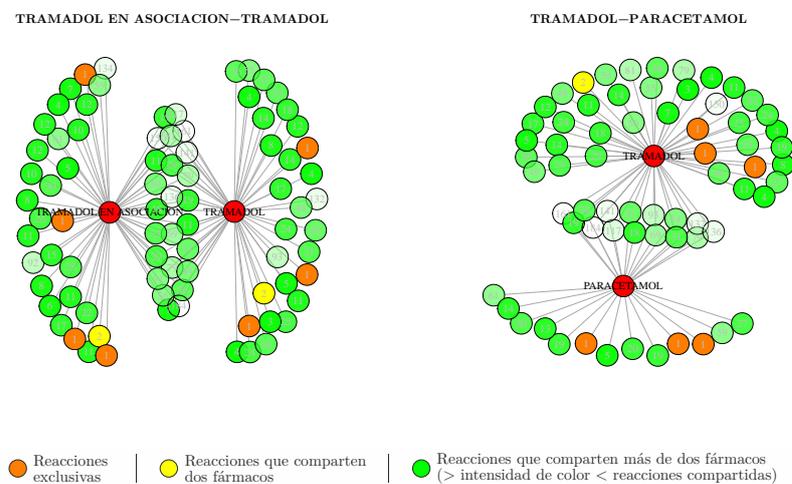


Figura 4.71: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

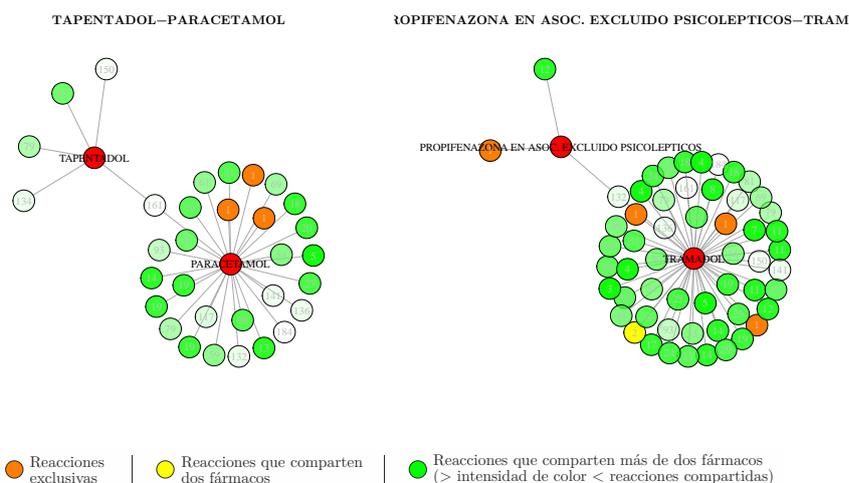


Figura 4.72: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

Tabla 4.129: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
Inv	Creatinina elevada en sangre Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre Urea elevada en sangre Peso disminuido Transaminasas elevadas Fosfatasa alcalina sangre aumentada		Nivel de fármaco analgésico
Card	Bradicardia Palpitaciones	Taquicardia	Insuficiencia cardiaca Extrasístoles
Skin		Angioedema Eritema Hiperhidrosis Prurito Erupción Síndrome de Stevens-Johnson	Sudor frío Dermatitis bullosa Erupción medicamentosa Eczema Eritema multiforme Erupción fija

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.129: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
		Necrolisis epidérmica tóxica Urticaria	Petequias Purpura Erupción eritematosa Erupción generalizada Erupción maculopapular Erupción papular Erupción prurítica Urticaria vesicular Prurito generalizado Erupción cutánea tóxica Prurito alérgico Eritema en alas de mariposa Alopecia androgénica
Blood	Anemia Anemia aplásica  Anemia hemolítica Leucocitosis Leucopenia Metahemoglobinemia Neutropenia Trombocitopenia	Agranulocitosis Insuficiencia de médula ósea	Granulocitopenia Púrpura trombocitopénica
Repro	Disfunción eréctil		Edema genital
Immun	Reacción anafiláctica	Hipersensibilidad	Shock anafiláctico
Nerv	Coordinación anormal Alteración de la atención Hipoestesia Hiperactividad psicomotora Sedación	Convulsión Mareo  Disartria Cefalea  Pérdida de conciencia  Parestesia	Acatisia Ataxia  Disgeusia Discinesia  Temblor cefálico en reposo

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.129: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
		Somnolencia Síncope Temblor Alteración del equilibrio	
Gastr	Distensión abdominal  Dispepsia	Dolor abdominal  Estreñimiento Diarrea Boca seca Náuseas Arcadas Vómitos	Dolor en la zona superior del abdomen Gastritis Edema de la boca Pápula oral Edema de la lengua Parestesia oral
Genrl	Irritabilidad Edema	Astenia Malestar general Edema periférico	Dolor torácico Escalofrío Edema de cara Sensación de calor Alteración de la marcha Dolor Respuesta terapéutica inesperada Sed Edema localizado Dolor en el lugar de infusión Prurito en el lugar de infusión
Eye		Alteración visual	Blefaritis Conjuntivitis Edema palpebral Miosis
Psych	Ansiedad  Delirio Dependencia	Agitación  Estado confusional Depresión	Estado de ánimo deprimido Abuso de drogas Pesadilla

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.129: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Dependencia de drogas	Desorientación	Labilidad afectiva
	Alteración del humor	Estado de ánimo eufórico	
	Reacción de pánico	Alucinación	
	Síndrome de abstinencia	Insomnio	
		Nerviosismo	
		Pensamiento anormal	
Renal	Anuria	Retención urinaria	Disuria
	Oliguria		Incontinencia urinaria
	Polaquiuria		
	Proteinuria		
	Nefritis tubulointersticial		
Resp	Depresión respiratoria	Asma	Tos
	Sibilancia	Broncoespasmo	Hipo
		Disnea	Hiperventilación
			Edema laríngeo
			Estridor
Vasc	Hipotensión ortostática	Rubefacción	Palidez
		Hipertensión	
		Hipotensión	
		Acaloramiento	
Metab	Hipervolemia	Apetito disminuido	
	Hipoglucemia		
	Hipocaliemia		
	Hipomagnesemia		
	Hipofosfatemia		
Ear	Ototoxicidad	Acúfenos	
		Vértigo	
Hepat	Hepatotoxicidad		
	Hiperbilirrubinemia		
	Ictericia		
Musc	Trismo	Espasmos musculares	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.129: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
		Pérdida de fuerza muscular	

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Los índices de similitud entre las diferentes bases de datos se puede ver en la tabla 4.130.

Tabla 4.130: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes	$PS_{BOT}$	$PS_{FEDRA}$
TRAMADOL	46	54	22	0,48	0,41
TAPENTADOL	50	5	4	0,08	0,80
METAMIZOL SODICO	31	0	0	0,00	
PARACETAMOL	60	28	9	0,15	0,32

$PS_{BOT}$ : proporción de similitud de BOT,  $PS_{FEDRA}$ : proporción de similitud de FEDRA

## 4.10. Estudio de los psicofármacos más recetados (N03AX-N05BA-N06AB-N06AX)

### 4.10.1. Análisis de los principios activos

En este apartado se analizaron los subgrupos terapéuticos que se correspondían con “Otros antiepilépticos, benzodiazepinas (ansiolíticos), inhibidores selectivos recaptación serotonina (antidepresivos), otros antidepresivos” y consta de 58 principios activos. En la tabla 4.132 se puede ver un resumen del número de especialidades y genéricos que hay. Los niveles ATC de los diferentes subgrupos se pueden observar en la tabla 4.131.

Tabla 4.132: Fechas de autorización, número de casos notificados, número de casos desconocidos, genéricos y especialidades comercializados de cada principio activo

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC(n)	GC(n)	EC(n)
N03AX09	LAMOTRIGINA	08/1993	9(7)	1	153	83
N03AX10	FELBAMATO	05/1996	0		0	6
N03AX11	TOPIRAMATO	06/1998	31(29)	2	260	34

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.132: Listado de especialidades farmacéuticas comercializadas y notificadas (cont.)

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC(n)	GC(n)	EC(n)
N03AX12	GABAPENTINA	07/1995	32(29)	2	298	28
N03AX14	LEVETIRACETAM	01/2002	10(10)	1	152	13
N03AX15	ZONISAMIDA	01/2006	8(8)	1	0	3
N03AX16	PREGABALINA	07/2004	32(29)	1	0	9
N03AX17	ESTIRIPENTOL		0		0	3
N03AX18	LACOSAMIDA		0		0	9
N03AX19	CARISBAMATO		0			
N03AX21	RETIGABINA		1(1)	0	0	6
N03AX30	BECLAMIDA	09/1973	0		0	2
N05BA01	DIAZEPAM	12/1950	12(11)	1	1	55
N05BA02	CLORDIAZEPOXIDO	01/1967	0		0	11
N05BA03	MEDAZEPAM		0		0	9
N05BA04	OXAZEPAM	10/1966	0		0	13
N05BA05	CLORAZEPATO DIPO-TASICO		2(2)	0	6	23
N05BA06	LORAZEPAM	12/1950	14(14)	1	17	29
N05BA08	BROMAZEPAM	02/1976	4(3)	0	15	5
N05BA09	CLOBAZAM	02/1970	1(1)	0	0	6
N05BA10	KETAZOLAM		1(1)	0	0	10
N05BA11	PRAZEPAM	11/1976	0		0	1
N05BA12	ALPRAZOLAM	01/1984	12(12)	1	108	15
N05BA13	HALAZEPAM	12/1986	0		0	3
N05BA14	PINAZEPAM	03/1977	0		0	9
N05BA15	CAMAZEPAM	10/1978	0		0	2
N05BA21	CLOTIAZEPAM	06/1981	0		0	5
N05BA22	CLOXAZOLAM		0		0	2
N05BA51	DIAZEPAM EN ASOCIACION	12/1950	3(3)	0	0	22
N05BA52	CLORDIAZEPOXIDO EN ASOCIACION	02/1967	0		0	1
N05BA55	CLORAZEPATO DIPO-TASICO EN ASOCIACION	11/1974	2(2)	0	0	9
N05BA91	BENTAZEPAM	03/1984	2(2)	0	0	1
N05BA92	OXAZOLAM		0		0	3
N06AB03	FLUOXETINA	10/1988	25(22)	1	224	57
N06AB04	CITALOPRAM	03/1996	21(21)	2	217	70
N06AB05	PAROXETINA	10/1992	43(28)	1	199	41

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.132: Listado de especialidades farmacéuticas comercializadas y notificadas (cont.)

ATC	Medicamento	Autorización	Casos(E)	NC(n)	GC(n)	EC(n)
N06AB06	SERTRALINA	04/1993	32(28)	1	134	38
N06AB08	FLUVOXAMINA	09/1987	4(4)	0	4	9
N06AB09	ETOPERIDONA	04/1983	0		0	2
N06AB10	ESCITALOPRAM	05/2002	39(35)	2	200	22
N06AX01	OXITRIPTAN	10/1971	0		0	7
N06AX03	MIANSERINA	12/1950	2(2)	0	0	3
N06AX04	NOMIFENSINA		0		0	2
N06AX05	TRAZODONA	10/1973	5(5)	0	0	11
N06AX06	NEFAZODONA	07/1997	1(1)	1	0	12
N06AX07	MINAPRINA	04/1983	0		0	1
N06AX09	VILOXAZINA	01/1985	0		0	1
N06AX10	OXAFLOZANO		0			
N06AX11	MIRTAZAPINA	03/1997	34(27)	1	125	14
N06AX12	BUPROPION	07/2000	27(26)	2	0	6
N06AX14	TIANEPTINA		0			
N06AX16	VENLAFAXINA	08/1995	19(18)	1	184	23
N06AX17	MILNACIPRAN		0			
N06AX18	REBOXETINA	10/1998	3(3)	0	0	4
N06AX21	DULOXETINA	12/2005	25(23)	2	0	6
N06AX22	AGOMELATINA		5(5)	0	0	4
N06AX23	DESVENLAFAXINA		0			
N06AX91	PIRLINDOL	11/1985	0		0	1

ATC: Código ATC, Autorización: Fecha de autorización, Casos: Número de casos notificados con esa sustancia química (E): Notificaciones espontáneas, NC: Número de casos con RAM desconocida, EC: Número de especialidades de fantasía, GC: Número de especialidades genéricas

La tabla 4.133 muestra los subgrupos que tienen los principios activos del grupo.

Tabla 4.133: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
AGOMELATINA	N06AX22	4	1
ALPRAZOLAM	N05BA12	123	1
BECLAMIDA	N03AX30	2	1
BENTAZEPAM	N05BA91	1	1
BROMAZEPAM	N05BA08	20	1
BUPROPION	N06AX12	6	1
CAMAZEPAM	N05BA15	2	1
CITALOPRAM	N06AB04	287	1

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.133: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
CLOBAZAM	N05BA09	6	1
CLORAZEPICO ACIDO	N05BA05	29	1
	N05BA55	9	3
CLORDIAZEPOXIDO	A03CB01	2	2
	N05BA02	11	1
	N05BA52	1	2
CLOTIAZEPAM	N05BA21	5	1
CLOXAZOLAM	N05BA22	2	1
DIAZEPAM	N05BA01	56	1
	N05BA51	19	2
	N05BA51	1	3
	N06CA01	2	2
DULOXETINA	N06AX21	6	1
ESCITALOPRAM	N06AB10	222	1
ESTIRIPENTOL	N03AX17	2	1
ETOPERIDONA	N06AB09	2	1
FELBAMATO	N03AX10	6	1
FLUOXETINA	N06AB03	281	1
FLUVOXAMINA	N06AB08	13	1
G-AMINO-B-HIDROXIBUTIRICO ACIDO	N03AB52	2	4
	N05BA51	2	2
	N05BA55	9	3
	N06AA52	1	3
	N06BX52	3	2
	N06BX94	3	1
	N06BX95	2	4
	N06BX95	1	6
GABAPENTINA	N03AX12	326	1
HALAZEPAM	N05BA13	3	1
KETAZOLAM	N05BA10	10	1
LACOSAMIDA	N03AX18	9	1
LAMOTRIGINA	N03AX09	235	1
LEVETIRACETAM	N03AX14	165	1
LORAZEPAM	N05BA06	46	1
MEDAZEPAM	N05BA03	9	1
	N06CA01	6	2
MIANSERINA	N06AX03	3	1

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.133: Códigos ATC con el principio activo estudiado con número especialidades autorizadas y número de sustancias que lo componen (cont.)

Principio activo	ATC	Especialidades	Sustancias
MINAPRINA	N06AX07	1	1
MIRTAZAPINA	N06AX11	139	1
NEFAZODONA	N06AX06	10	1
NOMIFENSINA	N06AX04	2	1
OXAZEPAM	N05BA04	13	1
OXAZOLAM	N05BA92	3	1
OXITRIPTAN	N06AX01	6	1
PAROXETINA	N06AB05	240	1
PINAZEPAM	N05BA14	9	1
PIRLINDOL	N06AX91	1	1
PRAZEPAM	N05BA11	1	1
PREGABALINA	N03AX16	9	1
REBOXETINA	N06AX18	4	1
RETIGABINA	N03AX21	6	1
SERTRALINA	N06AB06	172	1
SULPIRIDA	N05AL01	25	1
	N05AL51	1	2
	N05BA51	1	2
	N05BA51	1	3
TOPIRAMATO	N03AX11	294	1
TRAZODONA	N06AX05	11	1
VENLAFAXINA	N06AX16	207	1
VILOXAZINA	N06AX09	1	1
ZONISAMIDA	N03AX15	3	1

#### 4.10.2. Análisis de las notificaciones

El número total de casos recibidos en los que existía un medicamento sospechoso del subgrupo N03AX-N05BA-N06AB-N06AX fueron 438. Todos estos casos fueron notificados por 196 notificadores, con una media de  $2.28 \pm 2.82$  notificaciones por notificador de fármacos de ese subgrupo.

En la tabla 4.134 se puede observar el resumen de distribución según tipo de notificación. 438 casos contenían algún principio activo estudiado como sospechoso y 225 eran no sospechosos. La tabla 4.135 muestra las reacciones significativas para el OR, la PRR y  $\chi^2$ . También se muestra si estas reacciones se listan en BOT.

Tabla 4.131: Niveles de ATC del grupo N03AX-N05BA-N06AB-N06AX

Nivel	Descripción
N	SISTEMA NERVIOSO
N03	ANTIEPILÉPTICOS
N03AX	OTROS ANTIEPILÉPTICOS
N05	PSICOLÉPTICOS
N05BA	BENZODIAZEPINAS (ANSIOLÍTICOS)
N06	PSICOANALÉPTICOS
N06AB	INHIB. SELECTIVOS RECAPTACIÓN SEROTONINA (ANTIDEPRESIVOS)
N06AX	OTROS ANTIDEPRESIVOS

Tabla 4.134: Resumen de las variables obtenidas de FEDRA

Variable	Valor	Frecuencia
Tipo notificación	Espontánea	426
	Estudio	12
	Otro	0
Número de fuentes primarias	1	430
	2	7
	3	1
Formato de notificación	TA	418
	Industria	19
	Revisión bibliográfica	10
Origen	Extrahospitalario	386
	Intrahospitalario	46
	Desconocido	12
Profesión	Médico	345
	Farmacéutico	89
		3
	Desconocido	2
Tipo de medicamento	Otro profesional	2
Tipo de medicamento	Especialidad farmacéutica	398
	Principio activo	63
Sospecha	Sospechoso de haber producido la RAM	427
	No sospechoso de haber producido la RAM	225
	Sospechoso por interacción	11

Tabla 4.135: Odds ratio, PRR y Chi cuadrado de las asociación fármaco y reacción

PA	Reacción	Casos	OR (IC95 %)	PRR (IC95 %)	$\chi^2$	BOT
<b>LAMOTRIGINA</b>						
	Prurito	4	5.87 (1.95–17.62)	4.89 (2.03–11.81)	9,10	No
<b>TOPIRAMATO</b>						
	Fatiga	4	12.52 (4.41–35.54)	11.77 (4.42–31.3)	27,77	No
	Parestesia	6	13.22 (5.56–31.45)	12.02 (5.48–26.37)	47,44	Sí
<b>GABAPENTINA</b>						
	Cefalea	4	3.11 (1.12–8.66)	2.96 (1.14–7.68)	3,45	Sí
<b>PREGABALINA</b>						
	Ataxia	6	44.8 (17.57–114.23)	41.47 (17.2–99.98)	154,34	Sí
	Mareo	10	4.22 (2.16–8.25)	3.81 (2.12–6.86)	18,14	Sí
<b>LORAZEPAM</b>						
	Mareo	4	4.11 (1.43–11.77)	3.72 (1.48–9.35)	5,59	Sí
<b>FLUOXETINA</b>						
	Ansiedad	4	14.32 (5.03–40.82)	13.45 (5.03–35.93)	32,30	Sí
	Boca seca	4	17.45 (6.08–50.09)	16.37 (6.08–44.07)	40,02	Sí
	Cefalea	4	2.89 (1.04–8.03)	2.77 (1.07–7.19)	2,94	Sí
<b>CITALOPRAM</b>						
	Mareo	4	3.28 (1.16–9.29)	3.05 (1.2–7.76)	3,73	No
<b>SERTRALINA</b>						
	Diarrea	6	3.71 (1.57–8.75)	3.38 (1.59–7.21)	7,99	Sí
	Temblor	7	18.37 (8.07–41.81)	15.94 (7.8–32.54)	78,88	Sí
<b>ESCITALOPRAM</b>						
	Nerviosismo	4	5.53 (1.99–15.39)	5.3 (2–14.01)	9,71	Sí
	Temblor	8	12.99 (6.09–27.71)	11.76 (5.93–23.33)	63,85	Sí
<b>MIRTAZAPINA</b>						
	Mareo	7	3.43 (1.56–7.55)	3.17 (1.56–6.43)	8,47	Sí
<b>BUPROPION</b>						
	Prurito	7	3.3 (1.49–7.31)	3.01 (1.5–6.07)	7,72	Sí
	Urticaria	6	3.81 (1.62–8.94)	3.52 (1.64–7.55)	8,53	Sí
<b>VENLAFAXINA</b>						
	Mareo	4	2.95 (1.05–8.29)	2.76 (1.08–7.07)	2,98	Sí
<b>DULOXETINA</b>						
	Cefalea	4	3.05 (1.1–8.49)	2.91 (1.12–7.55)	3,32	Sí

OR: Odds Ratio, IC95 %: Índice de confianza del 95 %, PRR: Proportional Reporting Ratio,  $X^2$ : Chi cuadrado

325 fueron pacientes mujeres y 109 fueron hombres. En la figura 4.73 se puede ver la distribución por sexo y grupo de edad. 386 fueron notificaciones extrahospitalarias, 46 fueron intrahospitalarias y 12 desconocidas.

La tabla 4.136 es un resumen de los criterios de relevancia del subgrupo.

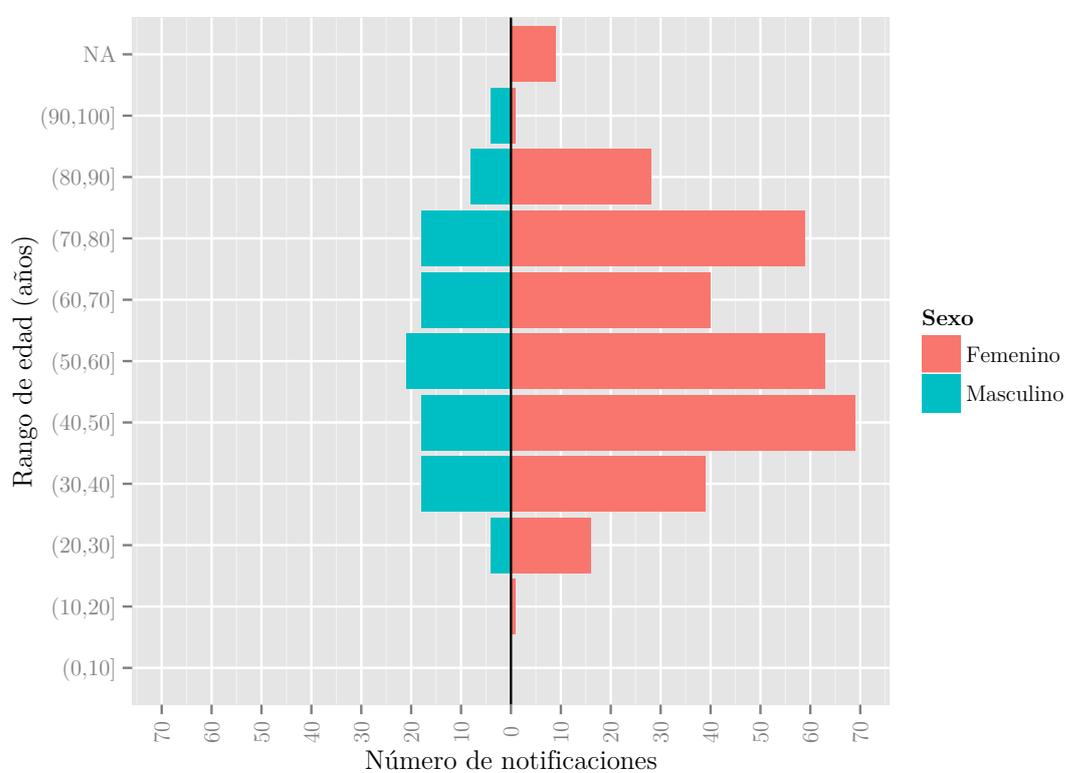


Figura 4.73: Distribución por edad y sexo de las notificaciones recibidas

Tabla 4.136: Notificaciones que cumplen los criterios de relevancia del grupo N03AX-N05BA-N06AB-N06AX

Principio activo	ATC	G	%	D	%	N	%	R	%	Tot
LAMOTRIGINA	N03AX09	3	33,33	2	22,22	0	0,00	3	33,33	9
TOPIRAMATO	N03AX11	14	45,16	3	9,68	4	12,90	19	61,29	31
GABAPENTINA	N03AX12	9	28,12	2	6,25	2	6,25	11	34,38	32
LEVETIRACETAM	N03AX14	5	50,00	3	30,00	2	20,00	7	70,00	10
ZONISAMIDA	N03AX15	6	75,00	1	12,50	6	75,00	8	100,00	8
PREGABALINA	N03AX16	11	34,38	1	3,12	24	75,00	29	90,62	32
RETIGABINA	N03AX21	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00	1
DIAZEPAM	N05BA01	3	25,00	1	8,33	1	8,33	5	41,67	12
CLORAZEPATO DIPOTASICO	N05BA05	1	50,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	2
LORAZEPAM	N05BA06	6	42,86	1	7,14	2	14,29	7	50,00	14
BROMAZEPAM	N05BA08	0	0,00	0	0,00	1	25,00	1	25,00	4
CLOBAZAM	N05BA09	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
KETAZOLAM	N05BA10	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1
ALPRAZOLAM	N05BA12	6	50,00	1	8,33	3	25,00	7	58,33	12
DIAZEPAM EN ASOCIACION	N05BA51	1	33,33	0	0,00	0	0,00	1	33,33	3
CLORAZEPATO DIPOTASICO EN ASOCIACION	N05BA55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2
BENTAZEPAM	N05BA91	1	50,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	2
FLUOXETINA	N06AB03	4	16,00	4	16,00	1	4,00	7	28,00	25
CITALOPRAM	N06AB04	2	9,52	2	9,52	3	14,29	7	33,33	21
PAROXETINA	N06AB05	8	18,60	3	6,98	0	0,00	10	23,26	43
SERTRALINA	N06AB06	6	18,75	2	6,25	1	3,12	8	25,00	32
FLUVOXAMINA	N06AB08	1	25,00	0	0,00	0	0,00	1	25,00	4
ESCITALOPRAM	N06AB10	17	43,59	5	12,82	8	20,51	24	61,54	39
MIANSERINA	N06AX03	2	100,00	0	0,00	0	0,00	2	100,00	2
TRAZODONA	N06AX05	0	0,00	0	0,00	1	20,00	1	20,00	5
NEFAZODONA	N06AX06	0	0,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1
MIRTAZAPINA	N06AX11	7	20,59	0	0,00	2	5,88	9	26,47	34
BUPROPION	N06AX12	3	11,11	2	7,41	16	59,26	17	62,96	27
VENLAFAXINA	N06AX16	5	26,32	0	0,00	0	0,00	5	26,32	19
REBOXETINA	N06AX18	1	33,33	0	0,00	2	66,67	3	100,00	3
DULOXETINA	N06AX21	12	48,00	2	8,00	20	80,00	24	96,00	25
AGOMELATINA	N06AX22	1	20,00	0	0,00	5	100,00	5	100,00	5

G: graves, D: desconocidas, N: nuevos, R: relevantes, Tot: total

### 4.10.3. Análisis de los fármacos

Se notificaron 384 fármacos como especialidad farmacéutica, 61 como principio activo. La tabla 4.137 muestra el número de notificaciones recibidas por el número

de fármacos sospechosos que existen en cada notificación.

Tabla 4.137: Distribución de notificaciones por número de fármacos sospechosos por notificación

Grupo	nSosp/not	n	Total
Solo un fármaco	1	345	345
Más de un fármaco	2	63	
	3	19	
	4	7	
	5	3	
	6	1	93

nSosp/not: Número de fármacos sospechosos por notificación

En la tabla 4.138 se muestran el número de envases recetados por nivel hospitalario y año, junto con el índice de notificación con respecto a ello.

Tabla 4.138: Número de notificaciones por 100.000 envases recetados por año

Año	Not	IH	EH	Total	$\frac{Not}{10000 Env}$
1998	3				
1999	15				
2000	17				
2001	18				
2002	21				
2003	24	125.437	2.056.633	2.182.070	0,11
2004	32	114.532	2.184.589	2.299.121	0,14
2005	30	116.089	2.296.055	2.412.144	0,12
2006	44	120.430	2.446.247	2.566.677	0,17
2007	52	123.076	2.592.283	2.715.359	0,19
2008	40	123.490	2.729.211	2.852.701	0,14
2009	30	119.356	2.829.527	2.948.883	0,10
2010	39	112.895	2.919.651	3.032.546	0,13
2011	36	107.450	3.021.763	3.129.213	0,12
2012	37	101.015	3.010.961	3.111.976	0,12

Not:Notificaciones, IH:Intrahospitalarias, EH:Extrahospitalarias, Env:Envases

#### 4.10.4. Análisis de las reacciones notificadas

Se notificaron 254 reacciones, con una media de 1 reacciones por notificación. Según el SOC, los trastornos del sistema nervioso son la afectación más frecuente. En la tabla 4.67 se puede ver la frecuencia de afectación de los SOC para este grupo. En la tabla 4.140 se pueden observar las reacciones por término preferente y órgano.

Tabla 4.139: Distribución de casos agrupados por SOC

SOC	Abreviatura	n
Trastornos del sistema nervioso	Nerv	225
Trastornos gastrointestinales	Gastr	124
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Skin	111
Trastornos psiquiátricos	Psych	94
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Genrl	78
Trastornos oculares	Eye	36
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Repro	26
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Metab	24
Trastornos renales y urinarios	Renal	24
Trastornos vasculares	Vasc	22
Exploraciones complementarias	Inv	19
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Resp	18
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Blood	16
Trastornos hepatobiliares	Hepat	16
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Musc	15
Trastornos cardiacos	Card	12
Trastornos del oído y del laberinto	Ear	7
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Inj&P	3
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Neopl	2
Trastornos endocrinos	Endo	1
Trastornos del sistema inmunológico	Immun	1
Infecciones e infestaciones	Infec	1
Circunstancias sociales	SocCi	1

Tabla 4.140: Distribución de las notificaciones por SOC, HLT y PT

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
Blood	Anemia NCOC	Anemia hipercrómica	2	40,00	12,50	
		Anemia macrocítica	2	40,00	12,50	
		Anemia	1	20,00	6,25	
		Depresión medular y anemias hipoplásicas	Insuficiencia de médula ósea	1	50,00	6,25
		Pancitopenia	1	50,00	6,25	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Leucopenias NCOC	Leucopenia	3	100,00	18,75
	Neutropenias	Neutropenia	2	100,00	12,50
	Trastornos eosinofílicos	Eosinofilia	1	100,00	6,25
	Trombocitopenias	Trombocitopenia	2	66,67	12,50
		Púrpura trombocitopénica	1	33,33	6,25
Card	Alteraciones isquémicas de las coronarias	Infarto de miocardio	1	100,00	8,33
	Arritmias supraventriculares	Fibrilación auricular	1	100,00	8,33
	Arritmias ventriculares y parada cardiaca	Taquicardia ventricular	1	100,00	8,33
	Síntomas y signos cardiacos NCOC	Palpitaciones	3	100,00	25,00
	Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	Taquicardia	6	100,00	50,00
Ear	Síntomas y signos del oído interno	Acúfenos	4	57,14	57,14
		Vértigo	3	42,86	42,86
Endo	Trastornos de hipofunción tiroidea	Hipotiroidismo	1	100,00	100,00
Eye	Ceguera , excluida la ceguera para los colores	Ceguera	1	100,00	2,78
	Distorsión visual de los colores	Xantopsia	1	100,00	2,78
	Glaucoma excluido el congénito	Glaucoma	1	50,00	2,78
		Glaucoma de ángulo cerrado	1	50,00	2,78
	Infección, irritación o inflamación de la conjuntiva	Conjuntivitis	2	100,00	5,56
	Infección, irritación o inflamación del párpado, pestañas o glándulas lagrimales	Edema palpebral	1	100,00	2,78
	Trastornos de la pupila	Midriasis	4	80,00	11,11
		Miosis	1	20,00	2,78
	Trastornos lagrimales	Ojo seco	2	100,00	5,56
	Trastornos oculares NCOC	Edema periorbital	1	100,00	2,78
	Trastornos visuales NCOC	Alteración visual	9	42,86	25,00
		Diplopía	7	33,33	19,44
		Visión borrosa	4	19,05	11,11
		Metamorfopsia	1	4,76	2,78
Gastr	Alteraciones de las heces NCOC	Cambio de color de las heces	1	100,00	0,81
	Diarrea (excl infecciosa)	Diarrea	23	100,00	18,55

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)		Dolor abdominal	5	45,45	4,03
		Dolor en la zona superior del abdomen	5	45,45	4,03
		Rigidez abdominal	1	9,09	0,81
Dolor y parestesias en los tejidos blandos de la boca		Parestesia oral	1	100,00	0,81
Edema e hinchazón de los tejidos blandos de la boca		Edema de labio	3	60,00	2,42
		Edema de la boca	2	40,00	1,61
Estomatitis y ulceración		Estomatitis	2	66,67	1,61
		Ulceración de la boca	1	33,33	0,81
Flatulencia y distensión abdominal		Distensión abdominal	2	100,00	1,61
Gastritis (excl infecciosa)		Gastritis	1	100,00	0,81
Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica		Melenas	1	100,00	0,81
Hemorragias intestinales		Hemorragia rectal	1	100,00	0,81
Pancreatitis aguda y crónica		Pancreatitis aguda	1	100,00	0,81
Sequedad oral y alteración de la saliva		Boca seca	13	100,00	10,48
Signos y síntomas gastrointestinales NCOC		Incontinencia fecal	3	42,86	2,42
		Disfagia	2	28,57	1,61
		Molestia abdominal	2	28,57	1,61
Síntomatología asociada a náuseas y vómitos		Vómitos	19	54,29	15,32
		Náuseas	13	37,14	10,48
		Arcadas	3	8,57	2,42
Síntomas y signos de la lengua		Cambio de color de la lengua	1	50,00	0,81
		Edema de la lengua	1	50,00	0,81
Síntomas y signos dispépticos		Dispepsia	6	85,71	4,84
		Malestar epigástrico	1	14,29	0,81
Trastornos de la lengua		Glositis	3	75,00	2,42
		Trastorno de la lengua	1	25,00	0,81
Trastornos de las encías NCOC		Hiperplasia gingival	1	100,00	0,81

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Trastornos gastrointestinales atónicos y por hipomotilidad NCOC	Estreñimiento	4	100,00	3,23
	Íleo no mecánico	Íleo paralítico	1	100,00	0,81
Genrl	Alteraciones de la marcha	Alteración de la marcha	7	87,50	8,97
		Abasia	1	12,50	1,28
	Dolor y molestias NCOC	Dolor	1	100,00	1,28
	Edema NCOC	Edema de cara	9	34,62	11,54
		Edema	7	26,92	8,97
		Edema periférico	7	26,92	8,97
		Edema generalizado	2	7,69	2,56
		Edema gravitacional	1	3,85	1,28
	Interacciones	Interacción medicamentosa	1	100,00	1,28
	Muerte y muerte súbita	Muerte	1	100,00	1,28
	Problemas relativos a la calidad de un producto NCOC	Problema de sustitución de un producto	1	100,00	1,28
	Reacciones en la zona de inyección	Inflamación de la zona de inyección	1	100,00	1,28
	Sensaciones y percepciones subjetivas NCOC	Escalofrío	1	33,33	1,28
		Sed	1	33,33	1,28
		Sensación anormal	1	33,33	1,28
	Síntomas y signos generales NCOC	Empeoramiento de la enfermedad	1	50,00	1,28
		Irritabilidad	1	50,00	1,28
	Trastornos asténicos	Malestar general	12	38,71	15,38
		Astenia	10	32,26	12,82
		Fatiga	9	29,03	11,54
	Trastornos febriles	Pirexia	3	100,00	3,85
Hepat	Anormalidades de las enzimas y de la función hepática	Función hepática anormal	3	100,00	18,75
	Colestasis e ictericia	Hepatitis colestática	2	100,00	12,50
	Lesión hepatocelular y hepatitis NCOC	Hepatitis	6	60,00	37,50
		Hepatitis aguda	1	10,00	6,25
		Hepatitis tóxica	1	10,00	6,25
		Lesión hepática mixta	1	10,00	6,25
		Lesión traumática hepatocelular	1	10,00	6,25

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Trastornos infecciosos e inflamatorios de los conductos biliares	Cólico biliar	1	100,00	6,25
Immun	Trastornos alérgicos NCOC	Hipersensibilidad	1	100,00	100,00
Infec	Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	Neumonía	1	100,00	100,00
Inj&P	Complicaciones de procedimientos terapéuticos de localización inespecífica	Hipotensión por procedimiento terapéutico	1	100,00	33,33
	Lesiones traumáticas de localización inespecífica	Caída	1	100,00	33,33
	Sobredosis	Sobredosificación	1	100,00	33,33
Inv	Análisis de la coagulación y del sangrado	Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada	1	100,00	5,26
	Análisis de la función hepática	Enzimas hepáticas aumentadas	7	70,00	36,84
		Alanina aminotransferasa elevada	2	20,00	10,53
		Aspartato aminotransferasa elevada	1	10,00	5,26
	Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	Peso aumentado	6	75,00	31,58
		Peso disminuido	2	25,00	10,53
Metab	Acidosis metabólicas (excl acidosis diabética)	Acidosis metabólica	1	100,00	4,17
	Alteraciones del metabolismo del calcio	Hipocalcemia	1	100,00	4,17
	Deficiencias nutricionales generales NCOC	Aumento anormal de peso	2	100,00	8,33
	Desequilibrio del metabolismo del sodio	Hiponatremia	8	100,00	33,33
	Desequilibrio iónico del potasio	Hipocaliemia	1	100,00	4,17
	Elevación de los triglicéridos	Hipertrigliceridemia	1	100,00	4,17
	Elevación del colesterol	Hipercolesterolemia	1	100,00	4,17
	Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC	Hiperglucemia	3	100,00	12,50
	Hiperlipidemias NCOC	Hiperlipidemia	2	100,00	8,33
	Trastornos del apetito	Apetito disminuido	2	66,67	8,33
		Apetito aumentado	1	33,33	4,17

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Trastornos del metabolismo celular NCOC	Muerte celular	1	100,00	4,17
Musc	Artropatías NCOC	Artritis	1	100,00	6,67
	Dolores musculares	Mialgia	6	100,00	40,00
	Signos y síntomas musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NCOC	Contractura muscular	1	50,00	6,67
		Rigidez musculoesquelética	1	50,00	6,67
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	Artralgia	4	100,00	26,67
	Síntomas y signos relacionados con los huesos	Dolor óseo	1	100,00	6,67
	Trastornos por debilidad muscular	Pérdida de fuerza muscular	1	100,00	6,67
Neopl	Metástasis en localizaciones especificadas	Metástasis en hueso	1	50,00	50,00
		Metástasis hepáticas	1	50,00	50,00
Nerv	Alteraciones de la coordinación cerebelosa y del equilibrio	Ataxia	10	71,43	4,44
		Alteración del equilibrio	4	28,57	1,78
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	Somnolencia	23	76,67	10,22
		Síncope	4	13,33	1,78
		Letargia	1	3,33	0,44
		Pérdida de conciencia	1	3,33	0,44
		Sedación	1	3,33	0,44
	Alteración del sueño NCOC	Sueño deficiente	2	66,67	0,89
		Acceso súbito de sueño	1	33,33	0,44
	Anomalías sensitivas NCOC	Disgeusia	6	75,00	2,67
		Ageusia	1	12,50	0,44
		Hipoestesia	1	12,50	0,44
	Anormalidades del habla y del lenguaje	Disartria	4	50,00	1,78
		Trastorno del habla	4	50,00	1,78
	Cefaleas NCOC	Cefalea	30	100,00	13,33
	Crisis y trastornos convulsivos NCOC	Convulsión	2	50,00	0,89
		Epilepsia	2	50,00	0,89
	Deterioro mental (excl demencia y pérdida de memoria)	Alteración de la atención	1	100,00	0,44

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	Hiperquinesia	2	33,33	0,89
		Trastorno extrapiramidal	2	33,33	0,89
		Acatisia	1	16,67	0,44
		Discinesia	1	16,67	0,44
	Distonías	Distonía	2	100,00	0,89
	Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo	Parkinsonismo	1	100,00	0,44
	Estados de coma	Coma	2	100,00	0,89
	Parestesias y disestesias	Parestesia	17	94,44	7,56
		Hiperestesia	1	5,56	0,44
	Parálisis y paresis (excl pares craneales)	Cuadriparesia	1	100,00	0,44
	Pérdida de memoria (excl demencia)	Amnesia	1	50,00	0,44
		Amnesia retrógrada	1	50,00	0,44
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	Mareo	55	100,00	24,44
	Temblor (excl congénito)	Temblor	33	100,00	14,67
	Tono muscular abnormal	Hipotonía	4	80,00	1,78
		Síndrome serotoninérgico	1	20,00	0,44
	Trastornos del nervio olfatorio	Parosmia	1	100,00	0,44
	Trastornos neuromusculares NCOC	Contracciones musculares involuntarias	1	100,00	0,44
Psych	Alteraciones afectivas NCOC	Labilidad afectiva	1	100,00	1,06
	Alteraciones de la percepción	Alucinación	8	88,89	8,51
		Alucinación visual	1	11,11	1,06
	Alteraciones del comportamiento o de la socialización	Agresión	4	80,00	4,26
		Paranoia	1	20,00	1,06
	Alteraciones del estado de ánimo con síntomas maníacos	Manía	1	100,00	1,06
	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	Insomnio	10	100,00	10,64
	Alteraciones del pensamiento	Pensamiento anormal	2	100,00	2,13
	Alteraciones por adicción a sustancias	Síndrome de abstinencia	1	100,00	1,06
	Comportamiento suicida o autolesivo	Ideación suicida	1	100,00	1,06

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
	Confusión y desorientación	Estado confusional	11	64,71	11,70
		Desorientación	6	35,29	6,38
	Parasomnias	Pesadilla	2	100,00	2,13
	Síntomas de ansiedad	Ansiedad	16	48,48	17,02
		Nerviosismo	13	39,39	13,83
		Agitación	4	12,12	4,26
	Trastorno psicótico NCOC	Trastorno psicótico	1	100,00	1,06
	Trastornos del deseo sexual	Libido disminuida	4	100,00	4,26
	Trastornos depresivos	Depresión	2	66,67	2,13
		Depresión suicida	1	33,33	1,06
	Trastornos mentales NCOC	Trastorno mental	1	100,00	1,06
	Trastornos y alteraciones del orgasmo	Anorgasmia	1	100,00	1,06
	Trastornos y ataques de pánico	Reacción de pánico	1	100,00	1,06
	Trastornos y síntomas obsesivo-compulsivos	Compulsiones	1	100,00	1,06
Renal	Anormalidades de la orina	Cromaturia	1	50,00	4,17
		Hematuria	1	50,00	4,17
	Complicaciones de la insuficiencia renal	Uremia	1	100,00	4,17
	Litiasis del tracto urinario (excl renal)	Cálculo urinario	2	100,00	8,33
	Litiasis renal	Nefrolitiasis	1	100,00	4,17
	Síntomas vesicales y uretrales	Retención urinaria	8	57,14	33,33
		Incontinencia urinaria	4	28,57	16,67
		Disuria	1	7,14	4,17
		Trastorno de la micción	1	7,14	4,17
	Síntomas y signos del tracto urinario NCOC	Cólico renal	2	50,00	8,33
		Dolor renal	1	25,00	4,17
		Nicturia	1	25,00	4,17
Repro	Menstruación con flujo disminuido	Amenorrea	4	100,00	15,38
	Menstruación y sangrado uterino NCOC	Trastorno menstrual	1	100,00	3,85
	Signos y síntomas mamaros	Dolor de mama	4	100,00	15,38
	Trastornos de la erección y de la eyaculación	Disfunción eréctil	3	50,00	11,54
		Insuficiencia eyaculatoria	3	50,00	11,54

SOC: Término SOC abreviado, Por: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)	
	Trastornos de la lactación	Galactorrea	7	100,00	26,92	
	Trastornos de la mama	Ginecomastia	2	100,00	7,69	
	Trastornos del pene (excl trastornos de la erección y de la eyaculación) NCOC	Edema del pene	1	100,00	3,85	
	Trastornos vulvovaginales NCOC	Hemorragia vaginal	1	100,00	3,85	
Resp	Anormalidades de la respiración	Disnea	4	80,00	22,22	
		Dificultad respiratoria	1	20,00	5,56	
	Enfermedades trombóticas y embólicas pulmonares	Embolia pulmonar	1	100,00	5,56	
	Síntomas y signos del tracto respiratorio alto	Bostezos	1	25,00	5,56	
		Disfonía	1	25,00	5,56	
		Irritación de garganta	1	25,00	5,56	
		Sensación de ahogo	1	25,00	5,56	
	Síntomas y signos del tracto respiratorio bajo	Hipo	2	100,00	11,11	
	Tos y síntomas asociados	Hemoptisis	1	50,00	5,56	
		Tos	1	50,00	5,56	
		Trastornos de la cavidad nasal NCOC	Edema nasal	1	33,33	5,56
			Epistaxis	1	33,33	5,56
			Sequedad nasal	1	33,33	5,56
Trastornos faríngeos (excl infecciones y neoplasias)	Edema faríngeo	1	100,00	5,56		
Skin	Acné	Dermatitis acneiforme	1	100,00	0,90	
	Alopecias	Alopecia	2	50,00	1,80	
		Alopecia androgénica	1	25,00	0,90	
		Hipotricosis	1	25,00	0,90	
		Angioedemas	Angioedema	1	50,00	0,90
		Hinchazón de cara	1	50,00	0,90	
	Dermatitis y eczema	Dermatitis	4	80,00	3,60	
		Dermatitis de contacto	1	20,00	0,90	
	Enfermedades ampollosas	Ampolla	2	66,67	1,80	
		Eritema multiforme	1	33,33	0,90	
	Enfermedades exfoliativas	Dermatitis exfoliativa	1	50,00	0,90	
		Exfoliación de la piel	1	50,00	0,90	
	Enfermedades por fotosensibilidad	Fotodermatitis	1	50,00	0,90	

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.140: Distribución por SOC, HLT y PT (cont.)

SOC	HLT	PT	n	HLT(%)	SOC(%)
		Reacción de fotosensibilidad	1	50,00	0,90
	Eritemas	Erupción eritematosa	9	75,00	8,11
		Eritema	3	25,00	2,70
	Erupción, sarpullido y exantema NCOC	Erupción	8	57,14	7,21
		Erupción maculopapular	3	21,43	2,70
		Erupción generalizada	1	7,14	0,90
		Erupción macular	1	7,14	0,90
		Erupción vesicular	1	7,14	0,90
	Prurito NCOC	Prurito	31	93,94	27,93
		Prurito generalizado	2	6,06	1,80
	Púrpura y enfermedades relacionadas	Equimosis	1	50,00	0,90
		Purpura	1	50,00	0,90
	Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	Hiperhidrosis	16	100,00	14,41
	Urticarias	Urticaria	15	100,00	13,51
SocCi	Aspectos de la discapacidad	Discapacidad para caminar	1	100,00	100,00
Vasc	Hemorragia NCOC	Hematoma	3	100,00	13,64
	Trastornos de la presión sanguínea NCOC	Fluctuación de la presión arterial	1	100,00	4,55
	Trastornos hipertensivos vasculares NCOC	Hipertensión	8	100,00	36,36
	Trastornos vasculares de localización específica NCOC	Palidez	1	100,00	4,55
	Trastornos vasculares hipotensivos	Hipotensión	3	100,00	13,64
	Trastornos vasculares periféricos NCOC	Acaloramiento	3	50,00	13,64
		Rubefacción	3	50,00	13,64

SOC: Término SOC abreviado, Porc: Porcentaje. Ver abreviaciones de SOC en página 370

En la figura 4.74 se puede observar la relación entre los fármacos y las reacciones.



#### 4.10.5. Análisis de la asociación fármaco-reacción

Teniendo en cuenta las reacciones, se puede obtener el grafo mostrado en la figura 4.75 que relaciona los diferentes fármacos del grupo con las reacciones que se han presentado. A partir del gráfico anterior, y teniendo en cuenta la distribución de los fármacos en el grafo, se puede calcular la distancia que hay entre los mismos. Las 10 asociaciones entre fármacos más cercanas se muestran en la tabla 4.141.

Tabla 4.141: Distancias entre fármacos en porcentaje, con respecto al más alejado

	Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
586	Clobazam	Clotiazepam	3,97	3,01
587	Fluoxetina	Paroxetina	3,78	2,86
588	Topiramato	Levetiracetam	3,71	2,82
589	Lorazepam	Clobazam	3,66	2,78
590	Diazepam	Alprazolam	3,44	2,61
591	Diazepam	Pinazepam	3,26	2,47
592	Lorazepam	Alprazolam	3,12	2,37
593	Clordiazepoxido	Clobazam	3,08	2,33
594	Sertralina	Bupropion	2,79	2,12
595	Sertralina	Fluvoxamina	2,39	1,81

Se representó el grafo para las notificaciones de FEDRA que se puede ver en la figura 4.76.

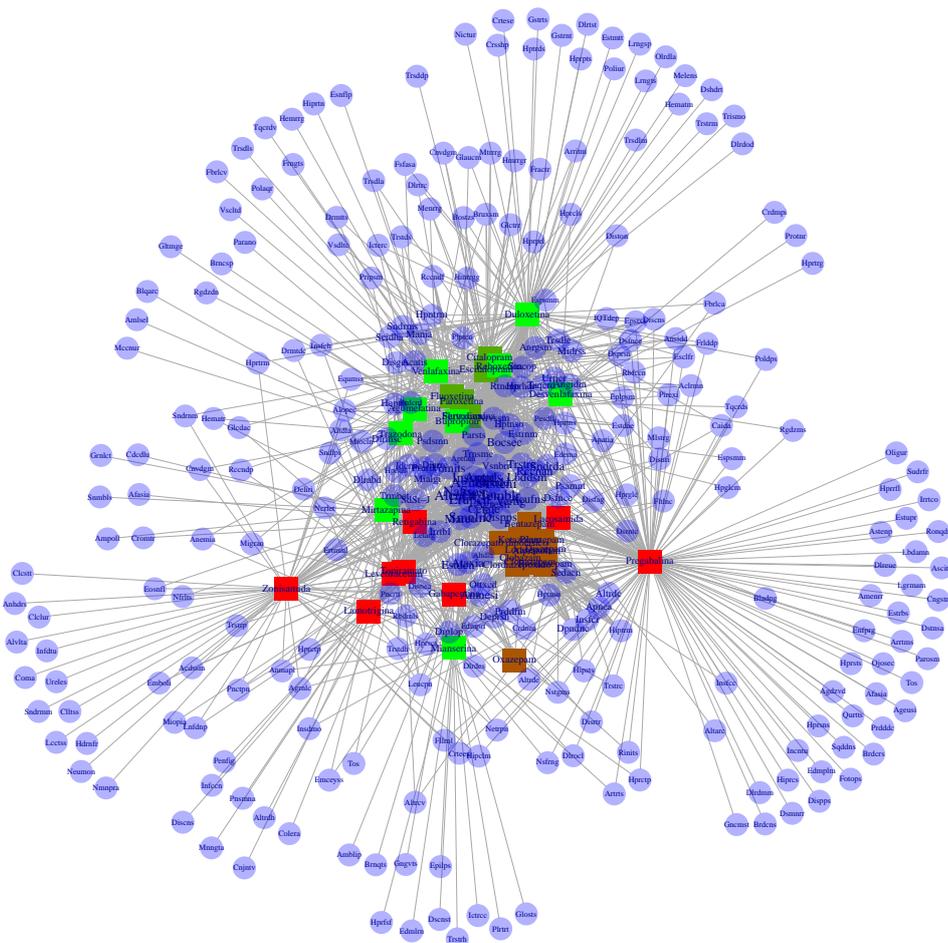


Figura 4.75: Grafo de la relación entre fármacos y reacciones presentes en BOT. (ver abreviaturas en la página 355 y ampliación en desplegable)

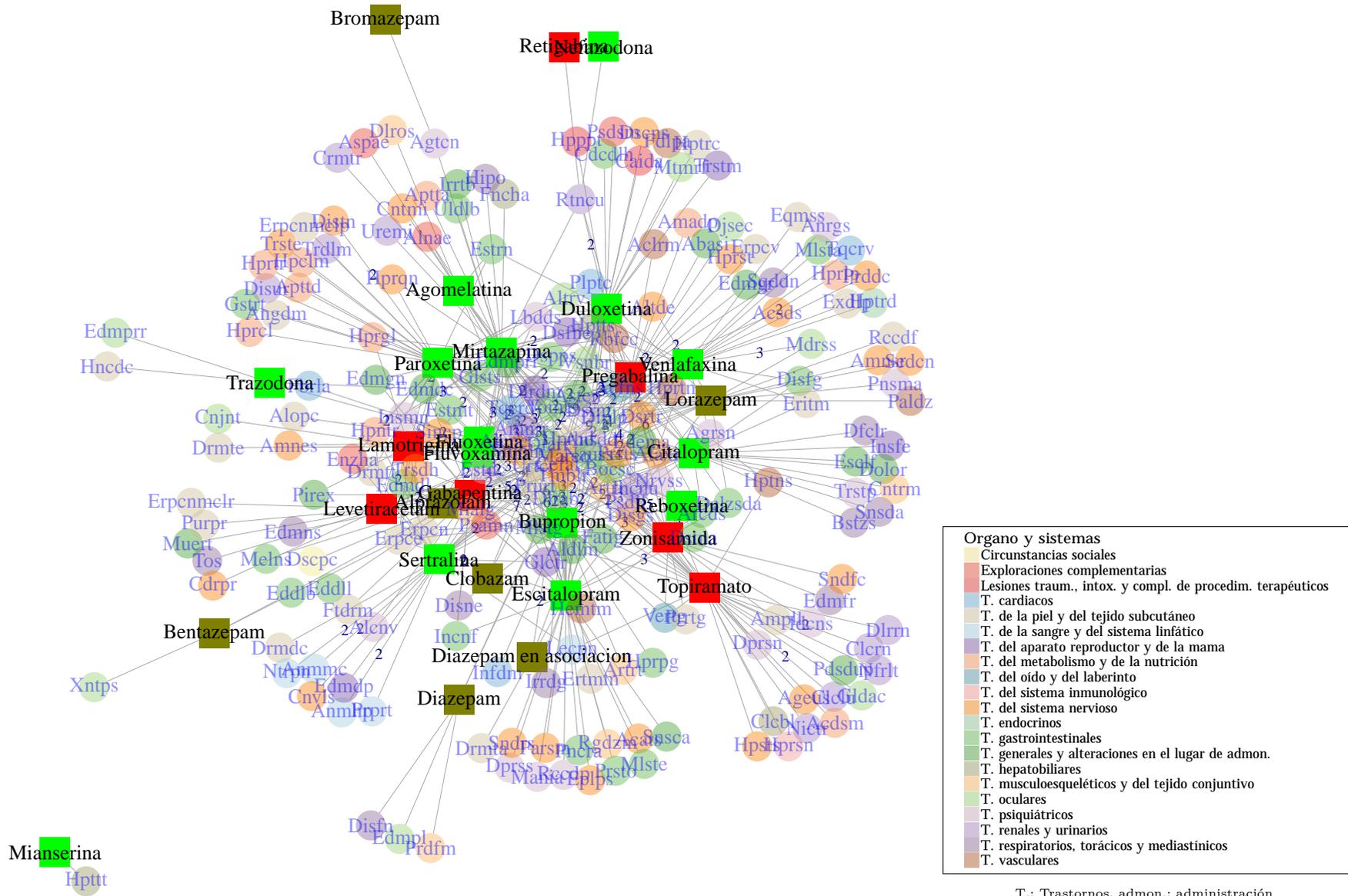


Figura 4.76: Grafo de la relación fármaco-reacción según FEDRA

En la figura 4.77 se puede observar una simplificación del grafo anterior.

En la tabla 4.142 se muestran las distancias calculadas más cortas según los datos de FEDRA.

Tabla 4.142: Distancias entre fármacos según reacciones de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Distancia	Porcentaje
Gabapentina	Fluoxetina	20,33	5,69
Pregabalina	Venlafaxina	20,30	5,69
Citalopram	Reboxetina	20,09	5,63
Clobazam	Sertralina	18,04	5,05
Gabapentina	Fluvoxamina	16,08	4,51
Lorazepam	Venlafaxina	16,06	4,50
Retigabina	Nefazodona	13,47	3,77
Zonisamida	Reboxetina	12,96	3,63
Gabapentina	Alprazolam	9,97	2,79
Fluoxetina	Fluvoxamina	4,25	1,19

#### 4.10.6. Relación entre pesos calculados

Los pesos calculados para BOT y FEDRA se pueden observar en las tablas 4.143 y 4.144.

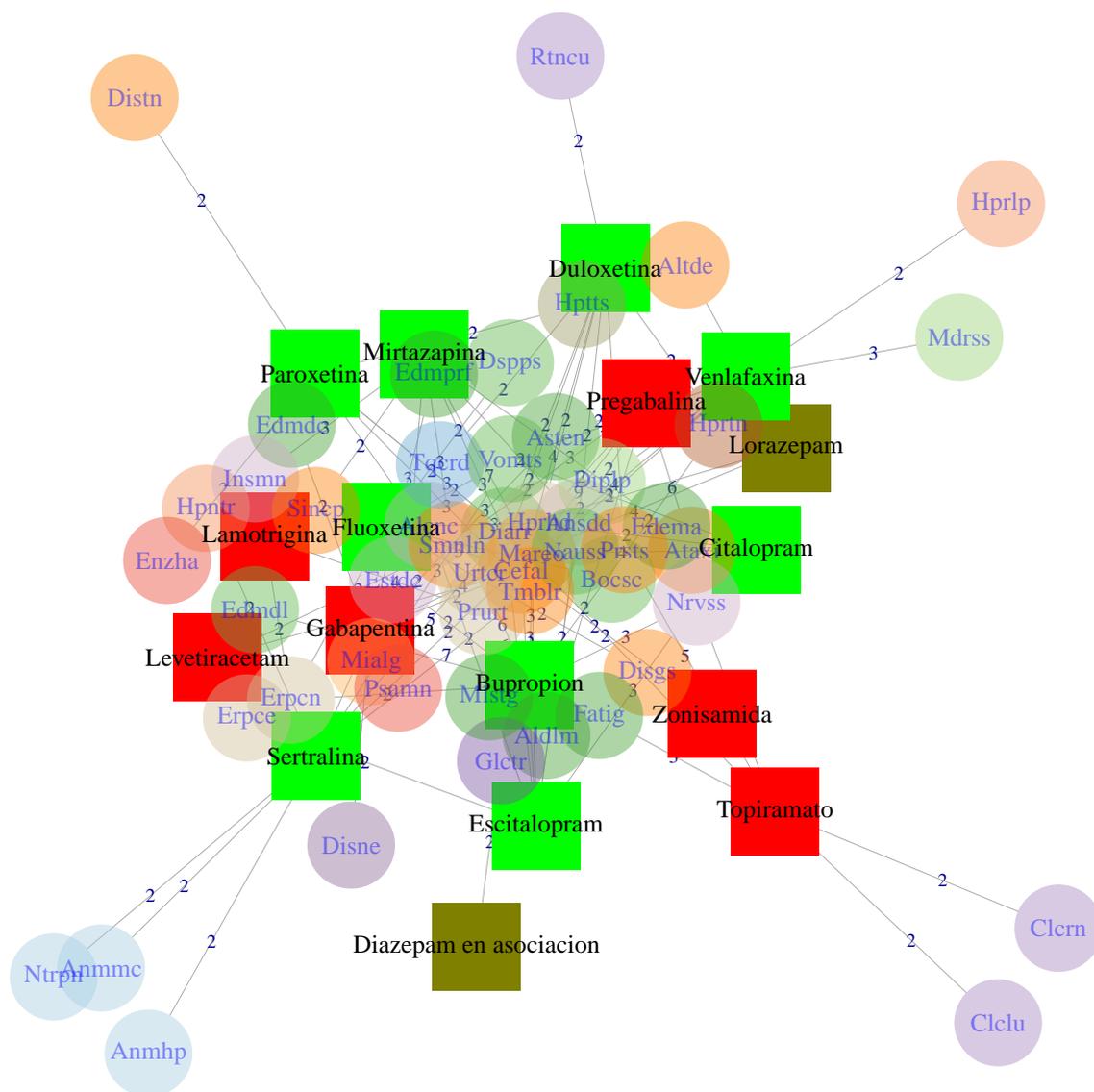


Figura 4.77: Relación de fármacos según reacciones notificadas con más de 2 notificaciones por reacción.

Tabla 4.143: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
LAMOTRIGINA	LAMOTRIGINA	0,0489	100,00
	GABAPENTINA	0,0145	29,58
	LEVETIRACETAM	0,0104	21,19
	ZONISAMIDA	0,0103	21,08
TOPIRAMATO	TOPIRAMATO	0,0990	100,00
	OXAZEPAM	0,0276	27,84
	LACOSAMIDA	0,0212	21,39
	ZONISAMIDA	0,0194	19,62
GABAPENTINA	GABAPENTINA	0,0742	100,00
	LAMOTRIGINA	0,0221	29,80
	TOPIRAMATO	0,0216	29,12
	LACOSAMIDA	0,0205	27,59
LEVETIRACETAM	LEVETIRACETAM	0,0700	100,00
	TOPIRAMATO	0,0186	26,63
	LAMOTRIGINA	0,0177	25,25
	RETIGABINA	0,0171	24,43
ZONISAMIDA	ZONISAMIDA	0,1693	100,00
	TOPIRAMATO	0,0258	15,22
	LAMOTRIGINA	0,0185	10,92
	LEVETIRACETAM	0,0163	9,60
PREGABALINA	PREGABALINA	0,2273	100,00
	LACOSAMIDA	0,0551	24,22
	RETIGABINA	0,0537	23,63
	TOPIRAMATO	0,0469	20,65
LACOSAMIDA	LACOSAMIDA	0,0847	100,00
	TOPIRAMATO	0,0189	22,28
	GABAPENTINA	0,0161	19,06
	PREGABALINA	0,0158	18,64
RETIGABINA	RETIGABINA	0,1208	100,00
	OXAZEPAM	0,0209	17,33
	LACOSAMIDA	0,0142	11,76
	PREGABALINA	0,0139	11,51
DIAZEPAM	DIAZEPAM	0,0334	100,00
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00
	LORAZEPAM	0,0334	100,00
	CLOBAZAM	0,0334	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00
	PINAZEPAM	0,0334	100,00
CLORDIAZEPOXIDO	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00
	DIAZEPAM	0,0334	100,00
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.143: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje	
OXAZEPAM	LORAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLOBAZAM	0,0334	100,00	
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00	
	PINAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00	
	OXAZEPAM	0,0446	100,00	
	TOPIRAMATO	0,0054	12,09	
	DIAZEPAM	0,0052	11,69	
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0052	11,69	
	LORAZEPAM	0,0052	11,69	
	CLOBAZAM	0,0052	11,69	
	ALPRAZOLAM	0,0052	11,69	
	PINAZEPAM	0,0052	11,69	
	CLOTIAZEPAM	0,0052	11,69	
	CLORAZEPATO DIPOTASICO	CLORAZEPATO DIPOTASICO	0,0331	100,00
LORAZEPAM	BROMAZEPAM	0,0295	89,06	
	KETAZOLAM	0,0285	85,86	
	BENTAZEPAM	0,0264	79,75	
	DIAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00	
	LORAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLOBAZAM	0,0334	100,00	
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00	
	PINAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00	
	BROMAZEPAM	BROMAZEPAM	0,0332	100,00
	KETAZOLAM	0,0294	88,56	
	CLORAZEPATO DIPOTASICO	0,0287	86,37	
	DIAZEPAM	0,0281	84,60	
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0281	84,60	
LORAZEPAM	0,0281	84,60		
CLOBAZAM	0,0281	84,60		
ALPRAZOLAM	0,0281	84,60		
PINAZEPAM	0,0281	84,60		
CLOTIAZEPAM	0,0281	84,60		
CLOBAZAM	DIAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00	
	LORAZEPAM	0,0334	100,00	
	CLOBAZAM	0,0334	100,00	
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00	
	PINAZEPAM	0,0334	100,00	

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.143: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
KETAZOLAM	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00
	KETAZOLAM	0,0313	100,00
	BROMAZEPAM	0,0285	91,04
	DIAZEPAM	0,0276	88,37
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0276	88,37
	LORAZEPAM	0,0276	88,37
	CLOBAZAM	0,0276	88,37
	ALPRAZOLAM	0,0276	88,37
	PINAZEPAM	0,0276	88,37
ALPRAZOLAM	CLOTIAZEPAM	0,0276	88,37
	DIAZEPAM	0,0334	100,00
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00
	LORAZEPAM	0,0334	100,00
	CLOBAZAM	0,0334	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00
	PINAZEPAM	0,0334	100,00
PINAZEPAM	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00
	DIAZEPAM	0,0334	100,00
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00
	LORAZEPAM	0,0334	100,00
	CLOBAZAM	0,0334	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00
	PINAZEPAM	0,0334	100,00
CLOTIAZEPAM	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00
	DIAZEPAM	0,0334	100,00
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0334	100,00
	LORAZEPAM	0,0334	100,00
	CLOBAZAM	0,0334	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0334	100,00
	PINAZEPAM	0,0334	100,00
BENTAZEPAM	CLOTIAZEPAM	0,0334	100,00
	KETAZOLAM	0,0299	100,00
	BENTAZEPAM	0,0297	99,18
	BROMAZEPAM	0,0295	98,50
	DIAZEPAM	0,0281	93,72
	CLORDIAZEPOXIDO	0,0281	93,72
	LORAZEPAM	0,0281	93,72
	CLOBAZAM	0,0281	93,72
	ALPRAZOLAM	0,0281	93,72
PINAZEPAM	0,0281	93,72	
	CLOTIAZEPAM	0,0281	93,72

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.143: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
FLUOXETINA	FLUOXETINA	0,0456	100,00
	FLUVOXAMINA	0,0325	71,40
	SERTRALINA	0,0318	69,72
	TRAZODONA	0,0268	58,85
CITALOPRAM	CITALOPRAM	0,0790	100,00
	ESCITALOPRAM	0,0665	84,20
	PAROXETINA	0,0358	45,33
	VENLAFAXINA	0,0332	42,06
PAROXETINA	PAROXETINA	0,0688	100,00
	ESCITALOPRAM	0,0256	37,27
	CITALOPRAM	0,0245	35,67
	MIRTAZAPINA	0,0207	30,05
SERTRALINA	FLUVOXAMINA	0,0372	100,00
	SERTRALINA	0,0365	98,18
	FLUOXETINA	0,0323	86,89
	ESCITALOPRAM	0,0245	65,90
FLUVOXAMINA	FLUVOXAMINA	0,0372	100,00
	SERTRALINA	0,0360	96,67
	FLUOXETINA	0,0320	86,01
	ESCITALOPRAM	0,0240	64,55
ESCITALOPRAM	ESCITALOPRAM	0,0665	100,00
	CITALOPRAM	0,0636	95,71
	PAROXETINA	0,0358	53,84
	VENLAFAXINA	0,0332	49,96
	MIANSERINA	0,1527	100,00
MIANSERINA	MIANSERINA	0,1527	100,00
	MIRTAZAPINA	0,0218	14,24
	TOPIRAMATO	0,0118	7,75
	TRAZODONA	0,0117	7,65
	TRAZODONA	0,1081	100,00
TRAZODONA	TRAZODONA	0,1081	100,00
	MIRTAZAPINA	0,0214	19,78
	FLUOXETINA	0,0209	19,34
	PAROXETINA	0,0178	16,47
MIRTAZAPINA	MIRTAZAPINA	0,0900	100,00
	MIANSERINA	0,0317	35,27
	TRAZODONA	0,0251	27,89
	PAROXETINA	0,0233	25,85
BUPROPION	BUPROPION	0,0769	100,00
	DESVENLAFAXINA	0,0243	31,57
	AGOMELATINA	0,0208	27,00
	REBOXETINA	0,0205	26,68
VENLAFAXINA	VENLAFAXINA	0,1186	100,00

Continúa en página siguiente...

Tabla 4.143: Pesos más altos calculados a partir de los datos de BOT (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
REBOXETINA	ESCITALOPRAM	0,0352	29,67
	CITALOPRAM	0,0337	28,40
	REBOXETINA	0,0312	26,27
	REBOXETINA	0,0911	100,00
	VENLAFAXINA	0,0145	15,90
	AGOMELATINA	0,0132	14,49
DULOXETINA	DESVENLAFAXINA	0,0117	12,84
	DULOXETINA	0,1234	100,00
	PAROXETINA	0,0395	32,05
	ESCITALOPRAM	0,0381	30,88
AGOMELATINA	CITALOPRAM	0,0369	29,95
	AGOMELATINA	0,0532	100,00
	REBOXETINA	0,0144	27,05
	GABAPENTINA	0,0122	22,92
	BUPROPION	0,0113	21,29
DESVENLAFAXINA	DESVENLAFAXINA	0,0649	100,00
	BUPROPION	0,0191	29,50
	VENLAFAXINA	0,0187	28,75
	REBOXETINA	0,0184	28,41

Tabla 4.144: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
LAMOTRIGINA	LAMOTRIGINA	0,0272	100,00
	TRAZODONA	0,0078	28,66
	CLOBAZAM	0,0063	23,05
	ALPRAZOLAM	0,0052	19,08
TOPIRAMATO	TOPIRAMATO	0,2585	100,00
	DIAZEPAM EN ASOCIACION	0,0455	17,59
	REBOXETINA	0,0160	6,20
GABAPENTINA	ZONISAMIDA	0,0154	5,95
	GABAPENTINA	0,1118	100,00
	DIAZEPAM EN ASOCIACION	0,0455	40,67
	LORAZEPAM	0,0185	16,54
	REBOXETINA	0,0182	16,27
LEVETIRACETAM	LEVETIRACETAM	0,1408	100,00
	SERTRALINA	0,0058	4,14

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.144: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	FLUVOXAMINA	0,0052	3,68
	TRAZODONA	0,0051	3,62
ZONISAMIDA	ZONISAMIDA	0,1185	100,00
	LORAZEPAM	0,0108	9,11
	TOPIRAMATO	0,0099	8,38
	GABAPENTINA	0,0096	8,11
PREGABALINA	PREGABALINA	0,1692	100,00
	RETIGABINA	0,0556	32,84
	NEFAZODONA	0,0556	32,84
	DIAZEPAM EN ASOCIA- CION	0,0455	26,87
RETIGABINA	RETIGABINA	0,0556	100,00
	NEFAZODONA	0,0556	100,00
	DULOXETINA	0,0018	3,23
	MIRTAZAPINA	0,0014	2,44
DIAZEPAM	DIAZEPAM	0,0565	100,00
	FLUVOXAMINA	0,0012	2,18
	LORAZEPAM	0,0011	1,94
	CITALOPRAM	0,0010	1,83
LORAZEPAM	LORAZEPAM	0,1698	100,00
	VENLAFAXINA	0,0148	8,75
	GABAPENTINA	0,0113	6,68
	ZONISAMIDA	0,0103	6,04
BROMAZEPAM	BROMAZEPAM	0,0526	100,00
	MIRTAZAPINA	0,0013	2,44
CLOBAZAM	CLOBAZAM	0,0063	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0016	25,00
	LAMOTRIGINA	0,0010	15,38
	AGOMELATINA	0,0008	12,58
ALPRAZOLAM	DIAZEPAM EN ASOCIA- CION	0,0455	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0429	94,44
	CLOBAZAM	0,0063	13,78
	TRAZODONA	0,0051	11,22
DIAZEPAM EN ASOCIA- CION	DIAZEPAM EN ASOCIA- CION	0,0839	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0114	13,54

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.144: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	SERTRALINA	0,0035	4,17
	FLUOXETINA	0,0032	3,82
BENTAZEPAM	BENTAZEPAM	0,3469	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0011	0,31
	GABAPENTINA	0,0010	0,30
	LAMOTRIGINA	0,0007	0,19
FLUOXETINA	FLUOXETINA	0,0478	100,00
	DIAZEPAM EN ASOCIACION	0,0385	80,44
	REBOXETINA	0,0131	27,44
	VENLAFAXINA	0,0096	20,03
CITALOPRAM	CITALOPRAM	0,0979	100,00
	DIAZEPAM EN ASOCIACION	0,0385	39,29
	REBOXETINA	0,0106	10,82
	FLUOXETINA	0,0088	9,00
PAROXETINA	PAROXETINA	0,0897	100,00
	LORAZEPAM	0,0178	19,85
	MIRTAZAPINA	0,0165	18,41
	VENLAFAXINA	0,0153	17,09
SERTRALINA	SERTRALINA	0,1727	100,00
	DIAZEPAM EN ASOCIACION	0,0385	22,27
	LEVETIRACETAM	0,0092	5,31
	ALPRAZOLAM	0,0078	4,53
FLUVOXAMINA	FLUVOXAMINA	0,0191	100,00
	TRAZODONA	0,0051	26,77
	FLUOXETINA	0,0037	19,52
	LEVETIRACETAM	0,0037	19,41
ESCITALOPRAM	ESCITALOPRAM	0,2460	100,00
	REBOXETINA	0,0135	5,48
	PREGABALINA	0,0111	4,50
	MIRTAZAPINA	0,0102	4,14
MIANSERINA	MIANSERINA	0,1429	100,00
TRAZODONA	TRAZODONA	0,1015	100,00
	ALPRAZOLAM	0,0026	2,51
	LAMOTRIGINA	0,0024	2,36

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.144: Pesos más altos calculados a partir de los datos de FEDRA (cont.)

Fármaco 1	Fármaco 2	Peso	Porcentaje
	FLUVOXAMINA	0,0020	2,01
NEFAZODONA	RETIGABINA	0,0556	100,00
	NEFAZODONA	0,0556	100,00
	DULOXETINA	0,0018	3,23
	MIRTAZAPINA	0,0014	2,44
MIRTAZAPINA	MIRTAZAPINA	0,1055	100,00
	AGOMELATINA	0,0564	53,42
	RETIGABINA	0,0556	52,64
	NEFAZODONA	0,0556	52,64
BUPROPION	BUPROPION	0,0664	100,00
	DIAZEPAM EN ASOCIA- CION	0,0455	68,44
	ALPRAZOLAM	0,0165	24,92
	REBOXETINA	0,0152	22,86
VENLAFAXINA	VENLAFAXINA	0,1502	100,00
	LORAZEPAM	0,0234	15,61
	DULOXETINA	0,0132	8,82
	FLUOXETINA	0,0120	7,97
REBOXETINA	REBOXETINA	0,0391	100,00
	PREGABALINA	0,0045	11,63
	GABAPENTINA	0,0029	7,50
	FLUOXETINA	0,0027	7,00
DULOXETINA	DULOXETINA	0,1909	100,00
	RETIGABINA	0,0556	29,10
	NEFAZODONA	0,0556	29,10
	VENLAFAXINA	0,0137	7,17
AGOMELATINA	AGOMELATINA	0,2973	100,00
	MIRTAZAPINA	0,0124	4,16
	REBOXETINA	0,0049	1,64
	CLOBAZAM	0,0035	1,19

En las tablas 4.145 y 4.146 se puede ver las independencias calculadas para los fármacos del grupo según los datos de BOT y FEDRA.

En las figuras 4.78 y 4.79 se observan respectivamente las relaciones de mayor peso entre fármacos del grupo según BOT.

En las figuras 4.80 y 4.81 se observan respectivamente las relaciones de mayor y menor peso entre fármacos del grupo según BOT. La intensidad en los colores de las reacciones son proporcionales al número de fármacos que comparten esa reacción.

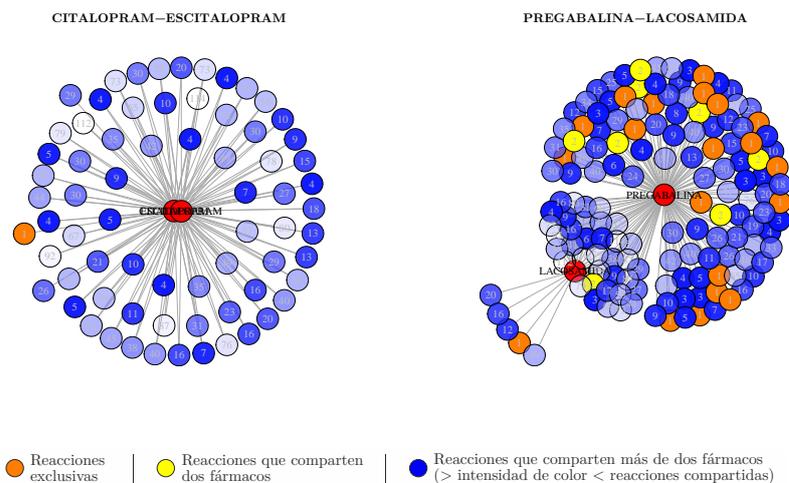


Figura 4.78: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de BOT

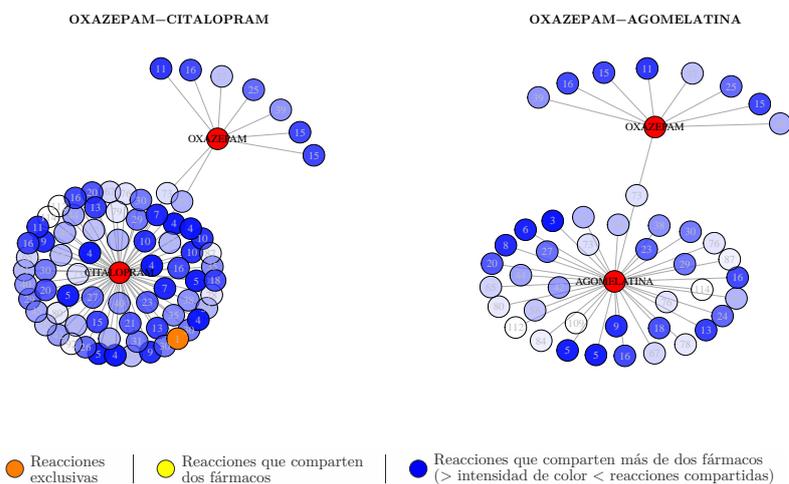


Figura 4.79: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de BOT

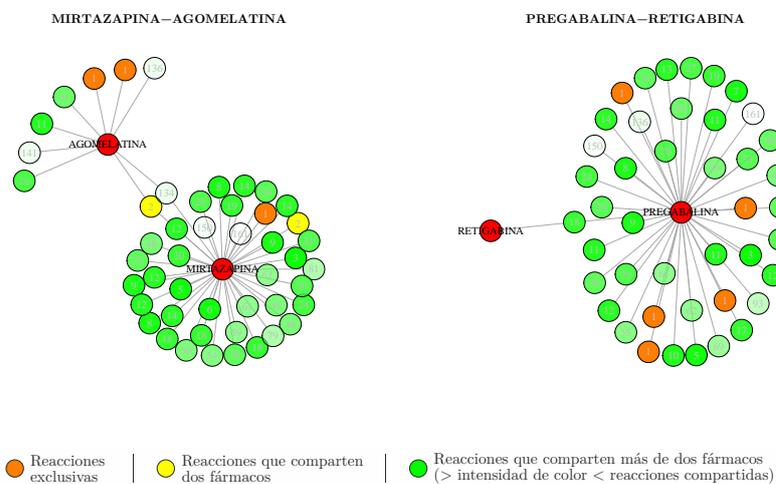


Figura 4.80: Relaciones fármaco-reacción con mayores pesos según datos de FEDRA

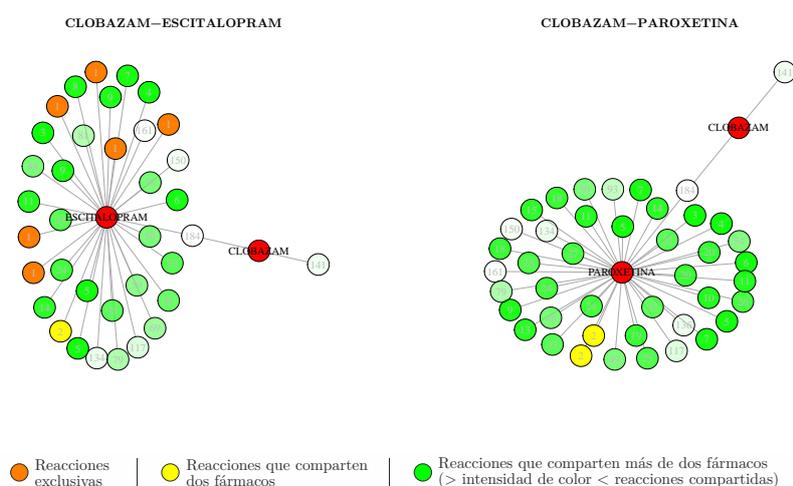


Figura 4.81: Relaciones fármaco-reacción con menores pesos según datos de FEDRA

#### 4.10.7. Relación entre reacciones de BOT y FEDRA

La tabla 4.147 muestra las reacciones que aparecen en BOT, FEDRA o en ambos.

Tabla 4.147: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
SocCi			Discapacidad para caminar
Inv	Amilasa elevada	Peso disminuido	Alanina aminotransferasa elevada
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Peso aumentado	Aspartato aminotransferasa elevada
	Creatinina elevada en sangre		Enzimas hepáticos aumentados
	Urea elevada en sangre		
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado		
	Glutamyltransferasa gamma elevada		
	Transaminasas elevadas		
	Fosfatasa alcalina sangre aumentada		
Inj&P	Fractura	Caída	Hipotensión por procedimiento terapéutico
Card	Arritmia	Fibrilación auricular	Infarto de miocardio
	Aleteo auricular	Palpitaciones	
	Bloqueo auriculoventricular	Taquicardia	
	Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Taquicardia ventricular	
	Bradicardia		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.147: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Insuficiencia cardíaca Arritmia sinusal Bradicardia sinusal Taquicardia sinusal Torsade de pointes Fibrilación ventricular Cardiomiopatía isquémica		
-----			
Skin	Anhidrosis Sudor frío Cambio de color de las uñas Pénfigo Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos	Alopecia Angioedema Ampolla Dermatitis Dermatitis de contacto Equimosis Eritema multiforme Hiperhidrosis Reacción de fotosensibilidad Prurito Erupción Urticaria	Dermatitis acneiforme Dermatitis exfoliativa Eritema Hipotricosis Purpura Erupción eritematosa Erupción macular Erupción maculopapular Erupción vesicular Exfoliación de la piel Hinchazón de cara Fotodermatitis Prurito generalizado
-----			
Blood	Agranulocitosis Anemia Anemia aplásica Eosinofilia Granulocitopenia Leucocitosis Linfadenopatía Pancitopenia Trombocitopenia Trastorno de la sangre Insuficiencia de médula ósea	Leucopenia Neutropenia	Anemia macrocítica Anemia hipercrómica Púrpura trombocitopénica
-----			
Repro	Dismenorrea Trastorno de la eyaculación Ginecomastia Menorragia Metrorragia	Amenorrea Dolor de mama Galactorrea Trastorno menstrual Disfunción eréctil	Insuficiencia eyaculatoria Edema del pene

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.147: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Priapismo		
	Dolor testicular		
Metab	Deshidratación	Hipercolesterolemia	Aumento anormal de peso
	Hiperpotasemia	Hiperglucemia	Hiperlipidemia
	Hiperfosfatemia	Hipertrigliceridemia	
	Hipoglucemia	Hipocaliemia	
	Polidipsia	Hiponatremia	
		Apetito aumentado	
		Acidosis metabólica	
		Apetito disminuido	
Nerv	Afasia	Ageusia	Hiperquinesia
	Bradicinesia	Acatisia	Contracciones musculares involuntarias
	Coma	Amnesia	Amnesia retrógrada
	Coordinación anormal	Ataxia	Cuadriparesia
	Alteración de la atención	Convulsión	Acceso súbito de sueño
	Convulsión de gran mal	Mareo	Sueño deficiente
	Hipertonía	Disartria	
	Hiporreflexia	Disgeusia	
	Letargia	Discinesia	
	Migraña	Distonía	
	Síndrome miasténico	Epilepsia	
	Mioclono	Trastorno extrapiramidal	
	Síndrome neuroléptico maligno	Cefalea	
	Nistagmus	Hiperestesia	
	Hiperactividad psicomotora	Hipoestesia	
	Estupor	Pérdida de conciencia	
	Discinesia tardía	Parestesia	
	Epilepsia mioclónica	Parosmia	
	Trastorno cognoscitivo	Sedación	
	Síndrome de la pierna inquieta	Síndrome serotoninérgico	
		Somnolencia	
		Trastorno del habla	
		Síncope	
		Temblor	
		Alteración del equilibrio	
Gastr	Ascitis	Distensión abdominal	Molestia abdominal
	Olor del aliento	Dolor abdominal	Dolor en la zona superior del abdomen
	Flatulencia	Estreñimiento	Incontinencia fecal

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.147: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Diarrea	Cambio de color de las heces
	Hemorragia gastrointestinal	Boca seca	Hiperplasia gingival
	Pancreatitis	Dispepsia	Edema de labio
	Hemorragia rectal	Disfagia	Ulceración de la boca
	Hipersecreción salival	Gastritis	Edema de la boca
		Glositis	Pancreatitis aguda
		Melenas	Arcadas
		Náuseas	Edema de la lengua
		Estomatitis	Malestar epigástrico
		Vómitos	Parestesia oral
Genrl	Dolor torácico	Astenia	Muerte
	Hipertermia maligna	Escalofrío	Edema de cara
	Hipotermia	Irritabilidad	Fatiga
		Malestar general	Sensación anormal
		Edema	Alteración de la marcha
		Edema periférico	Edema generalizado
		Pirexia	Edema gravitacional
			Dolor
			Abasia
			Problema de sustitución de un producto
Hepat	Colecistitis	Hepatitis	Cólico biliar
	Colelitiasis		Función hepática anormal
	Insuficiencia hepática		Hepatitis tóxica
	Ictericia		
	Ictericia colestática		
	Trastorno hepático		
Musc	Dolor de espalda	Artritis	Artralgia
	Rigidez muscular	Pérdida de fuerza muscular	Dolor óseo
	Espasmos musculares	Mialgia	Rigidez musculoesquelética
	Dolor musculoesquelético		Contractura muscular
	Dolor en una extremidad		
	Poliartritis		
	Rabdomiolisis		
	Trismo		
	Rigidez de nuca		
Eye	Trastorno de la acomodación	Glaucoma de ángulo cerrado	Edema palpebral
	Ambliopía	Conjuntivitis	Edema periorbital

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.147: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Astenopía	Diplopía	Xantopsia
	Irritación ocular	Ojo seco	Metamorfopsia
	Dolor ocular	Midriasis	
	Glaucoma	Visión borrosa	
	Queratitis	Alteración visual	
	Lagrimo aumentado		
	Miopía		
	Fotopsia		
	Estrabismo		
	Agudeza visual disminuida		
Psych	Apatía	Agresión	Depresión suicida
	Bruxismo	Agitación	Alucinación visual
	Delirio	Anorgasmia	
	Dependencia	Ansiedad	
	Despersonalización	Estado confusional	
	Estado de ánimo eufórico	Depresión	
	Libido aumentada	Desorientación	
	Alteración del humor	Alucinación	
	Paranoia	Insomnio	
	Trastorno del sueño	Libido disminuida	
	Sonambulismo	Manía	
	Síndrome de abstinencia	Nerviosismo	
	Alteración de conducta	Pesadilla	
		Reacción de pánico	
		Ideación suicida	
		Pensamiento anormal	
		Trastorno psicótico	
Renal	Hematuria	Cálculo urinario	Uremia
	Hidronefrosis	Cromaturia	Cólico renal
	Micción urgente	Disuria	Dolor renal
	Oliguria	Trastorno de la micción	
	Polaquiuria	Nefrolitiasis	
	Poliuria	Nicturia	
	Proteinuria	Incontinencia urinaria	
	Fallo renal	Retención urinaria	
Resp	Alveolitis alérgica	Tos	Sensación de ahogo
	Apnea	Disnea	Disfonía
	Broncoespasmo	Sequedad nasal	Hipo
	Epistaxis	Bostezos	Edema nasal
	Edema laríngeo		Edema faríngeo
	Laringoespasmo		Dificultad respiratoria
	Congestión nasal		Irritación de garganta

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Continúa en la página siguiente...

Tabla 4.147: Comparación de reacciones incluidas en BOT y en FEDRA (cont.)

SOC	Reacciones en BOT	Reacciones en ambos	Reacciones en FEDRA
	Neumonía por aspiración		
	Eosinofilia pulmonar		
	Edema pulmonar		
	Insuficiencia respiratoria		
	Ronquidos		
Vasc	Crisis hipertensiva	Rubefacción	Fluctuación de la presión arterial
	Hipotensión ortostática	Hematoma	Palidez
	Frialdad periférica	Hipertensión	
	Vasculitides	Hipotensión	
	Vasodilatación	Acaloramiento	
	Hemorragia		
	Embolia		
Infec	Bronquitis		
	Cólera		
	Gastroenteritis		
	Gingivitis		
	Infección		
	Laringitis		
	Meningitis aséptica		
	Nasofaringitis		
	Faringitis		
	Neumonía		
	Rinitis		
	Infección del tracto urinario		
Ear	Dolor de oídos	Acúfenos	
	Hiperacusia	Vértigo	
	Ototoxicidad		
Immun	Reacción anafiláctica	Hipersensibilidad	
Endo	Hiperprolactinemia	Hipotiroidismo	
	Secreción inadecuada de hormona antidiurética		

Ver abreviaturas de SOC en página 370

Los índices de similitud entre las diferentes bases de datos se puede ver en la tabla 4.148.

Tabla 4.145: Tabla de independencias del grupo estudiado según BOT

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
N05BA91	BENTAZEPAM	13,24
N05BA01	DIAZEPAM	11,97
N05BA02	CLORDIAZEPOXIDO	11,97
N05BA06	LORAZEPAM	11,97
N05BA09	CLOBAZAM	11,97
N05BA12	ALPRAZOLAM	11,97
N05BA14	PINAZEPAM	11,97
N05BA21	CLOTIAZEPAM	11,97
N06AB06	SERTRALINA	11,77
N05BA10	KETAZOLAM	10,96
N06AB08	FLUVOXAMINA	10,84
N05BA08	BROMAZEPAM	10,17
N05BA05	CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	9,87
N06AB03	FLUOXETINA	7,42
N06AB10	ESCITALOPRAM	5,33
N06AB04	CITALOPRAM	4,20
N06AX12	BUPROPION	3,60
N06AX21	DULOXETINA	3,36
N03AX14	LEVETIRACETAM	3,27
N06AX23	DESVENLAFAXINA	3,20
N06AX22	AGOMELATINA	3,00
N06AB05	PAROXETINA	2,83
N03AX12	GABAPENTINA	2,73
N03AX09	LAMOTRIGINA	2,65
N06AX11	MIRTAZAPINA	2,28
N06AX16	VENLAFAXINA	2,24
N03AX16	PREGABALINA	1,96
N03AX18	LACOSAMIDA	1,87
N03AX11	TOPIRAMATO	1,77
N06AX05	TRAZODONA	1,63
N06AX18	REBOXETINA	1,48
N03AX15	ZONISAMIDA	1,34
N03AX21	RETIGABINA	1,31
N05BA04	OXAZEPAM	1,26
N06AX03	MIANSERINA	1,18

Tabla 4.146: Tabla de independencias del grupo estudiado según FEDRA

Código ATC	Nombre	Grado de independencia
N03AX09	LAMOTRIGINA	69,45
N05BA09	CLOBAZAM	28,52
N06AB08	FLUVOXAMINA	23,52
N06AX11	MIRTAZAPINA	21,06
N06AB03	FLUOXETINA	17,13
N06AX12	BUPROPION	13,46
N06AB05	PAROXETINA	13,28
N05BA12	ALPRAZOLAM	5,78
N06AB04	CITALOPRAM	5,60
N03AX12	GABAPENTINA	4,64
N06AX18	REBOXETINA	3,51
N03AX16	PREGABALINA	3,45
N06AX16	VENLAFAXINA	3,00
N05BA01	DIAZEPAM	2,97
N06AB06	SERTRALINA	2,97
N06AX21	DULOXETINA	2,70
N03AX15	ZONISAMIDA	2,67
N05BA08	BROMAZEPAM	2,56
N03AX21	RETIGABINA	2,08
N06AX06	NEFAZODONA	2,08
N03AX11	TOPIRAMATO	2,05
N05BA51	DIAZEPAM EN ASOCIACIÓN	1,99
N06AB10	ESCITALOPRAM	1,85
N03AX14	LEVETIRACETAM	1,83
N05BA06	LORAZEPAM	1,65
N06AX05	TRAZODONA	1,46
N06AX22	AGOMELATINA	1,14
N06AX03	MIANSERINA	1,09
N05BA91	BENTAZEPAM	1,01

Tabla 4.148: Reacciones en común entre fármacos del grupo estudiado y proporción de similitud

Fármaco	BOT	FEDRA	Comunes	$PS_{BOT}$	$PS_{FEDRA}$
LAMOTRIGINA	34	13	6	0,18	0,46
TOPIRAMATO	46	31	12	0,26	0,39
GABAPENTINA	52	31	12	0,23	0,39
LEVETIRACETAM	59	14	8	0,14	0,57
ZONISAMIDA	61	20	7	0,11	0,35
PREGABALINA	145	43	32	0,22	0,74
LACOSAMIDA	41	0	0	0,00	
RETIGABINA	38	1	1	0,03	1,00
DIAZEPAM	34	5	2	0,06	0,40
CLORDIAZEPOXIDO	34	0	0	0,00	
OXAZEPAM	9	0	0	0,00	
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	34	0	0	0,00	
LORAZEPAM	34	19	6	0,18	0,32
BROMAZEPAM	33	1	1	0,03	1,00
CLOBAZAM	34	2	0	0,00	0,00
KETAZOLAM	32	0	0	0,00	
ALPRAZOLAM	34	8	2	0,06	0,25
PINAZEPAM	34	0	0	0,00	
CLOTIAZEPAM	34	0	0	0,00	
BENTAZEPAM	36	3	0	0,00	0,00
FLUOXETINA	59	24	11	0,19	0,46
CITALOPRAM	71	32	15	0,21	0,47
PAROXETINA	48	42	15	0,31	0,36
SERTRALINA	60	22	10	0,17	0,45
FLUVOXAMINA	58	10	7	0,12	0,70
ESCITALOPRAM	68	35	16	0,24	0,46
MIANSERINA	37	1	0	0,00	0,00
TRAZODONA	46	4	1	0,02	0,25
MIRTAZAPINA	54	41	20	0,37	0,49
BUPROPION	66	33	16	0,24	0,48
VENLAFAXINA	71	30	14	0,20	0,47
REBOXETINA	33	5	2	0,06	0,40
DULOXETINA	110	31	23	0,21	0,74
AGOMELATINA	36	9	3	0,08	0,33
DESVENLAFAXINA	52	0	0	0,00	

$PS_{BOT}$ : proporción de similitud de BOT,  $PS_{FEDRA}$ : proporción de similitud de FEDRA



## 5

# Discusión

### 5.1. Sobre las notificaciones recibidas y sus notificadores

El Principado de Asturias es una comunidad autónoma pequeña, uniprovincial, comparada con el resto de comunidades autónomas de España, supone aproximadamente un 2 % de la población total del país (Instituto Nacional de Estadística, 2015). La tasa de notificación del CFVAS en los años del estudio fue de 336 notificaciones por millón de habitantes año, una tasa que, si se compara con las notificaciones recibidas en el año 2008 en toda España, se sitúa por encima de la media nacional, que era de 213 (Madurga y col., 2010), pero no supera las tasas de notificación de otros países como Singapur, con cerca de 2.900 notificaciones por millón de habitantes año, que está en la cabeza de notificaciones, o Estados Unidos, con una tasa de notificación de aproximadamente 1.500 por millón de habitantes año o Irlanda en torno a las 1.000 por millón de habitantes y año (WHO, 2013).

El sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por profesionales sanitarios, además de ser relativamente sencillo, constituye uno de los métodos de mayor coste-efectividad para la generación de señales sobre RAM graves y raras no descubiertas durante los ensayos clínicos (Figueiras, 2009). Cuando no se notifican reacciones adversas, las señales no son detectadas y es difícil establecer factores de riesgo, sin embargo, a pesar de que el sistema de notificación espontánea es el sistema más utilizado en el registro de reacciones adversas, presenta una serie de limitaciones, siendo, posiblemente, el más destacado el de la infranotificación. De hecho, se ha estimado que tan solo se notifican alrededor del 10 % de las reacciones adversas que ocurren (Mittmann y col., 2012). Estas actitudes listadas por Inman en 1996 (ver página 14) se pueden clasificar en 3 grupos: actitudes relacionadas con la actividad profesional (falta de incentivos, temor a demandas y ambición por publicar), actitudes sobre el conocimiento de reacciones adversas (complacencia, inseguridad, indiferencia, ignorancia y retraimiento) y excusas dadas por el profesional sanitario (Alvarez-Requejo y col., 1998). Lopez-Gonzalez y col. en 2009 publicaron una revisión sobre la influencia de las distintas actitudes en la infranotificación de RAM y encontraron, a falta de más estudios sobre el tema, que las actitudes más influyentes en la infranotificación eran: la ignorancia (95 %), por creer que tan solo las reacciones adversas graves deben notificarse; el retraimiento (72 %), por conside-

rar ridículo notificar meras sospechas de RAM; letargo (77%), por falta de interés o de tiempo u otras excusas para no cubrir una TA; indiferencia (67%), por creer que un caso de un médico individual no contribuye al conocimiento médico) y por complacencia (47%), por creer que tan solo los medicamentos seguros son los que están en el mercado.

Otras limitaciones características de los estudios basados en la notificación espontánea y que, por tanto, comparte nuestro trabajo, es que no permiten cuantificar incidencias debido a que se desconoce el número exacto de sujetos expuestos al medicamento. Las fuentes de datos sobre el uso de medicamentos en una población incluyen estudios de mercado y análisis de bases de datos de ventas o de prescripción. Sin embargo, la prescripción o venta de medicamentos no es necesariamente igual al uso de los mismos, ya que en ocasiones el paciente retira el medicamento de una oficina de farmacia pero no lo consume, también existen muchos medicamentos que se venden sin receta médica, de los cuales existe poca información de consumo.

Otros inconvenientes se refieren al sesgo de selección de medicamentos, ya que el sistema da prioridad a la notificación de sospechas de RAM graves y a las que involucran a medicamentos nuevos, sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. De hecho, el pico de notificación espontánea de RAM de un medicamento se encuentra al final del segundo año de comercialización, para posteriormente reducirse considerablemente a pesar de que la tasa de prescripción se haya incrementado, es lo que se conoce como efecto Weber (Weber, 1984). Por otro lado, la identificación de eventos adversos y las tasas de notificación pueden ser mayores si se emite algún tipo de advertencia sobre el fármaco en estudio o recomendaciones de vigilancia específicos. Otro sesgo de método es que en ocasiones es difícil la detección de reacciones adversas de aparición retardada (Wallenstein y col., 2001).

Las notificaciones recibidas fueron sobre todo a expensas de la notificación espontánea, destacando las notificaciones a través de la TA que suponían el 99,96% del total de notificaciones recibidas, el resto de notificaciones se pueden considerar anecdóticas. Desde el inicio de la actividad del CFVAS el número de notificaciones recibidas fue en aumento cada año, se observa un pico en 2007, que coincide con un aumento de la actividad notificadora de todos los grupos de profesionales sanitarios, tanto médicos como farmacéuticos, probablemente relacionada con estudios realizados durante esos años y que no tienen influencia sobre las notificaciones de otros años. Este pico no se observa en otros momentos.

En números absolutos el área sanitaria con más notificaciones es el área IV, que se corresponde con el área más poblada de Asturias y que además incluye el hospital de referencia de Asturias, el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) (Instituto Nacional de Estadística, 2015; Salud del Principado de Asturias, 2015). En cambio, si comparamos el número de notificaciones recibidas por cantidad de población de las áreas sanitarias, observamos que la tasa de notificación es mayor en las áreas VII y VI, que tienen como referencia los hospitales de Mieres y Arriondas respectivamente, unas zonas con mucha menos población.

La mayoría de los casos fueron notificados a través de una única vía, aunque en algunas ocasiones se detectaron notificaciones duplicadas. Estas fueron sobre todo por haber recibido notificaciones del mismo caso a través de TA y la industria farmacéutica. Hay que tener en cuenta que en ocasiones es difícil reconocer notificaciones

duplicadas, ya que pueden no coincidir algunos datos recibidos. Aunque FEDRA dispone de un algoritmo para la detección de casos duplicados, en ocasiones es posible que no se detecten, y es en esa situación en la que los técnicos de farmacovigilancia deben, con sus conocimientos, intentar detectarlas (AEMPS, 2011a).

La mayoría de los casos notificados no fueron graves y su distribución fue similar a la que aparece en toda la base de datos FEDRA. Dentro de las notificaciones graves la mayoría lo fueron por considerarse médicamente significativas, no tanto por el resto de criterios de gravedad, como por que la reacción provocara un ingreso hospitalario o pusiera en peligro la vida del paciente. Esta distribución se diferencia de los datos mostrados por Madurga y col. (2010) en los que la distribución que había en toda FEDRA era con predominio de los casos que precisaron ingreso hospitalario (41 %), siendo los médicamente significativos solo un 20 % de los mismos. La subjetividad en la evaluación de este criterio podría ser una razón que explique las diferencias en las frecuencias observadas.

La distribución por sexos es similar a la de toda España, predominando el sexo femenino con un pico de notificación en el grupo de edad de 70 a 79 años. Este pico de edad también aparece en los hombres, aunque la cantidad absoluta de notificaciones, en general, es menor. Esta distribución se asemeja a la de estudios previos realizados, como los realizados por Medina y col. (2000) en los que los casos relacionados con el sexo femenino se sitúan en torno al 60 % o el de Zapatero y col. (2010). Estos datos hay que tomarlos con cautela, ya que en el meta-análisis realizado por Puche y col. (2006) lo consideran un factor controvertido, mientras que Zopf y col. (2009) o Tran y col. (1998) llegan a la conclusión de que el sexo femenino es un factor predisponente para la aparición de RAM.

En cuanto a la profesión del notificador, sigue una distribución con una notificación más alta por parte de los profesionales médicos de lo que lo hace en España (Madurga y col., 2010), si lo comparamos con los datos que tenemos de la Comunidad de Madrid en el año 2002, la notificación por parte de los médicos de atención primaria (AP) es más alta en Asturias que en Madrid donde las notificaciones por parte de este colectivo se situaba en un 45 % (Ibañez y col., 2003). Aunque pueden influir muchos aspectos en esta diferencia, uno importante es que el número de facultativos en el ámbito hospitalario es mayor al de los de AP (2.097 médicos de hospital frente a 1.024 médicos de atención primaria en el año 2012) (SESPA, 2012). Aunque existen estudios que no detectan diferencia entre la infranotificación entre el ámbito hospitalario y el extrahospitalario (Hazell y col., 2006), en nuestro caso sí que la hay. La falta de informatización de los hospitales, como es el caso durante el periodo de nuestro estudio, puede hacer pensar que esto puede dificultar la notificación, ya que puede haber menos accesibilidad a las TA, pero existen estudios en los que la disponibilidad de los formularios en formato electrónico se consideran un impedimento para la correcta notificación de RAM, por desconocimiento del funcionamiento de los programas informáticos por parte del personal sanitario (Esteban y col., 2006). El seguimiento de los pacientes es más continuo desde la AP si lo comparamos con la atención hospitalaria, cosa que facilita la detección de reacciones adversas. También ayuda el mejor conocimiento del paciente por parte del facultativo.

La infranotificación es un problema bien conocido del programa de notificación espontánea (Alvarez-Requejo y col., 1998), y depende de muchos aspectos relaciona-

dos con los notificadores. El número de notificadores que han notificado alguna vez al CFVAS es muy bajo teniendo en cuenta la cantidad de profesionales sanitarios que trabajan en la sanidad asturiana. En el año 2012 había 10.291 sanitarios trabajando en la sanidad pública (SESPA, 2012), mientras que el número de notificadores de ese mismo año fue de 178. Esto se puede considerar bajo, ya que supone solo un 0,02 % de los profesionales habían notificado en alguna ocasión. Además, hemos de tener en cuenta que en los datos aportados por el SESPA no se incluyen a los farmacéuticos, ni al personal eventual, ni al personal que trabaja en instituciones privadas, por lo que ese porcentaje sería incluso menor.

Aunque en los primeros años del CFVAS los nuevos notificadores suponían aproximadamente el 50 % de todos los profesionales que notificaban en un año, en los últimos años en torno al 70 % de los notificadores ya habían notificado alguna sospecha de RAM anteriormente. Esto tiene sentido, ya que fueron necesarios unos años para dar a conocer el funcionamiento del SEFV-H en Asturias, y pasados estos primeros años se estabilizó el número de nuevas incorporaciones.

Los resultados obtenidos en esta tesis muestran que la mitad de los notificadores lo hacen en una sola ocasión, siendo menos de la mitad los que notifican más de una vez. Por otro lado el mayor número de notificaciones por notificador no parece influir en la relevancia, estando el número de notificaciones relevantes por notificador en torno al 50 %. Si diferenciamos entre los notificadores intrahospitalarios y extrahospitalarios, el porcentaje disminuye entre los extrahospitalarios y aumenta en los intrahospitalarios, en los que el número de notificaciones relevantes es superior al 75 % de las notificaciones realizadas por un único notificador.

En la mayoría de los casos el notificador tarda en notificar menos de un mes desde que aparece la RAM. De nuevo la implantación de sistemas de notificación electrónica podrían facilitar y acelerar la notificación de RAM. Habría que tomar medidas para estimular la notificación por parte de estos colectivos.

Para considerar que una notificación o TA contiene suficiente información es necesario que exista al menos información sobre el profesional sanitario identificable como notificador, un paciente identificable, al menos una sustancia o medicamento sospechoso y al menos una sospecha de reacción adversa (AEMPS, 2011a). A partir de esa información se harán todos los esfuerzos posibles para obtener y remitir información adicional cuando se disponga de la misma por parte de los CFVA. Las notificaciones recibidas en el CFVAS estaban generalmente bien cumplimentadas y en su mayoría, además de la información mínima necesaria, se conocía el día de inicio de tratamiento y el año de fin de tratamiento. Teniendo en cuenta el año de inicio de un tratamiento, éste estaba presente en más del 99 % de las notificaciones, el año de finalización de tratamiento se conocía en torno al 82 % de las notificaciones. Menos información se tenía de la dosis del fármaco o del lote que identificaba al fármaco, campo que únicamente se recomienda rellenar en caso de vacunas. Se puede considerar, pues, que los formularios enviados se cumplimentan de forma correcta, no siendo necesario en la mayoría de las ocasiones solicitar más información por parte del CFVAS.

## 5.2. Sobre los medicamentos notificados

Podríamos pensar que los fármacos más recetados también podrían ser los fármacos más notificados, pero el subgrupo de medicamentos más notificado en Asturias fue el del grupo de las Fluoroquinolonas (J01MA), que no aparece entre los fármacos más recetados. Le siguen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (iHMGCoAr) (C10AA) y las asociaciones de penicilinas, incluidas los inhibidores de las betalactamasa (J01CR). Estos sí que se encuentran dentro del grupo de los 20 fármacos más recetados, que suponen en torno al 50 % de todos los medicamentos recetados. Las fluoroquinolonas son un subgrupo medicamentoso ampliamente conocido, que lleva muchos años en el mercado, del que se conocen bien sus RAM. Estudios realizados por Puche y col. (2006), coinciden en su mayoría con los datos recibidos en el CFVAS. Para ellos los fármacos más implicados fueron antibacterianos, AINE, psicofármacos, broncodilatadores, digoxina, analgésicos no opiáceos, vasodilatadores, antidiabéticos y diuréticos de asa. Cabría mencionar que no nombran a los iHMGCoAr, mientras que en Asturias se situaban como segundos más notificados.

Si observamos el ranking de los subgrupos más recetados vemos que a lo largo del estudio las primeras posiciones se mantienen bastante estables, son menos estables las posiciones inferiores. Llama la atención el ascenso en los últimos años el aumento de la posición en el ranking de los antagonistas de la angiotensina asociados a diuréticos (C09DA), de otros antidepresivos (N06AX) y de otros analgésicos opiáceos (N02AX), y el descenso de los agonistas beta-2-adrenérgicos selectivos (R03AC) y de los mucolíticos (R05CB).

En cuanto a la notificación, no se puede observar una tendencia clara en los medicamentos notificados, aunque sí que destaca la presencia casi todos los años de notificaciones con RAM asociadas a “asociaciones de penicilinas incluidos inhibidores de betalactamasa” (J01CR), “derivados del ácido propiónico” (M01AE), “Inhibidores de la HMG-CoA reductasa” (C10AA) y las fluoroquinolonas (J01MA). Existen fármacos que se notificaron muy frecuentemente en años determinados, como es el caso de los COXIBS (M01AH) en los años 2000–2002 o la vacuna de la gripe que fue en el año 2009, probablemente relacionado con la difusión mediática de los mismos por problemas relacionados con RAM detectadas. (AEMPS, 2001c; AEMPS, 2010c) Estas cifras se corresponden con lo observado en otros estudios donde destacan los antiinfecciosos, AINE y medicamentos antihipertensivos (Rodríguez y col., 2007; Leape y col., 1991; Gandhi y col., 2003).

## 5.3. Relevancia de las notificaciones recibidas en el CFVAS

Si observamos las notificaciones en su totalidad, algo menos de la mitad de las notificaciones recibidas se consideraron relevantes, cifra que se asemeja a las notificaciones recibidas en la Comunidad de Madrid en 2003 (Ibañez y col., 2003). Esta cifra se mantuvo a lo largo de los años del estudio y fue sobre todo a expensas de las notificaciones consideradas graves, que suponían aproximadamente en torno al 21 % de las notificaciones, aunque este valor ha ido aumentando en los últimos

años. Si la comparamos con los datos de España, estas cifras se sitúan algo por debajo de las que aparecen en Asturias (Madurga y col., 2010).

Los fármacos de los que más se notificaron reacciones relevantes fueron antibióticos, seguido de iHMGC<sub>o</sub>Ar y del rofecoxib. Este último actualmente retirado del mercado tras haber detectado un aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares graves (AEMPS, 2004).

Si tenemos en cuenta los criterios para determinar si una notificación es relevante, podemos ver que el porcentaje de notificaciones desconocidas se sitúa por debajo del 10 % durante casi todos los años, las notificaciones con principios activos nuevos no supera normalmente el 20 %, y son las notificaciones graves las que suelen tener porcentajes mayores. En el año 2000 aumentó el número de notificaciones relevantes, tanto por tratarse de reacciones desconocidas, como por tratarse de un principio activo nuevo. De nuevo hay que atribuir este suceso a la notificación de RAM relacionadas con el rofecoxib y su difusión a través de los medios de comunicación (AEMPS, 2004). Este medicamento llevaría a la publicación de una nota informativa de la AEMPS en 2001 y a su retirada del mercado por parte del laboratorio farmacéutico en 2004 (Wysowski y col., 2005).

Aunque las notificaciones referidas a principios activos nuevos son de especial interés, parecen verse también afectadas por la infranotificación. En el sistema de farmacovigilancia británico se ha estimado que solo son notificadas el 9 % de las reacciones adversas asociadas a principios activos nuevos (Martin y col., 1998). En España, adaptándose a la normativa europea, para facilitar al profesional sanitario la identificación de los principios activos de reciente comercialización, se incluyen en el prospecto y en la FT un triángulo negro invertido (AEMPS, 2015a). Estas medidas aparecieron posteriormente al periodo de estudio de esta tesis. Anteriormente se podían identificar los medicamentos nuevos con un triángulo de color amarillo, situado en su cartón y en sus prospectos.

Si diferenciamos la relevancia de las notificaciones por nivel asistencial, teniendo en cuenta todas las profesiones, se observa que las notificaciones intrahospitalarias tienen un mayor porcentaje de notificaciones que se consideran graves, esto se asemeja a los datos que tenemos de la Comunidad de Madrid que las notificaciones relevantes en el ámbito intrahospitalario fueron del 86 % y del 55 % en el ámbito extrahospitalario (Ibañez y col., 2003).

Se observan diferencias estadísticamente significativas al considerar la profesión del notificador, siendo más frecuente la relevancia de las notificaciones de médicos. En el caso de Asturias existen muy pocas notificaciones por parte de otros profesionales que no sean médicos ni farmacéuticos. Estos grupos no se deberían menospreciar, ya que existen estudios que demuestran que, por ejemplo el personal de enfermería puede llegar a notificar con la misma calidad que los médicos (Hall y col., 1995). Para el resto de comparaciones, si se trata de notificaciones intra o extrahospitalarias, si son en formato OMI-AP o si son médicos de atención primaria o de atención especializada no hay una diferencias estadísticamente significativas (Jimeno y col., 2010).

## 5.4. Estudio de las posibles señales con los datos del CFVAS

Calculando el OR, la PRR y la  $\chi^2$  aparecen asociaciones fármaco-reacción con valores significativos. La mayoría de asociaciones que aparecen en los resultados del cálculo son reacciones conocidas, no es objetivo de esta tesis valorar si la frecuencia de aparición de las asociaciones es mayor o menor de las esperadas. Si comparamos los valores calculados con los diferentes estadísticos, existe una clara correlación entre los valores calculados a partir de nuestros datos. A partir de los datos que se han calculado, se puede concluir que para el estudio en farmacovigilancia, cualquiera de los tres estadísticos pueden ayudar a la detección de señales, y pueden ser considerados iguales. En la mayoría de estudios relacionados con la relación fármaco-reacción se utiliza el OR. Sobre todo porque el OR se ajusta a un diseño de casos y controles como el que se aplica con la base de datos FEDRA, ya que no se puede conocer la incidencia de la enfermedad entre los expuestos y entre los no expuestos (Laporte y col., 1993b). En realidad, la decisión de utilizar un estadístico u otro debería depender de su contexto, el OR se debería utilizar si se quiere estimar la incidencia de los ratios de densidad, en enfermedades de larga latencia, mientras que la PRR se recomendaría si interesara el riesgo relativo, para enfermedades de latencia corta (Zocchetti y col., 1997).

## 5.5. Estudio de grupos terapéuticos de interés

### 5.5.1. Inhibidores de la bomba de protones (A02BC)

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más recetados en Asturias de los últimos años, sobrepasando a las benzodiazepinas en los dos últimos años del estudio. Desde su aparición a finales del siglo XX, el consumo de antiulcerosos ha crecido enormemente. En general se consideran medicamentos muy eficaces y seguros (Esplugues y col., 2006), por lo que su uso está muy extendido, llegando a ser recetados más allá de sus indicaciones en muchas ocasiones (Burgos Lunar y col., 2006). Según datos del estudio de antiulcerosos en España, el incremento ha sido del 200% entre los años 2000 y 2008, siendo este mayor que en otros países (García, 2009). Estos datos se corresponden con los datos que se recibieron por parte de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias en cuanto al número de recetas realizadas de este subgrupo. Dentro de este subgrupo destaca el omeprazol, por ser el medicamento que más tiempo lleva comercializado, como también por ser el medicamento con más especialidades en el mercado. Se trata del medicamento que más notificaciones ha recibido de su subgrupo, seguido del pantoprazol y del esomeprazol. El número de notificaciones recibidas por 10.000 envases recetados fue alto en los primeros años, pero se mantuvo constante en los últimos años.

En su conjunto, la mayoría fueron notificaciones espontáneas, a través de TA y fueron notificadas sobre todo por el nivel asistencial extrahospitalario y por médicos. Llama la atención que a pesar de que en 2009 y 2010 aparecieran notas informativas comunicando sobre los riesgos de interacción de los IBP con el clopidogrel (AEMPS, 2009a; AEMPS, 2010a) a raíz del estudio realizado por Juurlink y col. (2009), la

cifra de notificaciones con sospecha por interacción en Asturias fueron bajas (2), comparadas con el total de 114 notificaciones en las que se notificó como fármaco sospechoso. Esto contrasta con el número de notificaciones que existen en las que se notificó más de un fármaco sospechoso, que supone un 31 % de las notificaciones de este subgrupo.

Los cálculos del OR, PRR y la  $\chi^2$  para la generación de señales muestra asociaciones de reacciones que aparecen en BOT, aunque cabe destacar que en el caso del omeprazol aparece una reacción en 4 ocasiones, que es la ginecomastia, una reacción que se estima una incidencia de 0,25 casos por 1.000 personas año (Bel Reverter y col., 2006).

Un estudio sobre el perfil de seguridad de los IBP realizado por Salgueiro y col. (2006) describe un mayor consumo de omeprazol frente al resto de IBP, lo que concuerda con el número de notificaciones recibidas. El análisis por órgano y sistema muestra más alteraciones en la piel y anexos para omeprazol y rabeprazol; el sistema urinario, el sistema reproductor femenino y el sistema endocrino para lansoprazol; el sistema musculo-esquelético para omeprazol y esomeprazol; la visión para pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol; el aparato gastrointestinal para omeprazol y lansoprazol; y alteraciones hepáticas y vías biliares para el omeprazol, lansoprazol y pantoprazol.

El porcentaje de notificaciones relevantes de este subgrupo es similar al global, pero se podría remarcar el porcentaje de notificaciones relevantes que tiene el esomeprazol, del que se recibieron 15 notificaciones, de las cuales 11 fueron relevantes. Esto se podría explicar por la novedad del mismo, ya que se trata de un medicamento comercializado en 2001, lo que ayudaría a que aparecieran más notificaciones del mismo durante en los datos del estudio (Armijo y col., 2001).

Las reacciones adversas más notificadas en Asturias se corresponden con las que se consideran más frecuentes en la literatura (Baos, 2001). Las cefaleas, el rash cutáneo y la diarrea son los más notificados en España, que también aparecen entre las reacciones más frecuentes en Asturias. También se notificó con mucha frecuencia el mareo, que también se considera una reacción frecuente en los medicamentos antiseoretos (McCarthy, 2010; Omeprazol [Ficha técnica], 2015; Lansoprazol [Ficha técnica], 2015).

Recientes estudios implican a los IBP en la aparición de efectos a largo plazo como el aumento de frecuencia de fracturas óseas, el aumento de susceptibilidad a infecciones o efectos relacionados con la alteración de la función gástrica (McCarthy, 2010), que no se observan en los datos de nuestro estudio. Este tipo de reacciones se considera que son a largo plazo y que se engloban en lo que se consideran difíciles de detectar a través de la notificación espontánea; son reacciones que aparecen con frecuencia sin medicamentos y aparecen tras muchos años de uso del medicamento (Pal y col., 2013).

Si se analizan las reacciones conocidas para todos los fármacos del grupo, en el grafo generado se puede observar que existe una relación más estrecha entre el omeprazol, el lansoprazol y el esomeprazol, mientras que el rabeprazol y el pantoprazol se distancian de este grupo de 3. Si comparamos esta relación teniendo en cuenta las notificaciones recibidas en el CFVAS, vemos que esta agrupación se difumina un poco y ya no es tan clara. Si comparamos los niveles de independencia calculadas a

partir de los datos de BOT frente a los datos de notificaciones, los valores de BOT son menores, siendo el mayor omeprazol y el menor pantoprazol, mientras que para los datos de notificaciones la mayor independencia la muestra el rabeprazol y la menor el pantoprazol.

Las reacciones más conocidas y frecuentes son compartidas por la mayoría de los mismos, como también se demuestra en datos generales de España (Salgueiro y col., 2006).

Comparando las diferentes reacciones con respecto a haber sido notificadas o no, y la aparición en BOT, nos encontramos que la mayoría de las reacciones que son notificadas y no aparecen en BOT se pueden considerar conocidas. Estas son, por ejemplo “Erupción eritematosa” y “Erupción”, o “Shock anafiláctico” y “Reacción anafiláctica”, o “Dificultad respiratoria” y “Disnea”. Hay pocas notificaciones en las SOC como la sangre, las infecciones, metabolismo o de exploraciones complementarias, de las cuales existen muy pocas notificaciones comparado con el número de reacciones que aparecen en BOT, habría que valorar si esto puede ser debido a que se trata de reacciones poco frecuentes, ya que en nuestro estudio no se tiene en cuenta la frecuencias de aparición de las mismas.

Vemos claramente en los pesos calculados que la relación entre los diferentes fármacos según BOT la gran similitud que existe entre todos los fármacos del grupo, ya que sus pesos presentan valores elevados, próximos al máximo posible que sería el valor del peso que relaciona el fármaco con sí mismo. Los porcentajes calculados de los más próximos se encuentran en torno al 50 %, lo que indicaría esa alta relación. El valor más elevado lo tendría la relación pantoprazol-rabeprazol con un valor de 0,0681. En la representación de las relaciones farmaco-reacción en forma de grafo de las relaciones de mayor peso podemos observar claramente una gran nube de reacciones en común, estas además serían más exclusivas que en otros fármacos de esos dos fármacos, indicada por la intensidad de los colores de las reacciones. En el caso de los IBP incluso las parejas de fármacos con menor peso se muestran un una gran nube de reacciones que hay en común entre los mismos. La representación de la relación pantoprazol-rabeprazol (peso: 0,0681) con los datos de BOT no solo tiene una gran nube sino que las reacciones que tienen en común son de mayor especificidad, o sea que, las reacciones que comparten son reacciones aparecen con menor frecuencia con otros fármacos, incluso existen 4 reacciones que solo aparecen en ambos medicamentos y en ningún medicamento más. Las relaciones esomeprazol-rabeprazol y esomeprazol-pantoprazol, con datos de BOT son las que menor peso tienen y como se ve en los grafos generados de las parejas, también se forma una gran nube, pero las reacciones que unen estos dos fármacos son mucho más generales, las intensidades de color son menores, no existen reacciones que sean exclusivas de ambos medicamentos.

En el caso de la representación gráfica de parejas de medicamentos con los datos de FEDRA, al tener menos datos, no se generan nubes tan densas como en el caso anterior. La pareja esomeprazol-lansoprazol con el mayor peso (0,0114) lo tienen a consecuencia de las pocas notificaciones que hay para el lansoprazol y por ser la mayoría compartida con el esomeprazol. En este caso las reacciones que comparten son muy inespecíficas, que significa que son reacciones que aparecen en muchos otros fármacos. Omeprazol y esomeprazol son la segunda pareja con más peso (0,0101) y en

este caso las reacciones que comparten son algo más específicas, pero la proporción de reacciones que comparte omeprazol con esomeprazol no es tan grande. Las parejas de fármacos con menor peso son rabeprazol-pantoprazol y lansoprazol-omeprazol comparten pocas reacciones y estas además son poco específicas.

### 5.5.2. Agentes antitrombóticos (B01AA y B01AC)

Los subgrupos de antitrombóticos estudiados pertenecen por un lado a los antagonistas de la vitamina K (B01AA) y por otro los inhibidores de la agregación plaquetaria (B01AC).

Los primeros agrupan a la warfarina, la fenprocumona, el acenocumarol y la flunidiona, también conocidos como cumarínicos. Son fármacos que llevan muchos años comercializados, ocupan el puesto 20 en la lista de medicamentos más recetados en el año 2012, el resto de años no se encontraban entre los 20 más recetados.

A pesar de que en los últimos años han aparecido nuevos fármacos anticoagulantes, estos continúan siendo, junto a las heparinas de bajo peso molecular, los fármacos más indicados para el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas (Carrasco y col., 2010; Wigle y col., 2013).

En los países mediterráneos hay mayor tendencia a utilizar el acenocumarol, mientras que en países anglosajones se prefiere la warfarina, lo que hace que existan menos estudios del acenocumarol, que es el anticoagulante más utilizado en España, en comparación con la warfarina (Roncalés, 2008).

El aumento de su uso sitúa a la warfarina entre los 10 medicamentos con más reacciones graves notificadas de Estados Unidos durante los años 1990 y 2000, provocando unas 29.000 consultas a hospitales por sangrado al año entre los años 1999 y 2003 (Wysowski y col., 2007). No es el caso de Asturias, donde los anticoagulantes no aparecen entre los fármacos con muchas notificaciones relevantes. Esto se deberá probablemente a que se trata de reacciones conocidas y porque es un medicamento antiguo.

El segundo subgrupo se corresponde con los inhibidores de la agregación plaquetaria, que representan un grupo grande de medicamentos que incluye 17 principios activos y 3 combinaciones. Ocuparon el puesto 4 en cuanto al ranking de recetas emitidas durante todos los años del estudio.

El principio activo que tiene más notificaciones es el ácido acetilsalicílico con 49 casos, seguido del clopidogrel con 42. Del ácido acetilsalicílico existen muchas presentaciones que están incluidas en otros subgrupos de la clasificación ATC (N02BA, N02BE), que por lo general no están financiadas por el Sistema Nacional de Salud. Llamen la atención las 28 notificaciones espontáneas del cilostazol, un medicamento autorizado por primera vez en 2009. Esto no sorprende si tenemos en cuenta que en el año 2011 se publicó una nota informativa avisando de que se reiniciaba una reevaluación del balance beneficio-riesgo del cilostazol y que el año posterior al estudio hubo 2 notas informativas por parte de la AEMPS, restringiendo su uso (AEMPS, 2011b; AEMPS, 2013a; AEMPS, 2013b).

El principio activo con más especialidades es el clopidogrel, que sigue al ácido acetilsalicílico en cuanto a número de notificaciones. El ácido acetilsalicílico tiene como indicación la profilaxis secundaria tras un evento isquémico coronario o cere-

brovascular de infarto de miocardio, de angina estable o inestable, de angioplastia coronaria, de accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente y de la reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass. Para esta indicación la dosis necesaria es inferior a la dosis de analgesia (Tuneu, 2004). Eso puede influir en la aparición de reacciones adversas relacionadas con la dosis y que las notificaciones estén relacionadas sobre todo con esta última indicación. No se recibieron notificaciones de combinaciones de fármacos.

La mayoría de notificaciones fueron por notificación espontánea, aunque también llegaron muchas notificaciones a través de estudios. Estos estudios se realizaron dentro de hospitales, por lo que en este caso el número de notificaciones recibidas fue superior en el ámbito hospitalario que en el extrahospitalario. Las notificaciones fueron sobre todo a través de médicos y se notificaron más especialidades farmacéuticas que principios activos.

El número de notificaciones relevantes que aparecen para este grupo de medicamentos es alto, siendo en casos como la warfarina, el tirofiban y el cilostazol del 100 % de las notificaciones recibidas. Hay que tener en cuenta que hubo más de 20 notificaciones relacionadas con warfarina, un medicamento que se utiliza mucho menos en España en comparación con acenocumarol. Aunque sí que es conocido que existen comunidades autónomas donde en los últimos años existe un uso más extendido de la warfarina, como Cataluña (Roncalés, 2008). Otros casos relacionados con acenocumarol llegaron al 90 % de las notificaciones relevantes.

La distribución por edad y sexos se sitúa un poco más alta que la de los medicamentos en general y destaca que existen más casos relacionados con hombres que con mujeres. Este factor también es conocido, ya que el riesgo de complicaciones por hemorragias se sabe que aumenta significativamente con la edad (Meer y col., 1993).

Llama la atención que en el cálculo del OR, PRR y  $\chi^2$  aparezcan reacciones como no presentes en BOT, estas son hemorragia cerebral por warfarina; Hemorragia cerebral, coagulopatía y hematoma cerebral por acenocumarol; hemorragia cerebral por clopidogrel; hemorragia rectal y hematoma cerebral por ácido acetilsalicílico; y mareo por cilostazol. Estas reacciones, aunque no aparezcan listadas como tal en BOT, sí se pueden considerar conocidas, ya que están en estrecha relación con los sangrados y es debido sobre todo por un problema de codificación de MedDRA® y que se ha descrito en diferentes artículos. Cada profesional sanitario tiene una forma de describir las reacciones, que no siempre se asemejan a las de otro profesional (Merrill, 2008; Inácio y col., 2014). Incluso entre técnicos de farmacovigilancia, puede suceder que se codifique alguna reacción de forma diferente.

Las reacciones más notificadas del grupo tienen relación con las hemorragias del sistema nervioso y las gastrointestinales, seguido de cefaleas y diarreas no infecciosas. Si analizamos más detenidamente los datos, vemos que las reacciones relacionadas con hemorragias tienen 25 códigos PT diferentes y se agrupan en 9 SOC diferentes. Todas tienen relación con el sangrado de diferentes órganos. En total hay 110 reacciones que son sangrados de algún tipo de un total de 340. Todas estas notificaciones son ampliamente conocidas para este grupo de fármacos.

Esta forma de codificación aunque tiene muchas ventajas también tiene desventajas, como la propia multiaxialización de los terminos (un PT puede tener más

de una SOC), la falta de conexión entre los resultados de laboratorio y la enfermedad/diagnóstico o el no tener posibilidad de definir la situación social de un paciente (Kübler y col., 2005), también se han propuesto mejoras (Zhao-Wong y col., 2006). La distribución jerárquica de los términos y los llamados SMQ, que agrupan términos relacionados para facilitar las consultas a la base de datos, intentan evitar estos problemas. En este caso existe un SMQ de hemorragia que agrupa términos PT relacionados con esta entidad (ICH, 2015). Existen notificaciones para hemorragia cerebral, hematoma cerebral, hemorragia intracraneal, hemorragia talámica, hematoma cerebeloso, hemorragia cerebelosa, hemorragia del tronco del encéfalo, hemorragia intraventricular o hemorragia subaracnoidea. Este tipo de codificación hace que en ocasiones sea difícil la explotación de los datos de forma automatizada, ya que muchos algoritmos informáticos no pueden llegar a valorar que determinadas reacciones pueden considerarse iguales (Inácio y col., 2014).

El grafo que representa las reacciones conocidas para estos fármacos muestra claramente mayor relación entre el acenocumarol y la warfarina, que se encuentran muy próximos, indicación de que comparten la mayoría de las reacciones adversas. Ambos no tienen ninguna reacción que sea exclusiva de ellos. Sí que existen reacciones que aparecen en ambos, pero no en otros fármacos del grupo estudiado como son ulceración de la boca, dolor abdominal, shock hipovolémico, colestasis, gangrena, alopecia, pérdida de fuerza muscular, necrosis de la piel, priapismo, osteoporosis.

También podríamos agrupar por proximidad a los siguientes principios activos:

- Ácido acetilsalicílico, trifusal, ticagrelor, eptifibatida
- Abciximab, dipiridamol, prasugrel

El cilostazol y el clopidogrel se caracterizan por tener muchas reacciones propias de ellos mismos, que no comparten con otros fármacos del grupo. Las reacciones de la ticlopidina se podría relacionar con el acenocumarol y la warfarina, y el resto no se relacionarían. La menor similitud por distancias la tendrían el epoprostenol y el prasugrel, mientras que la mayor similitud sería entre la warfarina y el acenocumarol.

Si observamos el grafo de los fármacos teniendo en cuenta las notificaciones recibidas, no se puede llegar a ver claramente una agrupación de los mismos. Se puede ver que casi todas las reacciones que se han notificado son bastante exclusivas de un fármaco, siendo las reacciones comunes menos frecuentes. Eso hace que en la zona central del grafo existan pocos vértices de reacciones. En cuanto a la distribución por órgano y sistema, no se observa una clara tendencia en cuanto a qué órgano y sistema presenta más reacciones.

Si simplificamos el gráfico seleccionando sólo las reacciones que se han notificado 2 o más veces, vemos que solo aparecen 6 reacciones relacionadas con los fármacos estudiados. La hemorragia cerebral es la reacción que más se comparte, habiendo sido notificada por acenocumarol, ácido acetilsalicílico, warfarina, trifusal y clopidogrel.

La proyección del grafo muestra una relación muy estrecha entre acenocumarol y warfarina.

Comparando las reacciones notificadas con las reacciones que aparecen en BOT se ve que casi no existan reacciones notificadas relacionadas con el sistema reproductor, inmunológico y hepático, cuando sí que existen reacciones descritas en BOT.

El número de reacciones relacionadas con el sistema nervioso y gástricas vuelven a ser las que más coinciden, aunque en el caso del sistema nervioso existen términos notificados que no aparecen en BOT, aunque sí que se podrían considerar relacionados.

Desde el punto de vista de los pesos calculados de BOT, vemos claramente la asociación warfarina y acenocumarol, que tienen en ambos casos un peso máximo, que indica una correlación exacta entre las notificaciones. La representación gráfica de esta relación además se muestra como una flor, estando ambos fármacos en el centro de la misma lo que indica su semejanza. Además, la intensidad de los colores es elevada, por ser las reacciones poco compartidas con los otros fármacos estudiados en la tesis. Hay 3 reacciones que son exclusivas de esta pareja y ninguna es exclusiva de uno de los fármacos si tenemos en cuenta los datos de BOT. Abciximab-trifusal y eptifibatida-dipiridamol son los de menor peso de este grupo y en este caso en comparación con los IBP, las nubes que se forman entre fármacos son menores, con pocas reacciones compartidas entre ambos y las compartidas son muy inespecíficas.

Las reacciones asociadas a abciximab (bradicardia, cefalea, dolor abdominal, hemorragia, hemorragia intracraneal, hipotensión, lumbalgia, náuseas, trombopenia y vómitos) (Abciximab [Ficha técnica], 2015) también tienen mucha relación con las de warfarina (Warfarina [Ficha técnica], 2015), ticlopidina (Ticlopidina [Ficha técnica], 2015), dipiridamol (Dipiridamol [Ficha técnica], 2015), epoprostenol (Epoprostenol [Ficha técnica], 2015) y eptifibatida (Eptifibatida [Ficha técnica], 2015).

En el caso de las reacciones de FEDRA, sigue destacando la asociación warfarina acenocumarol, siendo mayor en el sentido acenocumarol-warfarina que en sentido inverso. El grafo de esta pareja de medicamentos muestra muchas reacciones propias de cada uno de los fármacos (colores naranjas) y la nube de reacciones que unen ambos tienen una intensidad alta, lo que dice que estas reacciones son compartidas por pocos fármacos. En las tablas de peso se puede ver la similitud de reacciones entre warfarina, acenocumarol, clopidogrel y trifusal con el ácido acetilsalicílico. Las reacciones notificadas del tirofiban no coincidieron con ninguna otra reacción del grupo.

Comparando las reacciones que aparecen en BOT y las reacciones notificadas, el trifusal tuvo la tasa de similitud mayor.

### 5.5.3. Antihipertensivos (C08CA, C09AA, C09CA y C09DA)

El grupo de los antihipertensivos está formado por diversos grupos farmacológicos. Dentro de los 20 más recetados en Asturias se encontraban los derivados de la dihidropiridina (DDHP) (C08CA), los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (C09AA) y Antagonistas de la angiotensina II (ARAI) solos (C09CA) o asociados a diuréticos (C09DA). Los más recetados durante los primeros años fueron los IECA solos (C09AA), aunque desde el año 2009 fueron los ARAII los que le superaban en el ranking de recetas, ocupando estos el puesto 8 y 9 respectivamente en el año 2012. Comparados con cifras de España, los primeros se situaban en el puesto 7 en los años 2007 y 2010, mientras que los segundos se encontraban en el puesto 8 (Sistema Nacional de Salud, 2008; Sistema Nacional de Salud, 2011). Los DDHP ocupaban el octavo puesto durante los primeros años, para sufrir un

descenso importante y progresivo en los últimos años del estudio hasta el puesto 15 en el 2012. Este descenso tan fuerte no se observaba en el ámbito estatal, donde pasaron del puesto 10 al 11 en cuanto a número de envases recetados en los años 2007 y 2010 respectivamente (Sistema Nacional de Salud, 2008; Sistema Nacional de Salud, 2011).

El captopril es el primer medicamento autorizado del grupo y el enalapril es el que más especialidades y notificaciones tuvo, seguido del amlodipino que tuvo casi un tercio de las notificaciones del mismo. El delapril era el principio activo más nuevo, con 2 especialidades en el momento del estudio. El amlodipino fue el más notificado de los DDHP y el valsartán de los ARAII. El número de notificaciones recibidas de enalapril es 3 veces superior al número de notificaciones recibidas de amlodipino, que a su vez supera al valsartán, pero ninguno de los fármacos se encuentra dentro de los 20 que más notificaciones relevantes producen.

La mayoría de los casos fueron a través de notificación espontáneas, provenientes de un solo notificador y en formato TA. Se notificaron como especialidad farmacéutica y fueron sospechosos en la mayoría de casos en los que aparecían como fármacos que consumía un paciente. Esto, de nuevo se correlaciona con el resto de los fármacos del estudio, no habiendo diferencias significativas a destacar.

En la mayoría de casos el fármaco aparecía como fármaco sospechoso único. De nuevo esto sigue una distribución similar a la que aparece en otros grupos de fármacos.

Las notificaciones relevantes de los DDHP es bastante bajo, exceptuando las notificaciones recibidas por manidipino, barnidipino y lercanidipino, que tuvieron un porcentaje elevado de relevancia por tratarse de medicamentos nuevos. El amlodipino fue el más notificado de su subgrupo, aunque las notificaciones relevantes fueron pocas, y fue sobre todo por notificarse reacciones desconocidas.

El subgrupo de los IECA no presenta un elevado porcentaje de reacciones relevantes, siendo el lisinopril el que presenta mayor porcentaje de notificaciones relevantes.

Los ARAII en cambio sí que tuvieron muchas notificaciones relevantes en su conjunto. El valsartán fue el medicamento con menor número de notificaciones relevantes, mientras que el olmesartán fue el de mayor número.

Las notificaciones de asociaciones de ARAII con diuréticos también tuvieron un porcentaje por encima del 50% en la mayoría de medicamentos, que si los comparamos con los casos que hubo para los mismos medicamentos sin asociación, se encontraban algo por debajo. Esto posiblemente sea también debido al menor número de notificaciones que hay.

La distribución por sexos se decanta hacia el sexo femenino claramente, siendo el pico de edad de aparición de los efectos adversos algo mayor que en el caso de los hombres.

A pesar del aumento del número de recetas que se observa a lo largo de los años de estudio, la tasa de notificación tiende a disminuir. Se observan dos picos de notificación en el año 2003 y en el año 2007, que son los años en los que también aumentaron el número de notificaciones que se recibieron en el CFVAS.

El cálculo del OR, la PRR y la  $\chi^2$  se mostró significativo para reacciones que eran conocidas en su mayoría. Las que no aparecen listadas en BOT eran el eritema y el edema gravitacional con amlodipino; y el edema de cara con enalapril. Revisando

las FT de ambos casos, sí que aparecían (Enalapril [Ficha técnica], 2015; Amlodipino [Ficha técnica], 2015). En todos los casos se puede considerar que las pruebas realizadas son significativas, no habiendo diferencia entre los métodos utilizados.

Los SOC que más aparecen son los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, dentro de los cuales se incluye la tos, que supone un 84 % de las notificaciones dentro de este apartado. Como se puede observar en el mapa de colores, la tos aparece sobre todo en notificaciones con enalapril, algo en el resto de IECA y menos con ARAII como el telmisartán o el valsartán. Esta reacción es muy frecuente en estos medicamentos y se encuentra descrita en las FT de los mismos (Enalapril [Ficha técnica], 2015; Telmisartan [Ficha técnica], 2015; Valsartan [Ficha técnica], 2015). Se trata de una síntoma muy característico de estos medicamentos y que no suele generar problemas con la codificación, que incluso aparece como término HLT por su especificidad.

Los trastornos gastrointestinales son los segundos en cuanto a frecuencia. En este caso la frecuencia de los diferentes PT son mucho más homogéneas, apareciendo los mismos casos de diarrea y dolor abdominal como reacciones más frecuentes, que no superan el 10 % de las notificaciones recibidas por trastornos gastrointestinales.

La asociación fármaco-reacción representada por el grafo teniendo en cuenta las reacciones descritas en BOT muestra de nuevo una agrupación muy clara de los diferentes grupos, lo que denota que las reacciones descritas entre ellos son similares si se encuentran cerca. El número de reacciones que comparten los medicamentos de este grupo son bastantes, pudiéndose ver una nube bastante densa de las mismas en el centro del grafo. Se incluyó la hidroclortiazida dentro del grupo al tratarse del medicamento de combinación en el grupo de ARAII y diuréticos (C09DA), esta tiene RAM propias, por lo que aparece separada del resto del grupo. A pesar de que comparte reacciones con el resto de medicamentos, también se observa que de ella aparece una nube de reacciones propias de la misma.

El eprosartán también tiene muchas reacciones que le caracterizan y que no se presentan en otros fármacos del grupo, como forúnculo, púrpura, déficit de vitamina A, neuritis, periodontitis, dolor dental, tendinitis, gingivitis, nefrolitiasis, glucosuria y esofagitis. Otro aspecto que llama la atención es la proximidad del losartán y del irbesartán a los IECA, quedando algo desmarcados de su grupo. En el caso de las distancias vemos bien que las distancias mínimas se corresponden con los grupos, no habiendo ninguna distancia mínima que una a fármacos de diferentes grupos, lo que indica lo que éstos se asemejan.

En cuanto comparamos las reacciones que aparecen a partir de las RAM notificadas, la diferenciación de los grupos se hace menos notable, aunque sí que vemos una agrupación tenue entre los DDHP a excepción del nitrendipino y el nicardipino, los IECA y los ARAII. Viendo el listado de distancias, vemos que entre los fármacos más cercanos se encuentran asociaciones como cilazapril e irbesartán + diuréticos, ramipril y telmisartán, quinapril y valsartán, nicardipino y cilazapril, todos de subgrupos terapéuticos diferentes. Existe un solapamiento de los IECA y los ARAII mucho mayor que entre el grupo de los DDHP. También llama la atención la nube de reacciones adversas que hay exclusivas del enalapril, probablemente por ser este el que más notificaciones recibe, pero también por ser estas notificaciones muy variadas.

Si observamos la lista de medicamentos por reacciones de BOT y notificadas, destacan por SOC las exploraciones complementarias en las que no coinciden reacciones que aparezcan en BOT con las reacciones notificadas y los trastornos cardiacos que tienen muchas RAM conocidas, pero se notifican pocas, excepto la angina inestable, que no aparece en BOT, pero sí la angina de pecho sin especificar. Lo mismo sucede con los trastornos del sistema nervioso, que sí que comparte reacciones, pero de nuevo son pocas las reacciones que se notifican.

Teniendo en cuenta el cálculo de pesos con las reacciones que aparecen en BOT, de nuevo vemos que los pesos mayores se observan entre medicamentos del mismo grupo. Sí que aparece una asociación entre nifedipino y losartán en ambos sentidos, perindopril y candesartán, cilazapril e irbesartán en ambos sentidos, losartán y nifedipino. En la representación gráfica de las parejas con más peso, vemos que la de nifedipino-nitrendipino tienen el mayor peso (0,0541), con una alta nube de reacciones similares, e intensidades relativamente elevadas de las conexiones. La pareja lisinopril-quinapril forman, como en el caso de la warfarina-acenocumarol, un grafo en forma de flor con ambos fármacos en el interior.

Felodipino-amlodipino y felodipino-hidroclortiazida tienen los pesos menores, con pocas reacciones en común y estas, además, son bastante comunes en otros tipos de fármacos.

Los pesos calculados con los datos de FEDRA tienen su mayor valor entre los fármacos amlodipino-manidipino. El amlodipino comparte todas sus reacciones notificadas con el amlodipino y en el caso del enalapril y perindopril también, como se puede ver en el grafo generado de estas dos parejas. Las reacciones que tienen en común ambos medicamentos además son en su mayoría bastante específicas.

En los grafos con pesos más bajos de este grupo nos encontramos con el irbesartán+diuréticos y amlodipino. Se han notificado pocas reacciones con irbesartán+diuréticos en comparación con amlodipino. Únicamente existe una reacción en común entre ambos y esta tiene una especificidad baja, o sea, que se trata de una reacción que aparece también con muchos otros fármacos. En el caso de nitrendipino-enalapril, vemos que nitrendipino tienen muy pocas reacciones notificadas y la única que comparte con enalapril es de muy baja especificidad.

El grado de independencia mayor lo tienen los IECA si tenemos en cuenta las reacciones que aparecen en BOT, siendo el mayor el benazepril, seguido del trandolapril, esto probablemente se deba a que el número de reacciones conocidas para los mismos es bastante baja, y estas además aparecerán en otros medicamentos. Desde el punto de vista de las reacciones notificadas el irbesartán y el ramipril son los medicamentos con mayor grado de independencia y el nifedipino y el olmesartán con diuréticos los que menor grado tienen.

#### 5.5.4. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (C10AA)

El grupo de los iHMGCoAr son un grupo de medicamentos que se encuentran dentro del grupo de los modificadores de los lípidos. Son ampliamente usados y se encuentran dentro de los medicamentos más recetados en el Principado de Asturias, concretamente en los últimos años del estudio se colocaron en la tercera posición, viniendo de la sexta posición al principio del estudio. Sus indicaciones son el trata-

miento de la hipercolesterolemia y para la prevención de la enfermedad cardiovascular (Simvastatina [Ficha técnica]; Lovastatina [Ficha técnica]; Pravastatina [Ficha técnica]; Fluvastatina [Ficha técnica]; Atorvastatina [Ficha técnica]; Rosuvastatina [Ficha técnica]; Pitavastatina [Ficha técnica]).

Aunque en su mayoría se comercializan como monofármacos, existen combinaciones de fármacos, como la de atorvastatina con amlodipino o simvastatina y ezetimiba. También existen otras asociaciones que no se comercializaban durante el periodo del estudio, que son las siguientes. Por un lado iHMGCoAr en combinación con otros agentes modificadores de lípidos, lovastatina con ácido nicotínico (C10BA01); la pravastatina y fenofibrato (C10BA03); la simvastatina y fenofibrato (C10BA04); la atorvastatina y ezetimibe (C10BA05); o rosuvastatina y ezetimibe (C10BA06), y por otro lado iHMGCoAr con combinaciones de otros fármacos como simvastatina con ácido acetilsalicílico (C10BX01); pravastatina y ácido acetilsalicílico (C10BX02); simvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril (C10BA04); rosuvastatina y ácido acetilsalicílico (C10BA05); atorvastatina, ácido acetilsalicílico y ramipril (C10BA06); rosuvastatina, amlodipino y lisinopril (C10BX07); atorvastatina y ácido acetilsalicílico (C10BX08); y rosuvastatina y amlodipino (C10BX09). El fármaco que se autorizó por primera vez fue la lovastatina, en 1990, mientras que la simvastatina lo fue en 1991. Este último es el que más especialidades tiene, tanto medicamentos genéricos como especialidades de fantasía. Dentro de este grupo, la cerivastatina fue retirada del mercado a finales del año 2001, tras la publicación de sendas notas informativas previas en ese mismo año (AEMPS, 2001a; AEMPS, 2001b; AEMPS, 2001d).

Los iHMGCoAr se encuentran entre los medicamentos más notificados en Asturias, por detrás de las fluoroquinolonas, que fueron los más notificados, esto se relaciona también con el alto número de recetas emitidas en Asturias.

El cálculo del OR, PRR y  $\chi^2$  nos muestra significación para reacciones bien conocidas, aunque de nuevo aparecen reacciones que no están descritas en BOT, como la fatiga por simvastatina asociada a enfermedad pulmonar intersticial (Simvastatina [Ficha técnica], 2015) o esa misma fatiga asociada a Atorvastatina, que de nuevo puede aparecer en una enfermedad pulmonar intersticial o como trastorno general. En el caso de la atorvastatina también existe el término fatiga muscular, una reacción poco frecuente (Atorvastatina [Ficha técnica], 2015). El dolor de una extremidad, que aparece como PT en MedDRA® es específico de una zona del cuerpo, lo que no se contempla como tal en la FT, pero sí que se puede considerar conocido. El caso de la mialgia por cerivastatina, se podría considerar en el contexto de una rhabdomiolisis, RAM conocida y frecuente en todas las estatinas, sobre todo ésta.

La distribución por sexos es ligeramente superior para las mujeres y el máximo de notificaciones se encuentre entre los 50 y 70 años de edad en hombres, y 50 y 80 años en mujeres, muy similar a la distribución que se encuentra para el total de los datos de Asturias. Las notificaciones fueron sobre todo notificaciones espontáneas, provenientes de una única fuente primaria, en formato TA y de origen extrahospitalario. Los médicos fueron los profesionales que más notificaron y sobre todo se notificaron especialidades farmacéuticas. Llama la atención que existan muchas notificaciones en las que el paciente estaba consumiendo una estatina aunque esta no fuera sospechosa, pero en el caso de que ésta fuera sospechosa, en la mayoría de las

ocasiones aparecía como único sospechoso.

Las notificaciones relevantes de este subgrupo terapéutico llegan a un 40 % de las notificaciones producidas por atorvastatina al 22 % de la lovastatina. En la mayoría de casos estas notificaciones eran por tratarse por reacciones que se consideraban graves y en el caso de la cerivastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina por tratarse de medicamentos nuevos.

A pesar de que aumentaron las recetas emitidas a lo largo de todos los años del estudio, el número de notificaciones que se enviaron se redujo, esto es un efecto conocido en la farmacovigilancia en el que conforme pasan los años de comercialización de un medicamento, van disminuyendo las notificaciones del mismo (Armijo y col., 2001). El número de reacciones relacionadas con los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo fueron máximos si tenemos en cuenta el SOC, como HLT serían los dolores musculares y los trastornos asténicos. Se continuaban de los trastornos gastrointestinales, sobre todo por dolor abdominal, diarrea y vómitos. Todos eran reacciones bien conocidas para este grupo de medicamentos (Simvastatina [Ficha técnica], 2015; Atorvastatina [Ficha técnica], 2015).

El grafo generado a través de los datos de BOT no muestra una asociación clara entre los diferentes fármacos. En este caso el estudio es sobre un único subgrupo de medicamentos, por lo que la formación de agrupaciones entre vértices es menos clara. Sí que se observa una ligera tendencia a agrupación de la lovastatina y la pravastatina, entre la atorvastatina y la fluvastatina, como también se puede observar en la tabla de las distancias. No se puede decir que exista un fármaco que tenga muchas reacciones características de uno mismo, ya que todos tienen un número similar de ellas. De nuevo existe una nube de reacciones en el centro del grafo que indica que existen muchas similitudes entre las mismas. La mayoría de las reacciones que aparecieron en más de 2 ocasiones fueron por parte de la simvastatina y la atorvastatina, siendo las más frecuentes la mialgia por simvastatina y atorvastatina.

Teniendo en cuenta las notificaciones de FEDRA, la distribución es similar. En este caso tampoco se pueden observar grupos en el grafo generado, aunque destaca que la atorvastatina presenta muchas reacciones notificadas exclusivamente para ella, seguida de la simvastatina, probablemente por tratarse de los fármacos más notificados del grupo y los más consumidos en España (AEMPS, 2014b).

Si comparamos las reacciones que se notificaron con las que están presentes en BOT, se ve que existe un alto porcentaje de reacciones que aparecen como no conocidas. Llama la atención la notificación de reacciones relacionadas con el sistema cardiovascular, como taquicardia y palpitaciones, que no aparecen en BOT ni en las FT y que se considera que éstos suelen evitar (Mennicken y col., 2008). La tasa de similitud entre los datos de BOT y las notificaciones de FEDRA es elevada para la simvastatina y la atorvastatina, los fármacos más notificados.

El grafo simplificado para reacciones que han aparecido en más de una ocasión muestra reacciones conocidas y comunes para la mayoría de las sustancias, por lo que aparecen en el centro del mismo.

El cálculo de los pesos en este caso no es tan significativo, ya que la comparación es entre fármacos de la misma familia, aunque se puede remarcar el alto grado de pesos entre la simvastatina y la fluvastatina, la lovastatina y la simvastatina, la atorvastatina y la fluvastatina, y la rosuvastatina con la fluvastatina. Pesos entre la

fluvastatina y otros fármacos son muy bajos.

En la representación de los pesos por parejas con datos de BOT, los que más peso tuvieron fueron lovastatina-simvastatina (0,0453) y simvastatina-fluvastatina (0,0424). La primera pareja comparte la mayoría de las reacciones con intensidades elevadas e incluso tiene una reacción que solo se conoce para ambos fármacos (amarillo). En la segunda pareja de nuevo se comparten casi todas las reacciones y éstas además son bastante específicas.

Las parejas con menor peso son rosuvastatina-lovastatina y pitavastatina-lovastatina. Como en el caso de los IBP, las parejas de fármacos con menor peso de este subgrupo siguen teniendo bastantes reacciones en común y se sigue viendo una gran nube entre ambos fármacos.

Los grafos con datos de FEDRA y mayor peso serían atorvastatina-cerivastatina y simvastatina-lovastatina. Son pocas las reacciones notificadas para la cerivastatina que no comparta con la atorvastatina. Este último fármaco tiene multitud de reacciones notificadas, varias exclusivas el mismo (5), y 2 que sólo comparte con un solo fármaco. Todas las reacciones notificadas de la lovastatina también se notificaron en alguna ocasión para la simvastatina.

Si observamos los grafos generados con los menores pesos, las parejas serían pitavastatina-simvastatina y pitavastatina-atorvastatina. En ambos casos aparece la pitavastatina, sobre todo por haber únicamente 3 reacciones notificadas para este fármaco, y por ser esta reacción bastante específica.

El grado de independencia que aparece con datos del BOT son bastante similares, y no destaca ningún fármaco frente a otro, en cambio para los datos de FEDRA sí que hay un alto grado de independencia de la lovastatina y la pravastatina.

### 5.5.5. Antiinflamatorios y antireumáticos (M01AB, M01AE y M02AA)

Del grupo de medicamentos antiinflamatorios los subgrupos M01AB, M02AE y M02AA se encuentran entre los más recetados y son los que estudiamos en esta tesis. Existe una clara diferencia entre los 2 primeros subgrupos y el tercero, que es su vía de administración. Los dos primeros subgrupos son fármacos administrados por vía oral y el último reúne los mismos fármacos, pero administrados por vía tópica.

El ibuprofeno fue el medicamento con más casos notificados, y también fue el medicamento más consumido en España en el periodo (2000-2012), le seguía el diclofenaco, que a su vez fue el segundo AINE más consumido (AEMPS, 2014a).

El ranking de los antiinflamatorios derivados del ácido acético y sustancias relacionadas fue disminuyendo, para desaparecer en el 2007 del ranking de los 20 medicamentos más recetados. Los derivados del ácido propiónico descendieron en 2005, pero recuperaron su posición en 2008.

Los medicamentos del grupo M02AA tuvieron muy pocas notificaciones exceptuando el ketoprofeno, probablemente a raíz de la nota informativa que hubo en junio de 2010 (AEMPS, 2010b), y el etofenamato con 5 notificaciones espontáneas.

Las notificaciones para este grupo fueron la mayoría espontáneas, todas de un solo notificador y en formato de TA, el origen fue mayoritariamente extrahospitalario y los profesionales que notificaron fueron sobre todo médicos. Se solía notificar

la especialidad farmacéutica. En la mayoría de casos aparecían como medicamentos sospechosos de haber producido la RAM, también solían aparecer como únicos sospechosos en la mayoría de ocasiones.

La relevancia de las notificaciones fueron mayores en los fármacos utilizados por vía oral, generalmente por tratarse de reacciones graves, en menor medida por ser reacciones con fármacos nuevos y menos por tratarse de reacciones desconocidas. En el caso de los medicamentos por vía tópica la mayoría de las reacciones no fueron relevantes, excepto una reacción por etofenamato, 1 por dexketoprofen y una por piketoprofeno.

La distribución por sexos fue mucho mayor para el sexo femenino, que tuvo dos picos de notificaciones entre los 50-60 años y los 70-80 años, hubo la mitad de casos de RAM en los hombres, que tuvieron un pico entre los 50-70 años.

Calculando el OR, la PRR y la  $\chi^2$  hay muchos casos en los que aparecen reacciones que no aparecen como tal en BOT. Diclofenaco, eritema, prurito, erupción maculopapular; Ibuprofeno, angioedema, edema palpebral, edema de cara, edema de labio; naproxeno, edema de cara. Todas ellas están presentes en la FT pero ausentes en BOT (Diclofenaco [Ficha técnica], 2015; Ibuprofeno [Ficha técnica], 2015; Naproxeno [Ficha técnica], 2015).

La mayoría reacciones por SOC fueron por trastornos en la piel (urticaria y prurito), seguido de los trastornos gastrointestinales (diarreas). Estos resultados son similares a estudios realizados en otros países, aunque en estos suelen predominar sobre todo las alteraciones gastrointestinales (Jiménez y col., 2003; Pirmohamed y col., 2004).

En el análisis fármaco-reacción con los datos de BOT, se observa una separación clara entre los medicamentos de aplicación tópica y el resto. Esto se puede entender perfectamente si se tiene en cuenta cómo funciona el algoritmo, que distribuye los vértices según la similitud de las reacciones. Si observamos los nodos más cercanos, veremos que estos son en su mayoría del subgrupo M02AA. En BOT tienen pocas reacciones y coinciden entre los diferentes fármacos. Le siguen con mayor proximidad las parejas ketoprofeno/dexketoprofeno, diclofenaco/ketorolaco, ibuprofeno/dexibuprofeno, aceclofenaco/dexibuprofeno y aceclofenaco/ibuprofeno.

Al comparar los fármacos con las reacciones de FEDRA, vemos que la agrupación ya no es tan clara. El menor número de datos y su diferencia en general hace que las nubes se dispersen. Sí que hay impresión de que los fármacos tópicos se decantan hacia un lado, exceptuando el aceclofenaco tópico, que parece haber sido notificado en una ocasión por aparición de una urticaria, que no es compartida por el resto de fármacos tópicos.

Si comparamos esto con el grafo que únicamente muestra reacciones notificadas en más de una ocasión, se sigue observando una nube de reacciones en la zona central que son reacciones que además de repetirse son mayoritariamente trastornos gastrointestinales.

La distribución por pesos nos muestra claramente la alta similitud que existen entre las reacciones descritas en BOT y los fármacos tópicos. También la representación gráfica de las parejas con mayores pesos son en forma de flor, con ambos fármacos en su interior, que indica que comparten la mayoría de sus reacciones. Estas serían dexketoprofeno-ketoprofeno y ketorolaco-diclofenaco. En la representa-

ción de los menores peso estos son entre un fármaco de vía tópica y uno de vía oral. Esto, efectivamente, era de esperar, ya que las reacciones que comparten ambos son generalmente diferentes. En este caso la pareja de fármacos sería dexketoprofeno tópico-indometacina y piketoprofeno tópico e indometacina. Ambos además comparten solo una reacción que es relativamente frecuente entre otros fármacos.

No sucede lo mismo con los datos de FEDRA, que muestran mayor diferencia entre los medicamentos tópicos, aunque sí que se ve en la mayoría de casos los mayores pesos son entre un fármaco tópico y otro. Como excepción podemos incluir al aceclofenaco, que se asocia con mayor peso a Naproxeno asociado a esomeprazol, ibuprofeno arginina y dexibuprofeno, o el etofenamato, que se asocia más a diclofenaco, ibuprofeno lisina y ketorolaco. Las parejas con mayor peso son entre dos medicamentos tópicos (ketoprofeno-ibuprofeno y dexketoprofeno-ibuprofeno). Para estos hay pocas reacciones notificadas y las que comparten son bastante específicas.

En este grupo los menores pesos calculados a partir de FEDRA son entre diclofenaco tópico e ibuprofeno, y aceclofenaco tópico e ibuprofeno. En ambos casos comparten una única reacción y esta es de baja especificidad.

Los valores de independencia para BOT son iguales para ketoprofeno, dexketoprofeno, dexketoprofeno (tópico), mientras que para los datos de FEDRA dan mayor independencia al aceclofenaco.

### 5.5.6. Analgésicos (N02AX, N02BB, N02BE)

El grupo de los analgésicos incluye dentro de los más recetados al subgrupo N02AX (Otros analgésicos opiáceos), N02BB (pirazonas) y N02BE (anilinas). Se trata de medicamentos antiguos, el paracetamol en combinación tiene como fecha de su primera autorización a finales del año 1927, con el nombre comercial novocafeinol granulado (AEMPS, 1927). El último subgrupo autorizado fue el tramadol en asociación que, pese a su corto periodo de autorización, recoge el máximo de RAM del grupo. El consumo de estos medicamentos ha ido en aumento a lo largo de los años, sobre todo a expensas del paracetamol hasta el año 2006. (AEMPS, 2009b). La distribución de las notificaciones por tipo, origen y profesión se asemeja al de todos los grupos que hemos visto hasta ahora. Existe un predominio de las notificaciones espontáneas con una sola fuente primaria y provenientes de TA. El nivel asistencial más notificador es el extrahospitalario y sobre todo notifican médicos. La mayoría de las notificaciones son por especialidad y en la mayoría de ocasiones se presenta como fármaco sospechoso, aunque existe un número elevado de notificaciones en las que aparece como fármaco no sospechoso. Estos también se notifican más como únicos fármacos sospechosos, que con otros fármacos sospechosos. Es conocido por estudios que el uso de analgésicos es superior en las mujeres que en los hombres (Eggen, 1993). Esto se correlaciona con los datos obtenidos de FEDRA que muestran un claro predominio del sexo femenino en cuanto a las notificaciones recibidas para este subgrupo, con un pico de edad a los 70-80 años.

La relevancia de las notificaciones varía mucho según el tipo de subgrupo se trate. El metamizol magnésico fue con el que más notificaciones relevantes se recibieron, tanto en porcentaje como en frecuencia, seguido de la propifenazona en asociación excluido psicodélicos, en la que hubo un porcentaje alto de casos, pero su frecuencia

fue baja. En ambos casos las reacciones fueron relevantes por ser reacciones graves en la mayoría de los casos.

El cálculo del OR, la PRR y la  $\chi^2$  muestra valores significativos en varias reacciones, pero la mayoría de ellas son reacciones que aparecen en BOT y las que no aparecen, son reacciones que se podrían asociar a cuadros de reacción alérgica, como la urticaria y la erupción eritematosa, bien descritas en sus fichas técnicas correspondientes (Paracetamol [Ficha técnica], 2015; Metamizol [Ficha técnica], 2015; Tramadol [Ficha técnica], 2015).

Las reacciones más notificadas en este grupo fueron los trastornos de la piel y tejido subcutáneo, habiendo sobre todo reacciones como prurito y erupciones. Son de destacar las reacciones relacionadas con enfermedades ampollosas, como la dermatitis bullosa, el eritema multiforme, la necrolisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson, descritas para este grupo de fármacos en otros estudios, que son enfermedades graves (Ordoñez, 2013; Ordoñez y col., 2013). En segundo lugar aparecen alteraciones gastrointestinales con vómitos y náuseas, con casos graves de hematemesis y fibrosis retroperitoneal. La mayoría de las notificaciones están relacionadas con el tramadol, tanto como monofármaco como en asociación.

En este caso en la generación del gráfico de relaciones fármaco-reacción según los datos de BOT, se analizaron únicamente datos del paracetamol, tapentadol, tramadol y metamizol. Esto muestra un gráfico con relativas pocas reacciones, lo que permite un análisis sencillo de lo que tienen en común los fármacos del grupo. En la periferia del grafo se puede ver con claridad qué reacciones son exclusivas de un fármaco, siendo el tapentadol el que tiene más reacciones propias, aunque el resto tiene un mínimo de 12 reacciones que no comparten con otros fármacos de su grupo. La nube central es pequeña, lo que indica que no hay muchas reacciones que compartan los cuatro medicamentos, estas reacciones son prurito, urticaria, náuseas, vómitos, agitación, erupciones y mareo, que también concuerdan con las reacciones que más se notificaron. No se ve ninguna relación clara entre los diferentes medicamentos según su distribución en el grafo.

En la generación del grafo a partir de los datos de FEDRA, la distribución de los fármacos tampoco permite ver una agrupación clara de los mismos y sí que se observa un mayor número de reacciones notificados propios de cada fármaco, que no tienen relación con otros fármacos del grupo. Se destaca algo la propifenazona para la que únicamente hay 3 reacciones notificadas de las que solo comparte una con tramadol y paracetamol, que es la erupción. Cuando se eliminan del grafo las notificaciones que solo han aparecido en una ocasión, vemos que hay una cantidad alta de reacciones que comparten medicamento, siendo menores la cantidad de reacciones exclusivas de cada uno de los medicamentos.

El índice de similitud es alto para las reacciones de FEDRA, que aparecen en un 80 % en el BOT, pero estas no fueron tan buenas en el caso de reacciones posibles que se notifican. Otro caso es el del tramadol que casi un 50 % de las notificaciones estaban descritas en el BOT y el 50 % de las reacciones que aparecen en el BOT se notificaron en alguna ocasión.

En este caso el cálculo del peso de las diferentes aristas no aporta mucha información, pero se puede decir que el mayor peso lo tienen el tramadol con el tapentadol en ambos sentidos en los datos de BOT y en el caso de FEDRA, el tramadol con el

tramadol en asociación, que parece bastante lógico. En los grafos generados con mayor peso para datos de BOT, vemos una flor para metamizol magnésico-metamizol sódico, que comparten todas sus reacciones, y tapentadol-tramadol, que tienen una nube de reacciones, compartiendo casi la mitad de las reacciones conocidas entre ellos. Los grafos de los menores pesos son para metamizol magnésico-tramadol y metamizol magnésico-tapentadol. Éstos comparten menos reacciones comparado con las reacciones conocidas para ambos. La especificidad de estas reacciones además son bastante bajas.

En el caso de las reacciones notificadas en FEDRA, existen gran cantidad de reacciones notificadas para los fármacos con mayor peso, (tramadol en asociación - tramadol y tramadol-paracetamol). Estos comparten muchas reacciones y además en su mayoría son bastante específicas. Hay reacciones que sólo se han notificado para estos fármacos, 4 reacciones para el tramadol en asociación y 3 para el tramadol. También hay una reacción en cada uno de los fármacos que solo aparece en una ocasión en algún otro fármaco.

Los pesos menores son entre tapentadol-paracetamol y propifenazolna en asociación excluido psicodélicos y tramadol. Ambas parejas comparten una única reacción y además esta es de muy general.

El grado de independencia de los medicamentos es bastante bajo en el caso de las reacciones conocidas (BOT) en comparación con el grado de independencia de las reacciones notificadas en FEDRA.

### 5.5.7. Psicofármacos (N03AX, N05BA, N06AB y N06AX)

Se trata de grupo de fármacos muy amplio, y con gran diversidad de indicaciones para cada uno de los medicamentos del grupo. Así, por ejemplo, las benzodiazepinas (N05BA), que están en el grupo de los antiepilépticos, tienen varios principios activos que se pueden codificar de diferente manera, por lo que también se les podría incluir dentro de subgrupo de los psicodélicos (N06). Los antiepilépticos además del tratamiento de la epilepsia tienen indicaciones adicionales, por ejemplo: fenobarbital (insomnio y coadyuvante de la anestesia), carbamazepina (trastornos bipolares, alcoholismo crónico y neuralgia del trigémino y glossofaríngeo), ácido valproico (trastornos bipolares), gabapentina (dolor neuropático), lamotrigina (trastornos bipolares), pregabalina (dolor neuropático y ansiedad) y topiramato (migraña). Se trata pues de un grupo difícil de comparar, ya que existen diferentes indicaciones para los mismos, que en incluso pueden variar en código ATC (AEMPS, 2009c).

El grupo de los psicofármacos que se han estudiado es un grupo amplio de medicamentos con muchos principios activos, siendo los más antiguos la mianserina y el diazepam, primeramente autorizados en 1950. No se modifica el esquema del tipo de notificación que llega para estos fármacos, notificados por médicos extrahospitalarios a través de TA, siendo en la mayoría de veces el medicamento sospechoso. El escitalopram es el medicamento más notificado, probablemente por tratarse de un medicamento nuevo y también por ser el medicamento más consumido en los últimos años (AEMPS, 2015b). El número de recetas ha ido en aumento a lo largo de los años, y el índice de notificación se mantuvo a lo largo de los mismos, con un pequeño pico en el año 2007, que se corresponde con el pico de notificaciones que se

recibieron ese año.

En este grupo de fármacos las notificaciones tienen un alto índice de relevancia, no bajando del 25 % menos en el caso de la paroxetina, trazodona, clobazam y corazepato dipotásico en asociación. Estas notificaciones relevantes son a expensas de las notificaciones graves, aunque llama la atención que existan bastantes casos de reacciones desconocidas para levetiracetam y la lamotrigina, y muchas notificaciones para medicamentos nuevos como la pregabalina (N03AX16) o el bupropión (N06AX12).

La distribución por sexos tiene una muy marcada distribución a favor del sexo femenino, con el pico de edad máximo en pacientes relativamente jóvenes (40-50 años en mujeres y 50-60 en hombres).

En el cálculo del OR, PRR y  $\chi^2$  aparecen reacciones significativas que no aparecen en BOT, como prurito para la lamotrigina, la fatiga para topiramato y el mareo para el citalopram. Estas reacciones son bastante inespecíficas y se podrían incluir como síntomas de reacciones conocidas, debería hacerse un análisis más profundo (Lamotrigina [Ficha técnica], 2015; Topiramato [Ficha técnica], 2015; Citalopram [Ficha técnica], 2015).

Las reacciones producidas por este grupo de medicamentos son sobre todo trastornos del sistema nervioso, como mareo, temblor y cefalea; y gastrointestinales, con diarreas y vómitos como términos más frecuentes. Todos son reacciones frecuentes y conocidas.

La representación del grafo con las reacciones descritas en BOT permite reconocer perfectamente los diferentes subgrupos, siendo la mayor densidad de los mismos la del subgrupo N05BA. Existe una mezcla en los dos subgrupos del grupo N06, de los que se desmarcan la mianserina y la mirtazapina que tienen reacciones más similares a los del grupo N05. La pregabalina sería el medicamento que tiene descritas más reacciones que sólo ella produce. En el grupo de los antidepresivos, destacan las reacciones propias de la duloxetina, bastante numerosas, mientras que para el resto son pocas las descritas como propias. Las benzodiazepinas comparten la gran mayoría de reacciones entre ellas. El levetiracetam y el topiramato comparten casi todas.

En cuanto a las reacciones registradas en FEDRA no se ve una línea clara que defina las reacciones notificadas, eso probablemente sea a la diversidad de medicamentos que se analizan en esta parte. Destacan el mareo, el temblor y la cefalea, que aparecen en muchos fármacos analizados. Esto también se refleja en el cálculo de pesos, que como se ve en que los valores más altos para cada medicamento se corresponden con medicamentos del mismo subgrupo. Las parejas con mayor peso son citalopram-escitalopram y pregabalina-lacosamida. En estas llama la atención la especificidad de las reacciones, que tienen una intensidad de color alta. En el caso del citalopram-escitalopram, la similitud de reacciones es muy alta, por lo que se vuelve a formar una flor con ambos fármacos en el centro. Existe una reacción que solo aparece para el citalopram y que no aparece para ningún otro fármaco del estudio. La relación en la segunda pareja con mayor peso se caracteriza por una intensidad muy elevada de los colores, lo que indica una especificidad alta de las reacciones (se trata de reacciones que no aparecen con muchos otros fármacos) y por el alto número de reacciones que comparten. La pregabalina tiene muchas reacciones propias, que

no aparecen en otros fármacos del estudio y también muchas reacciones que comparte únicamente con un fármaco más del estudio (color naranja). Si calculamos su independencia, se observa que este es muy similar entre los más independientes, todos relacionados con benzodiazepinas.

En el caso de la representación en grafo de las reacciones descritas en FEDRA, no se puede definir con claridad una agrupación por similitud de reacciones. Parece que hay una pequeña agrupación de las benzodiazepinas en una zona del grafo, junto con una agrupación de los antidepresivos en otra, pero esta es difícil de apreciar. Esta difícil apreciación en el grafo también se refleja en el cálculo de los pesos, que no presentan una similitud de grupo entre los valores más altos.

Las parejas con menor peso de BOT serían oxazepam-citalopram y oxazepam-aglomelatina, ambos comparten pocas reacciones y éstas además son bastante inespecíficas.

En el caso de FEDRA mirtazapina-aglomelatina y pregablina-retigabina son las relaciones con mayor peso, en este caso es por compartir reacciones muy específicas y por tener la agomelatina y la retigabina muy pocas reacciones notificadas. Las parejas con menor peso son clobasam-escitalopram y clobazam-paroxetina, sobre todo porque el clobazam se notificó en pocas ocasiones y las reacciones que se notificaron fueron muy inespecíficas.

Comparten reacciones notificadas con presencia en BOT sobre todo la pregablina y la duloxetina, que se ve por el índice de FEDRA alto. En cuanto a reacciones descritas en BOT, en el caso de la mirtazapina, un 37% de las reacciones descritas en BOT se notificaron para ese fármaco.

## 5.6. Análisis global de los grupos

En general las reacciones descritas en BOT agrupan bien los diferentes medicamentos en la representación de grafo por su pertenencia a un subgrupo. Hemos de tener en cuenta que se trata de un proceso automatizado, que depende de un algoritmo que se utiliza en cualquier situación en la que se quiera representar un conjunto de vértices. El algoritmo no tiene en cuenta que se trate de medicamentos y reacciones, éste solo ve un conjunto de relaciones entre vértices e intenta generar una visualización. En el caso de la representación a través de los datos de FEDRA, la agrupación por tipos de medicamentos es menos clara, probablemente por la escasez de datos que tenemos. Aunque el número de reacciones que se notificaron en Asturias parezca alto, son muchos los medicamentos y reacciones que aparecen, por lo que al separar las reacciones entre los diferentes fármacos, este número se reduce mucho. Sería interesante poder realizar los mismos estudios con bases de datos mayores, como la de la totalidad de FEDRA, o incluso Eudravigilance o Vigibase. El estudio de relaciones entre los vértices de un conjunto de datos y sus relaciones también se puede utilizar para la intentar detectar la probabilidad de aparición de una nueva relación, campo que no se ha utilizado en esta tesis, pero que podría ser interesante investigar en un futuro.



## 6

# Conclusiones

1. Las notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Asturias durante los años 1998 y 2012 se asemejan a los datos recibidos en otros centros de farmacovigilancia del territorio español, predominando las notificaciones recibidas por parte de médicos de ámbito extrahospitalario.
2. La relevancia de las notificaciones es bastante similar en cuanto a la profesión del notificador, siendo las recibidas por parte del profesional médico un poco más altas que las de los farmacéuticos. Estudiando las notificaciones relevantes por nivel asistencial, las de ámbito intrahospitalario son más relevantes. En el caso de los médicos de atención primaria, el porcentaje de notificaciones a través de tarjeta amarilla es algo mayor que el formato de OMI-AP. Las notificaciones son relevantes sobre todo por tratarse de reacciones graves, no tanto por ser de medicamentos nuevos o reacciones desconocidas.
3. La descripción de una misma reacción adversa por parte de un profesional puede variar de un individuo a otro. Es tarea de los sistemas de codificación y de los profesionales que evalúan las notificaciones el unificar las descripciones para facilitar la detección de señales. Las diferencias percibidas entre las reacciones notificadas y las reacciones descritas en el BOT suelen deberse más a diferencias en la forma de describir una reacción que en una verdadera diferencia entre las mismas.
4. La notificación espontánea muestra una frecuencia anual creciente, por lo que el análisis de las notificaciones se hace cada vez más complicado. Es por ello que pueden ser de gran ayuda técnicas que representen de una forma sencilla y automatizada las relaciones que pueden aparecer entre los diferentes elementos de un estudio. La representación en forma de grafos de las relaciones entre fármacos y reacciones puede aportar información añadida que de otra manera podría ser difícil de tener, ayudando a mejorar de esta manera la comprensión del perfil de seguridad de los medicamentos una vez comercializados y así facilitar la detección de nuevas señales.



# Bibliografía

- Abajo, F. de (2010). «Bases epidemiológicas de la Farmacovigilancia». En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Universidad de Oviedo. URL: <http://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf> (visitado 26-05-2015).
- Abajo, F. de, Montero, D., Madurga, M. y Palop, R. (2001). «Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España.» En: *El ensayo clínico en España*.
- Abbott, R. (2013). *Big Data and Pharmacovigilance: Using Health Information Exchanges to Revolutionize Drug Safety*. SSRN Scholarly Paper ID 2246217. Rochester, NY: Social Science Research Network. URL: <http://papers.ssrn.com/abstract=2246217> (visitado 14-04-2015).
- Abciximab [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de abciximab*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=ABCIXIMAB> (visitado 04-06-2015).
- AEMPS (1927). *Fecha de autorización del Novocafeinol granulado*. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=910020> (visitado 05-06-2015).
- (2001a). *Cerivastatina y casos de Rabdomiolisis*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI\\_2001-03\\_cerivastatina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-03_cerivastatina.htm) (visitado 04-06-2015).
- (2001b). *Modificación de ficha técnica y prospecto de Cerivastatina*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI\\_2001-06\\_cerivastatina\\_FT\\_prospecto.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-06_cerivastatina_FT_prospecto.htm) (visitado 04-06-2015).
- (2001c). *Notas informativas de medicamentos de uso humano / seguridad / 2001*. URL: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/home.htm> (visitado 27-05-2015).
- (2001d). *Suspensión temporal de comercialización de Cerivastatina*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI\\_2001-07\\_cerivastatina\\_suspension.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-07_cerivastatina_suspension.htm) (visitado 04-06-2015).
- (2004). *Suspensión de comercialización de ROFECOXIB (VIOXX® y CEOXX®)*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI\\_2004-10\\_rofecoxib.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-10_rofecoxib.htm) (visitado 03-06-2015).
- ed. (2009a). *Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones*. URL: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/>

- medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI\_2009-07\_clopidogrel.htm (visitado 26-05-2015).
- AEMPS (2009b). *Utilización de analgésicos no opioides en España, 1992-2006*. AEMPS. URL: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/analgesicos\\_no\\_opio.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/analgesicos_no_opio.pdf) (visitado 05-06-2015).
- (2009c). *Utilización de antiepilépticos en España, 1992-2006*. AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos.pdf> (visitado 05-06-2015).
- ed. (2010a). *Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_27-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_27-2011.htm) (visitado 26-05-2015).
- (2010b). *Ketoprofeno y Dexketoprofeno de administración tópica y reacciones de fotosensibilidad*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-06\\_ketoprofeno\\_dexketoprofeno.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-06_ketoprofeno_dexketoprofeno.htm) (visitado 05-06-2015).
- (2010c). *Nota informativa de la AEMPS sobre rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización*. AEMPS. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-12\\_rosiglitazona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm) (visitado 01-06-2015).
- (2011a). *Buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano*. AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/industria/Inspeccion-BPFV/docs/CTI.BPFV.127.00.11.pdf>.
- (2011b). *Nota informativa de la AEMPS sobre CILOSTAZOL (EKISTOL®, PLETAL®): reacciones adversas cardiovasculares*. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_09-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_09-2011.htm) (visitado 02-06-2015).
- (2013a). *Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario*. Ed. por AEMPS. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_14-2013-cilostazol.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_14-2013-cilostazol.htm) (visitado 02-06-2015).
- (2013b). *Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): finalización de la revaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso*. Ed. por AEMPS. URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_08-2013-cilostazol.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_08-2013-cilostazol.htm) (visitado 02-06-2015).
- (2014a). *Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España 2000-2012*. Spanish. AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>.
- (2014b). *Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012*. AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf>.
- (2015a). *Medicamentos sujetos a seguimiento adicional*. Ed. por AEMPS. URL: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento\\_adicional.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm) (visitado 21-05-2015).
- (2015b). *Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013*. AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentos>

- UsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf (visitado 05-06-2015).
- Aguirre, C. (2004). «Organización del Sistema Español de Farmacovigilancia». En: *Farmacovigilancia*. Universidad del País Vasco.
- Aguirre, C. y col. (2004). «Farmacovigilancia». En: *Farmacia Hospitalaria*. Ed. por J. Rodríguez Sasiain y C. Aguirre. Universidad del País Vasco. Cap. 21.
- Ahmed, I. y Poncet, A. (2013). *PhViD: an R package for Pharmacovigilance signal Detection*. Ed. por Inserm. R package version 1.0.6.
- Alghabban, A. (2001). *Pharmaceutical Medicine Dictionary*. 1.<sup>a</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Altimiras, J., Bautista, J. y Puigventós, F. (2004). «Farmacoepidemiología». En: *Farmacia Hospitalaria*. Ed. por J. Rodríguez Sasiain y C. Aguirre. Universidad del País Vasco. Cap. 29.
- Alvarez-Requejo, A., Carvajal, A., Bégaud, B., Moride, Y., Vega, T. y Arias, L. H. (1998). «Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system.» eng. *Eur J Clin Pharmacol* 54.6, págs. 483-488.
- Amlodipino [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de amlodipino*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=AMLODIPINO> (visitado 04-06-2015).
- Armijo, J. y González, M. (2001). «Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto». En: *El ensayo clínico en España*.
- Atorvastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de atorvastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=ATORVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Ballentine, C. (1981). «Taste of raspberries, taste of death: The 1937 elixir sulfanilamide incident». *FDA Consumer magazine* 15.5. URL: <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/whatwedo/history/origin/ucm125604.doc> (visitado 03-06-2015).
- Baos, V. (2001). *Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000*. Ministerio de sanidad.
- Bate, A., Lindquist, M., Orre, R., Edwards, I. y Meyboom, R. (2002). «Data-mining analyses of pharmacovigilance signals in relation to relevant comparison drugs». *European Journal of Clinical Pharmacology* 58.7, págs. 483-490. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00228-002-0484-z> (visitado 25-05-2015).
- Bel Reverter, M., Colomer Rubio, E., Ruiz Córdoba, F. y Sempere Verdu, E. (2006). «Ginecomastia bilateral y tratamiento con omeprazol». *SEMERGEN - Medicina de Familia* 32.8, pág. 423. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359306733081> (visitado 26-05-2015).
- Bousquet, C., Lagier, G., Lillo-Le Louët, A., Le Beller, C., Venot, A. y Jaulent, M. C. (2005). «Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions». eng. *Drug Saf* 28.1, págs. 19-34.
- Burgos Lunar, C. de, Novo del Castillo, S., Llorente Díaz, E. y Salinero Fort, M. A. (2006). «Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bom-

- ba de protones». *Revista Clínica Española* 206.6, págs. 266-270. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256506727941> (visitado 29-05-2015).
- Capellà, D. y Laporte, J. R. (1993). «La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos». En: *Principios de epidemiología del medicamento*. Masson-Salvat. Cap. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, págs. 147-170.
- Carrasco, J., Polo, J. y Díaz, S. (2010). «Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica». *SEMERGEN - Medicina de Familia* 36.3, págs. 150-162. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1138359310000547> (visitado 28-05-2015).
- Carvajal, A. (1993). *Farmacoepidemiología*. Universidad de Valladolid.
- Chang, W. (2014). *extrafont: Tools for using fonts*. R package version 0.17. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=extrafont>.
- Chary, M., Genes, N., McKenzie, A. y Manini, A. F. (2013). «Leveraging social networks for toxicovigilance.» eng. *J Med Toxicol* 9.2, págs. 184-191. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-013-0299-6>.
- Citalopram [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de citalopram*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=CITALOPRAM> (visitado 04-06-2015).
- Cleveland, W. S. (1981). «LOWESS: A program for smoothing scatterplots by robust locally weighted regression». *American Statistician*, págs. 54-54.
- Colegios Oficiales de Farmacéuticos, C. G. de, ed. (2015). *¿Que es Bot PLUS 2.0?* URL: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/que-es-Bot-Plus/Paginas/default.aspx#01> (visitado 03-06-2015).
- Comité técnico del SEFV-H (2002). *Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Ed. por AEMPS. URL: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV\\_octubre-2008.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf) (visitado 27-05-2015).
- Csardi, G. y Nepusz, T. (2006). «The igraph software package for complex network research». *InterJournal Complex Systems*, pág. 1695. URL: <http://igraph.org>.
- D 14/2014 (2014). *Decreto 14/2014, de 28 de enero, por el que se establece la estructura orgánica del Servicio de Salud del Principado de Asturias*. Ed. por Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. «BOPA» núm. 162, de 14 de julio de 2006. URL: [http://tematico.asturias.es/bopa/Bol/20060714/13996\\_01.htm](http://tematico.asturias.es/bopa/Bol/20060714/13996_01.htm).
- D 80/2006 (2006). *Decreto 80/2006, de 29 de junio, por el que se aprueba el mapa sanitario de Asturias y se dictan normas para su puesta en práctica*. Ed. por Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. «BOPA» núm. 162, de 14 de julio de 2006. URL: [http://tematico.asturias.es/bopa/Bol/20060714/13996\\_01.htm](http://tematico.asturias.es/bopa/Bol/20060714/13996_01.htm).
- Dahl, D. B. (2014). *xtable: Export tables to LaTeX or HTML*. R package version 1.7-4. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=xtable>.
- Diclofenaco [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de diclofenaco*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=DICLOFENACO> (visitado 04-06-2015).

- Dipiridamol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de dipiridamol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=DIPIRIDAMOL> (visitado 04-06-2015).
- Edwards, I. R. y Aronson, J. K. (2000). «Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management». *The Lancet* 356.9237, págs. 1255-1259. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600027999> (visitado 21-05-2015).
- Egberts, T. C. G. (2007). «Signal detection: historical background.» eng. *Drug Saf* 30.7, págs. 607-609.
- Eggen, A. E. (1993). «The Tromsø study: Frequency and predicting factors of analgesic drug use in a free-living population (12–56 years)». *Journal of Clinical Epidemiology* 46.11, págs. 1297-1304. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/089543569390098L> (visitado 06-06-2015).
- EMA, ed. (2015). *Eurdra Vigilance: Pharmacovigilance in the European Economic Area*. European Medicines Agency. URL: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm> (visitado 15-01-2015).
- Emanuel, M., Rawlins, M., Duff, G. y Breckenridge, A. (2012). «Thalidomide and its sequelae». *Lancet* 380.9844, págs. 781-783.
- Enalapril [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de enalapril*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=ENALAPRIL> (visitado 04-06-2015).
- Epoprostenol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de epoprostenol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=EPOPROSTENOL> (visitado 04-06-2015).
- Eptifibatida [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de eptifibatida*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=EPTIFIBATIDA> (visitado 04-06-2015).
- Esplugues, J. V., Martí-Cabrera, M. y Ponce, J. (2006). «Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones». *Medicina Clínica* 127.20, págs. 790-795. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775306724010> (visitado 29-05-2015).
- Esteban, C., Gil, A. e Ibáñez, C. (2006). «OMI-AP y notificación de RAM». *Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid*.
- Figueiras, A. (2009). *Nueva era en la seguridad del medicamento. Un reto para la salud pública. Discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de Galicia, mayo 2009*. URL: <http://www.academiadefarmaciadegalicia.gal/?wpdmdl=795> (visitado 01-06-2015).
- Flórez, J. (2013). *Farmacología humana*. 6.<sup>a</sup> ed. Elsevier. 1197 págs.
- Fluvastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de fluvastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=FLUVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Fruchterman, T. M. J. y Reingold, E. M. (1991). «Graph drawing by force-directed placement». *Software: Practice and Experience* 21.11, págs. 1129-1164. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/spe.4380211102/abstract> (visitado 30-05-2015).

- Gandhi, T. K. y col. (2003). «Adverse Drug Events in Ambulatory Care». *New England Journal of Medicine* 348.16, págs. 1556-1564. URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa020703> (visitado 22-05-2015).
- García, J. (2009). *Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008)*. Ministerio de Sanidad y Política Social. URL: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol133\\_2Antiulcerosos.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol133_2Antiulcerosos.pdf) (visitado 22-05-2015).
- Gautier, S., Bachelet, H., Bordet, R. y Caron, J. (2003). «The cost of adverse drug reactions». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 4.3, págs. 319-326. URL: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14656566.4.3.319> (visitado 21-05-2015).
- Hall, M., McCormack, P., Arthurs, N. y Feely, J. (1995). «The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses». *British Journal of Clinical Pharmacology* 40.2, págs. 173-175.
- Hazell, L. y Shakir, S. A. (2006). «Under-reporting of adverse drug reactions». *Drug Saf* 29.5, págs. 385-396.
- Heinrich, J. (2001). *Adverse Drug Events: Substantial Problem but Magnitude Uncertain*. General Accounting Office.
- Ibañez, C. y Esteban, C. (2003). *Diez años de funcionamiento del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid*. Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. (Visitado 01-06-2015).
- Ibáñez, C., Pedrós, C., Maciá, M. A., Torelló, J. y Madurga, M. (2010). «Procedimientos de trabajo para la generación de señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano». En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Universidad de Oviedo. URL: <http://www.unioviado.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf> (visitado 26-05-2015).
- Ibuprofeno [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de ibuprofeno*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=IBUPROFENO> (visitado 04-06-2015).
- ICH (2012). *Guía Introductoria para las Consultas Normalizadas MedDRA (SMQ) Versión 15.1*. Ed. por MSSO. URL: [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_15\\_1\\_spanish.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_15_1_spanish.pdf) (visitado 06-06-2015).
- (2015). *Listado de criterios normalizados (SMQ)*. Ed. por MSSO. URL: [http://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/list\\_of\\_smq\\_topics\\_for\\_website\\_mar\\_2015.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/page/documents/list_of_smq_topics_for_website_mar_2015.pdf) (visitado 06-06-2015).
- Inácio, P., Airaksinen, M. y Cavaco, A. (2014). «Language does not come in boxes: Assessing discrepancies between adverse drug reactions spontaneous reporting and MedDRA codes in European Portuguese». *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*.
- Inman, W. H. (1996). «Attitudes to adverse drug reaction reporting». *British Journal of Clinical Pharmacology* 41.5, págs. 434-435.
- Instituto Nacional de Estadística (2015). *Instituto Nacional de Estadística*. URL: <http://www.ine.es> (visitado 19-05-2105).

- Jiménez, G., Debesa, F., Bastanzuri, T., Pérez, J. y Ávila, J. (2003). «Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001». *Revista Cubana de Farmacia* 37.3, págs. 1-1. URL: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-75152003000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152003000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es) (visitado 05-06-2015).
- Jimeno, F., Salgueiro, E., González, V. y Manso, G. (2010). «Relevancia clínica de las notificaciones de reacciones adversas de atención primaria recibidas en el centro de farmacovigilancia de Asturias». es. *SEMERGEN* 36.2, págs. 63-68. URL: <http://zl.elsevier.es/en/revista/semergen---medicina-familia-40/clinical-relevance-of-the-adverse-reactions-reports-13148459-originales-2010> (visitado 24-07-2014).
- Juurlink, D. N., Gomes, T., Ko, D. T., Szmítko, P. E., Austin, P. C., Tu, J. V., Henry, D. A., Kopp, A. y Mamdani, M. M. (2009). «A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel». *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 180.7, págs. 713-718. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659819/> (visitado 27-05-2015).
- Kohonen, T. (1980). *Content-Addressable Memories*. Berlin ; New York: Springer-Verlag.
- Kübler, J., Vonk, R., Beimel, S., Gunselmann, W., Homering, M., Nehrdich, D., Köster, J., Theobald, K. y Voleske, P. (2005). «Adverse Event Analysis and MedDRA: Business as Usual or Challenge?». *Drug Information Journal* 39.1, págs. 63-72. URL: <http://dij.sagepub.com/content/39/1/63> (visitado 19-06-2015).
- Lacoste-Roussillon, C., Pouyanne, P., Haramburu, F., Miremont, G. y Bégaud, B. (2001). «Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study.» eng. *Clin Pharmacol Ther* 69.6, págs. 458-462.
- Lamotrigina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de lamotrigina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=LAMOTRIGINA> (visitado 04-06-2015).
- Lansoprazol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de lansoprazol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=LANSOPRAZOL> (visitado 04-06-2015).
- Laporte, J. R. (2001). *Principios básicos de investigación clínica*.
- Laporte, J. R. y Tognoni, G. (1993a). «Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia». En: *Principios de epidemiología del medicamento*. Ed. por J. R. Laporte y G. Tognoni. Ediciones Científicas y Técnicas S.A., págs. 1-24.
- (1993b). *Principios de epidemiología del medicamento*. Masson-Salvat.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H. y Corey, P. N. (1998). «Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies.» eng. *JAMA* 279.15, págs. 1200-1205.
- Leape, L. L. y col. (1991). «The Nature of Adverse Events in Hospitalized Patients». *New England Journal of Medicine* 324.6, págs. 377-384. URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199102073240605> (visitado 22-05-2015).
- Lindquist, M., Stahl, M., Bate, A., Edwards, I. R. y Meyboom, R. H. B. (2000). «A Retrospective Evaluation of a Data Mining Approach to Aid Finding New Ad-

- verse Drug Reaction Signals in the WHO International Database». *Drug Safety* 2000 23.6, págs. 533-542.
- Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T. y Figueiras, A. (2009). «Determinants of under-reporting of adverse drug reactions». *Drug Saf* 32.1, págs. 19-31.
- Lovastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de lovastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=LOVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Madurga, M., de Abajo, F., Marín-Serrano, G. y Montero, D. (1998). «Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea». En: *El Sistema Español de Farmacovigilancia*. Jarpyo Editores, págs. 37-61.
- Madurga, M., Lázaro, E., Martín-Serrano, G. y Quiroga, M. C. (2010). «El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras». En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Ed. por U. de Oviedo. URL: <http://www.unioviedo.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf> (visitado 26-05-2015).
- Manso, G. (2010). «La situación actual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano». En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Ed. por U. de Oviedo. Universidad de Oviedo. URL: <http://www.unioviedo.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf> (visitado 26-05-2015).
- Manso, G. e Hidalgo, A. (2005). «Información sobre medicamentos: la ficha técnica». *Medicina Clínica* 125.5, pág. 198. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775305719916> (visitado 06-06-2015).
- Manso, G., López-Rivas, L., Salgueiro, M. E., Duque, J. M., Jimeno, F. J., Andrade, R. J. y Lucena, M. I. (2011). «Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury». en. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20.10, págs. 1080-1087. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2180/abstract> (visitado 03-07-2014).
- Martin, R. M., Kapoor, K. V., Wilton, L. V. y Mann, R. D. (1998). «Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed (“black triangle”) drugs in general practice: observational study». *BMJ : British Medical Journal* 317.7151, págs. 119-120. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28603/> (visitado 20-05-2015).
- Mcbride, W. (1961). «Thalidomide and congenital abnormalities». en. *The Lancet* 278.7216, pág. 1358. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673661909278> (visitado 19-04-2015).
- McCarthy, D. (2010). «Adverse Effects of Proton Pump Inhibitor Drugs: Clues and Conclusions». *Current Opinion in Gastroenterology* 26.6, págs. 624-631. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/730747> (visitado 27-05-2015).
- McKendrick, J. G., Coats, J. y Newman, D. (1880). «Report on the action of anaesthetics to the Scientific Grants Committee of the British Medical Association». *British medical journal* 2.1042, pág. 957. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241527/> (visitado 03-06-2015).
- Medina, M. A., Puche, E. y Dios Luna, J. de (2000). «Factores asociados con la presentación de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden

- al servicio de urgencia de un hospital general: estudio de casos y controles». *Atención Primaria* 26.1, págs. 42-44. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656700786057> (visitado 21-05-2015).
- Meer, F. van der, Rosendaal, F., Vandenbroucke, J. y Briët, E. (1993). «Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: An analysis of risk factors». *Archives of Internal Medicine* 153.13, págs. 1557-1562. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410130073007> (visitado 02-06-2015).
- Mennicken, S., Bravo, M., Calvo, C. y Avello, M. (2008). «Efectos pleiotrópicos de las estatinas». *Revista médica de Chile* 136.6, págs. 775-782. URL: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-98872008000600014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872008000600014&lng=es&nrm=iso&tlng=es) (visitado 04-06-2015).
- Merrill, G. (2008). «The MedDRA Paradox». *AMIA Annual Symposium Proceedings* 2008, págs. 470-474. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655972/> (visitado 28-05-2015).
- Metamizol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de metamizol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=METAMIZOL> (visitado 04-06-2015).
- Miguel, A., Azevedo, L. F., Araújo, M. y Pereira, A. C. (2012). «Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis.» *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21.11, págs. 1139-1154. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3309>.
- Mittmann, N., Knowles, S. R., Gomez, M., Fish, J. S., Cartotto, R. y Shear, N. H. (2012). «Evaluation of the Extent of Under-Reporting of Serious Adverse Drug Reactions». *Drug Safety* 27.7, págs. 477-487. URL: <http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200427070-00004> (visitado 02-06-2015).
- Moore, G. (1998). «Cramming More Components onto Integrated Circuits». *Proceedings of the IEEE* 86.1, págs. 82-85.
- Naproxeno [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de naproxeno*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=NAPROXENO> (visitado 04-06-2015).
- Olsson, S. (1998). «The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts.» eng. *Drug Saf* 19.1, págs. 1-10.
- Omeprazol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de omeprazol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=OMEPRAZOL> (visitado 04-06-2015).
- Ordoñez, L. (2013). «La notificación espontánea de casos de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson y eritema multiforme asociada a medicamentos.» Tesis doct. Universidad de Oviedo. 267 págs.
- Ordóñez, L., Salgueiro, E., Jimeno, F. J. y Manso, G. (2013). «Spontaneous reporting of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome Johnson Syndrome and erythema multiforme associated with antineoplastic and immunomodulating agents». *WOK*. URL: <http://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/24076> (visitado 06-06-2015).

- Organización farmacéutica Colegial (2015). *Bot PLUS 2.0*. URL: <http://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/que-es-Bot-Plus/Paginas/default.aspx#04> (visitado 04-06-2015).
- Pal, S. N., Duncombe, C., Falzon, D. y Olsson, S. (2013). «WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems». *Drug Safety* 36.2, págs. 75-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568200/> (visitado 31-01-2015).
- Paracetamol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de paracetamol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=PARACETAMOL> (visitado 04-06-2015).
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B. K. y Breckenridge, A. M. (2004). «Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients». *BMJ* 329.7456, págs. 15-19. URL: <http://www.bmj.com/content/329/7456/15> (visitado 21-04-2015).
- Pitavastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de pitavastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=PITAVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Pravastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de pravastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=PRAVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Puche, E. y Dios, J. de (2006). «Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España». *Revista Clínica Española* 206.7, págs. 336-339. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256506728156> (visitado 21-05-2015).
- R Core Team (2014). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>.
- RD 1275/2011 (2011). *Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto*. Ed. por Ministerio de la Presidencia. «BOE» núm. 229, de 23 de septiembre de 2011. URL: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2011-15044](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2011-15044).
- RD 1345/2007 (2007). *Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*. Ed. por Ministerio de Sanidad y Consumo. España. Boletín Oficial del Estado. núm. 267, de 7 de noviembre de 2007. URL: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249).
- RD 577/2013 (2013). *Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Ed. por Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. «BOE» núm. 179, de 27 de julio de 2013. URL: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-8191](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-8191).
- Rodriguez, R., Jiménez, G., Fernández, E. y González, B. (2007). «Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos: Cuba, 2003-2005». *Revista Cubana de Farmacia* 41.3. URL: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>

- script=sci\_abstract&pid=S0034-75152007000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es (visitado 22-05-2015).
- Roncalés, F. (2008). «Tratamiento anticoagulante oral: ¿warfarina o acenocumarol?» *Medicina Clínica* 131.3, págs. 98-100. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775308716154> (visitado 27-05-2015).
- Rosuvastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de rosuvastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=ROSUVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Saladrigas, M. (2004). «El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano». *Panace* 5, págs. 58-60.
- Salgueiro, E., Gil, M., Jimeno, F., Pérez, B., Sainz, M. y Esteban, C. (2010). «La farmacovigilancia y los profesionales sanitarios». En: *Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. Universidad de Oviedo. URL: <http://www.unioviedo.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf> (visitado 26-05-2015).
- Salgueiro, E., Rubio, T., Hidalgo, A. y Manso, G. (2006). «Safety profile of proton pump inhibitors according to the spontaneous reports of suspected adverse reactions». *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44.11, págs. 548-556.
- Salud del Principado de Asturias, S. de (2015). *Mapa sanitario de Asturias*. Ed. por A. P. de Salud del Principado de Asturias. URL: <http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.2d7ff2df00b62567dbdfb51020688a0c/?vgnextoid=6fab30fdad34f210VgnVCM10000098030a0aRCRD> (visitado 19-05-2015).
- SESPA (2012). *Memoria del SESPA 2012*. SESPA.
- Simvastatina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de simvastatina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=SIMVASTATINA> (visitado 04-06-2015).
- Sistema Nacional de Salud (2008). «Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2007». *IT del Sistema Nacional de Salud* 32.4. Ed. por S. N. de Salud, págs. 128-131. URL: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol32\\_4SubgruposATC.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol32_4SubgruposATC.pdf).
- (2011). «Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010». *IT del Sistema Nacional de Salud* 35.4. Ed. por S. N. de Salud, págs. 124-128. URL: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/SubgruposATCvol35n4.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/SubgruposATCvol35n4.pdf).
- Telmisartan [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de telmisartan*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=TELMISARTAN> (visitado 04-06-2015).
- Ticlopidina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de ticlopidina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=TICLOPIDINA> (visitado 04-06-2015).
- Topiramato [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de topiramato*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=TOPIRAMATO> (visitado 04-06-2015).

- Tramadol [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de tramadol*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=TRAMADOL> (visitado 04-06-2015).
- Tran, C., Knowles, S. R., Liu, B. A. y Shear, N. H. (1998). «Gender Differences in Adverse Drug Reactions». *The Journal of Clinical Pharmacology* 38.11, págs. 1003-1009. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/009127009803801103/abstract> (visitado 21-05-2015).
- Tuneu, L. (2004). «Nuevas aplicaciones terapéuticas del ácido acetilsalicílico». *Aula de la farmacia: revista profesional de formación continuada* 1.3, págs. 48-51. URL: [http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1313998890109\\_revAulFarm\\_migr\\_AULA\\_delafarmacia\\_N3\\_-\\_Medicamentos\\_y\\_Servicios\\_Profesionales\\_1.pdf](http://www.auladelafarmacia.com/resources/files/2011/8/22/1313998890109_revAulFarm_migr_AULA_delafarmacia_N3_-_Medicamentos_y_Servicios_Profesionales_1.pdf) (visitado 28-05-2015).
- Valsartan [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de valsartan*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=VALSARTAN> (visitado 04-06-2015).
- Varallo, F. R., Guimarães, S. d. O. P., Abjaude, S. A. R. y Mastroianni, P. d. C. (2014). «Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review». *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 48.4, págs. 739-747. URL: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0080-62342014000400739&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0080-62342014000400739&lng=en&nrm=iso&tlng=en) (visitado 21-04-2015).
- Wallenstein, E. J. y Fife, D. (2001). «Temporal Patterns of NSAID Spontaneous Adverse Event Reports». *Drug safety* 24.3, págs. 233-237.
- Waller, P. C. y Lee, E. H. (1999). «Responding to drug safety issues». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 8.7, págs. 535-552. URL: [http://0-onlinelibrary.wiley.com.cataleg.uoc.edu/doi/10.1002/\(SICI\)1099-1557\(199912\)8:7%3C535::AID-PDS456%3E3.0.CO;2-D/abstract](http://0-onlinelibrary.wiley.com.cataleg.uoc.edu/doi/10.1002/(SICI)1099-1557(199912)8:7%3C535::AID-PDS456%3E3.0.CO;2-D/abstract) (visitado 24-05-2015).
- Warfarina [Ficha técnica] (2015). *Fichas técnicas de warfarina*. Ed. por AEMPS. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&prActiv1=WARFARINA> (visitado 04-06-2015).
- Weber, J. (1984). «Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs.» *Advances in Inflammation Research[ADV. INFLAMMATION RES.]. 1984.*
- WHO (2013). *Uppsala Reports 63*. 63. WHO. URL: <http://www.who-umc.org/graphics/27880.pdf> (visitado 06-06-2015).
- Wickham, H. (2007). «Reshaping Data with the reshape Package». *Journal of Statistical Software* 21.12, págs. 1-20. URL: <http://www.jstatsoft.org/v21/i12/>.
- (2009). *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. Springer New York. URL: <http://had.co.nz/ggplot2/book>.
- (2011). «The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis». *J Stat Softw* 40.1, págs. 1-29. URL: <http://www.jstatsoft.org/v40/i01/>.
- Wickham, H. y Francois, R. (2014). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation*. Ed. por Cran. R package version 0.3.0.2. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.

- Wigle, P., Hein, B., Bloomfield, H. E., Tubb, M. y Doherty, M. (2013). «Updated guidelines on outpatient anticoagulation». *American Family Physician* 87.8, págs. 556-566.
- Wysowski, D., Nourjah, P. y L, S. (2007). «Bleeding complications with warfarin use: A prevalent adverse effect resulting in regulatory action». *Archives of Internal Medicine* 167.13, págs. 1414-1419. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.13.1414> (visitado 02-06-2015).
- Wysowski, D. y Swartz, L. (2005). «Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the united states, 1969-2002: The importance of reporting suspected reactions». *Archives of Internal Medicine* 165.12, págs. 1363-1369. URL: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.12.1363> (visitado 21-04-2015).
- Zapatero, A., Barba, R., Ruiz, J. M., Losa, J. E., Marco, J., Plaza, S. y Canora, J. (2010). «Acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes ingresados en medicina interna». *Revista Clínica Española* 210.6, págs. 263-269. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256510002110> (visitado 21-05-2015).
- Zhao-Wong, A. C., Rump, E., Moraleda, T., Mozzicato, P. y Revelle, P. (2006). «Proposed Terminology Changes to Facilitate the Analysis of MedDRA®-Coded Data». *Drug Information Journal* 40.3, págs. 291-303. URL: <http://dij.sagepub.com/content/40/3/291> (visitado 19-06-2015).
- Zhou, T., Ren, J., Medo, M. y Zhang, Y.-C. (2007). «Bipartite network projection and personal recommendation». *Physical Review E* 76.4, pág. 046115. URL: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.76.046115> (visitado 16-03-2015).
- Zocchetti, C., Consonni, D. y Bertazzi, P. A. (1997). «Relationship between prevalence rate ratios and odds ratios in cross-sectional studies.» *International Journal of Epidemiology* 26.1, págs. 220-223. URL: <http://ije.oxfordjournals.org/content/26/1/220> (visitado 22-05-2015).
- Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Janson, C., Brune, K., Hahn, E. G. y Dormann, H. (2009). «Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions». *Pharmacology* 84.6, págs. 333-339.



# Anexos

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados.

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Absces	Absceso	1	0.78
Acatis	Acatisia	10	7.75
Accdit	Accidente isquémico transitorio	1	0.78
Accdnc	Accidente cerebrovascular	10	7.75
Acdssl	Acidosis láctica	1	0.78
Acdssm	Acidosis metabólica	3	2.33
Aclrmn	Acaloramiento	17	13.18
Acne	Acné	6	4.65
Acufns	Acúfenos	51	39.53
Afasia	Afasia	2	1.55
Afasia	Afasia	1	0.78
Afonia	Afonía	9	6.98
Agdzvd	Agudeza visual disminuida	2	1.55
Ageusi	Ageusia	1	0.78
Agitcn	Agitación	36	27.91
Agitcn	Agitación	1	0.78
Agresn	Agresión	27	20.93
Agrnlc	Agranulocitosis	37	28.68
Albmnr	Albuminuria	2	1.55
Alclsm	Alcalosis metabólica	10	7.75
Alcncn	Alucinación	42	32.56
Alopec	Alopecia	31	24.03
Altarc	Aleteo auricular	1	0.78
Altdla	Alteración de la atención	9	6.98
Altdla	Alteración de la atención	6	4.65
Altdlc	Alteración de la cicatrización	1	0.78
Altrev	Alteración visual	15	11.63
Altrdc	Alteración de conducta	11	8.53
Altrde	Alteración del equilibrio	6	4.65

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Altrdh	Alteración del humor	12	9.30
Alvlt	Alveolitis alérgica	5	3.88
Ambliop	Ambliopía	5	3.88
Amenorr	Amenorrea	9	6.98
Amilasa	Amilasa elevada	1	0.78
Amnesia	Amnesia	29	22.48
Ampolla	Ampolla	1	0.78
Anemia	Anemia	34	26.36
Angioed	Angioedema	74	57.36
Angina	Angina de pecho	25	19.38
Anhidros	Anhidrosis	1	0.78
Anemia aplásica	Anemia aplásica	22	17.05
Anemia ferropénica	Anemia ferropénica	2	1.55
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica	23	17.83
Anemia megaloblástica	Anemia megaloblástica	1	0.78
Anorgasmia	Anorgasmia	9	6.98
Ansiedad	Ansiedad	50	38.76
Ansiedad	Ansiedad	4	3.10
Anticuerpos antinucleares positivos	Anticuerpos antinucleares positivos	2	1.55
Anuria	Anuria	4	3.10
Apatía	Apatía	4	3.10
Apnea	Apnea	13	10.08
Apetito aumentado	Apetito aumentado	15	11.63
Apetito disminuido	Apetito disminuido	53	41.09
Arcadas	Arcadas	1	0.78
Arritmia	Arritmia	29	22.48
Arritmia sinusal	Arritmia sinusal	2	1.55
Artritis	Artritis	12	9.30
Ascitis	Ascitis	2	1.55
Asma	Asma	12	9.30
Astenia	Astenia	79	61.24
Astenopía	Astenopía	1	0.78
Ataxia	Ataxia	25	19.38
Atrofia de la piel	Atrofia de la piel	10	7.75
Bloqueo auriculoventricular de primer grado	Bloqueo auriculoventricular de primer grado	2	1.55

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Bladsg	Bloqueo auriculoventricular de segundo grado	1	0.78
Blqarc	Bloqueo auriculoventricular	3	2.33
Bocsec	Boca seca	55	42.64
Bostzs	Bostezos	4	3.10
Brdcns	Bradiclesia	1	0.78
Brdrd	Bradiclesia	20	15.50
Brdrs	Bradiclesia sinusal	2	1.55
Brncsp	Broncoespasmo	37	28.68
Brnqts	Bronquitis	11	8.53
Bruksm	Bruksismo	4	3.10
Bursts	Bursitis	2	1.55
Caída	Caída	3	2.33
Catart	Catarata	11	8.53
Cdedlu	Cambio de color de las uñas	1	0.78
Cefale	Cefalea	111	86.05
Cetonr	Cetonuria	3	2.33
Ciatic	Ciática	1	0.78
Cistts	Cistitis	4	3.10
Clclur	Cálculo urinario	1	0.78
Clcstt	Colecistitis	3	2.33
ClItss	Colelitiasis	4	3.10
Clstss	Colestasis	4	3.10
Cltsul	Colitis ulcerosa	5	3.88
Cnddse	Candidiasis esofágica	2	1.55
Cnddsg	Candidiasis gastrointestinal	1	0.78
Cngstn	Congestión nasal	5	3.88
Cnjntv	Conjuntivitis	11	8.53
Cnvdgm	Convulsión de gran mal	2	1.55
Cnvdgm	Convulsión de gran mal	2	1.55
Cnvlsn	Convulsión	45	34.88
Colera	Cólera	1	0.78
Colits	Colitis	5	3.88
Coma	Coma	2	1.55
Contsn	Contusión	1	0.78
Crdmpi	Cardiomiopatía isquémica	2	1.55
Crdnca	Coordinación anormal	7	5.43
Crmtps	Cromatopsia	1	0.78

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Cromtr	Cromaturia	1	0.78
Crssas	Crisis asmática	1	0.78
Crsshp	Crisis hipertensiva	1	0.78
Crtees	Creatinina elevada en sangre	27	20.93
Crtese	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	9	6.98
Dbtsml	Diabetes mellitus	9	6.98
DdvB12	Déficit de vitamina B12	1	0.78
Deliri	Delirio	7	5.43
Delzdi	Dolor en la zona de inyección	5	3.88
Delzsda	Dolor en la zona superior del abdomen	3	2.33
Delzsda	Dolor en la zona superior del abdomen	1	0.78
Deprsn	Depresión	48	37.21
DfcdvA	Déficit de vitamina A	1	0.78
Diarre	Diarrea	78	60.47
Diplop	Diplopía	16	12.40
Discns	Discinesia	1	0.78
Discns	Discinesia	4	3.10
Disfag	Disfagia	10	7.75
Disfon	Disfonía	10	7.75
Disges	Disgeusia	41	31.78
Disnea	Disnea	42	32.56
Dispps	Dispepsia	70	54.26
Dispps	Dispepsia	1	0.78
Disrtr	Disartria	3	2.33
Dissts	Disestesia	2	1.55
Diston	Distonía	2	1.55
Disuri	Disuria	7	5.43
Dlrabd	Dolor abdominal	69	53.49
Dlrabd	Dolor abdominal	9	6.98
Dlrdes	Dolor de espalda	9	6.98
Dlrdmm	Dolor de mama	1	0.78
Dlrdnt	Dolor dental	1	0.78
Dlrdod	Dolor de oídos	2	1.55
Dlreue	Dolor en una extremidad	2	1.55
Dlrmsc	Dolor musculoesquelético	44	34.11
Dlrocl	Dolor ocular	4	3.10
Dlrorf	Dolor orofaríngeo	1	0.78
Dlrtre	Dolor torácico	26	20.16

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Dlrtst	Dolor testicular	1	0.78
Dolor	Dolor	5	3.88
Dolros	Dolor óseo	3	2.33
Dpnddd	Dependencia de drogas	1	0.78
Dpndnc	Dependencia	12	9.30
Dprsnr	Depresión respiratoria	3	2.33
Drmtdc	Dermatitis de contacto	6	4.65
Drmtss	Dermatosis	2	1.55
Drmtta	Dermatitis alérgica	8	6.20
Drmtte	Dermatitis exfoliativa	10	7.75
Drmtts	Dermatitis	18	13.95
Dscnst	Discinesia tardía	1	0.78
Dsfnce	Disfunción eréctil	32	24.81
Dsfnce	Disfunción eréctil	8	6.20
Dshdrt	Deshidratación	2	1.55
Dsmnrr	Dismenorrea	3	2.33
Dsprsn	Despersonalización	5	3.88
Dsqlbe	Desequilibrio electrolítico	8	6.20
Dsrntc	Desorientación	11	8.53
Dstnsa	Distensión abdominal	5	3.88
Dstnsa	Distensión abdominal	1	0.78
Dvrtcl	Diverticulitis	1	0.78
Edema	Edema	31	24.03
Edmctn	Edema cutáneo	1	0.78
Edmlrn	Edema laríngeo	4	3.10
Edmlrn	Edema laríngeo	1	0.78
Edmplm	Edema pulmonar	7	5.43
Edmplp	Edema palpebral	4	3.10
Edmprf	Edema periférico	20	15.50
Emblpl	Embolia pulmonar	1	0.78
Emboli	Embolia	10	7.75
Emceyss	Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos	3	2.33
Encflh	Encefalopatía hepática	3	2.33
Enfdtg	Enfermedad de tipo gripal	7	5.43
Enfprg	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1	0.78
EnfrdC	Enfermedad de Crohn	3	2.33
EnfrdP	Enfermedad de Parkinson	1	0.78

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Enfrds	Enfermedad del suero	2	1.55
Enfrpi	Enfermedad pulmonar intersticial	2	1.55
Eosnfl	Eosinofilia	14	10.85
Epddmt	Epididimitis	1	0.78
Epilps	Epilepsia	1	0.78
Eplpsm	Epilepsia mioclónica	3	2.33
Epstxs	Epistaxis	21	16.28
Equmss	Equimosis	16	12.40
Eritem	Eritema	23	17.83
Erpcnm	Erupción medicamentosa	1	0.78
Erpenp	Erupción pustular	1	0.78
Ertmml	Eritema multiforme	33	25.58
Ertmnd	Eritema nudoso	2	1.55
Erupcn	Erupción	115	89.15
Escifr	Escalofrío	11	8.53
Esfgts	Esofagitis	14	10.85
Esnflp	Eosinofilia pulmonar	1	0.78
Epsmm	Espasmos musculares	33	25.58
Epsmm	Espasmos musculares	9	6.98
Estdae	Estado de ánimo eufórico	16	12.40
Estdcn	Estado confusional	58	44.96
Estelp	Estrías en la piel	9	6.98
Estmta	Estomatitis aftosa	6	4.65
Estmtt	Estomatitis	16	12.40
Estnde	Estenosis de esófago	2	1.55
Estrbs	Estrabismo	1	0.78
Estrdr	Estridor	1	0.78
Estrlf	Esterilidad femenina	1	0.78
Estrnd	Estornudos	1	0.78
Estrnm	Estreñimiento	60	46.51
Estupr	Estupor	1	0.78
Exftlm	Exoftalmos	8	6.20
Extrss	Extrasístoles	12	9.30
Fbrlca	Fibrilación auricular	12	9.30
Fbrlcv	Fibrilación ventricular	2	1.55
Flelts	Foliculitis	1	0.78
Fllrnl	Fallo renal	26	20.16
Fltlnc	Flatulencia	32	24.81

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
FmndR	Fenómeno de Raynaud	5	3.88
Forncl	Forúnculo	1	0.78
Fotofb	Fotofobia	1	0.78
Fotops	Fotopsia	1	0.78
Fractr	Fractura	16	12.40
Frlddp	Frialdad periférica	3	2.33
Frngts	Faringitis	13	10.08
Fsfasa	Fosfatasa alcalina sangre aumentada	6	4.65
Gangrn	Gangrena	2	1.55
Glaucm	Glaucoma	12	9.30
Glcdac	Glaucoma de ángulo cerrado	2	1.55
Glctrr	Galactorrea	4	3.10
Glmrln	Glomerulonefritis	11	8.53
Glosts	Glositis	11	8.53
Gltmge	Glutamyltransferasa gamma elevada	3	2.33
Glucsr	Glucosuria	11	8.53
Gncmst	Ginecomastia	10	7.75
Gngvts	Gingivitis	3	2.33
Grnlct	Granulocitopenia	5	3.88
Gstrnt	Gastroenteritis	4	3.10
Gstrts	Gastritis	21	16.28
Hdrnfr	Hidronefrosis	1	0.78
Hematm	Hematoma	8	6.20
Hematr	Hematuria	15	11.63
Hemrrg	Hemorragia	15	11.63
Heptts	Hepatitis	52	40.31
Hipclm	Hipocaliemia	20	15.50
Hiprcs	Hiperacusia	1	0.78
Hiprtn	Hipertonía	1	0.78
Hipsts	Hipoestesia	9	6.98
Hiptrm	Hipotermia	8	6.20
Hmptss	Hemoptisis	5	3.88
Hmrrdb	Hemorragia de boca	1	0.78
Hmrrdo	Hemorragia del oído	1	0.78
Hmrrgen	Hemorragia conjuntival	1	0.78
Hmrrgcr	Hemorragia cerebral	5	3.88
Hmrrggn	Hemorragia gingival	6	4.65

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Hmrrggs	Hemorragia gastrointestinal	10	7.75
Hmrrggs	Hemorragia gastrointestinal	27	20.93
Hmrrgi	Hemorragia intracraneal	7	5.43
Hmrrgp	Hemorragia peritoneal	1	0.78
Hmrrgrc	Hemorragia rectal	4	3.10
Hmrrgrc	Hemorragia rectal	1	0.78
Hmrrgrt	Hemorragia retiniana	4	3.10
Hmrrgu	Hemorragia urogenital	2	1.55
Hmrrgv	Hemorragia vaginal	2	1.55
Hmrtrs	Hemartrosis	2	1.55
Hmtmss	Hematemesis	14	10.85
Hormig	Hormigueo	1	0.78
Hpclem	Hipocalcemia	11	8.53
Hpclrd	Hipocloridemia	1	0.78
Hpfsft	Hipofosfatemia	2	1.55
Hpglem	Hipoglucemia	23	17.83
Hpmgns	Hipomagnesemia	7	5.43
Hpntrm	Hiponatremia	32	24.81
Hpprtr	Hipoprotrombinemia	1	0.78
Hprblr	Hiperbilirrubinemia	14	10.85
Hprelc	Hipercalcemia	1	0.78
Hprelr	Hiperclorhidria	9	6.98
Hprels	Hipercolesterolemia	9	6.98
Hpretp	Hiperactividad psicomotora	6	4.65
Hpretp	Hiperactividad psicomotora	3	2.33
Hprdlp	Hiperpigmentación de la piel	9	6.98
Hprfsf	Hiperfosfatemia	1	0.78
Hprgle	Hiperglucemia	33	25.58
Hprhdr	Hiperhidrosis	52	40.31
Hprplg	Hiperplasia gingival	3	2.33
Hprprl	Hiperprolactinemia	4	3.10
Hprpts	Hiperpotasemia	31	24.03
Hprqrt	Hiperqueratosis	1	0.78
Hprrcm	Hiperuricemia	16	12.40
Hprrfl	Hiporreflexia	1	0.78
Hprsaf	Hipersensibilidad a fármaco	1	0.78
Hprscs	Hipersecreción salival	5	3.88

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Hprsns	Hipersensibilidad	50	38.76
Hprsns	Hipersensibilidad	2	1.55
Hprsts	Hiperestesia	1	0.78
Hprtno	Hipertensión ocular	1	0.78
Hprtnp	Hipertensión pulmonar	1	0.78
Hprtns	Hipertensión	42	32.56
Hprtrg	Hipertrigliceridemia	10	7.75
Hprtrm	Hipertermia maligna	5	3.88
Hprvlm	Hipervolemia	1	0.78
Hptnsn	Hipotensión	52	40.31
Hptnso	Hipotensión ortostática	35	27.13
Hptrds	Hipotiroidismo	2	1.55
Hpttsa	Hepatitis aguda	1	0.78
Hpttxc	Hepatotoxicidad	1	0.78
Hrpszs	Herpes zoster	2	1.55
Hrstsm	Hirsutismo	10	7.75
IQTdep	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	7	5.43
Icterc	Ictericia	25	19.38
Ictrec	Ictericia colestática	21	16.28
Idcncs	Ideación suicida	16	12.40
Ileo	Íleo	4	3.10
Incntu	Incontinencia urinaria	4	3.10
Infadm	Infarto agudo de miocardio	17	13.18
Infecc	Infección cutánea	8	6.20
Infccn	Infección	10	7.75
Infccv	Infección vaginal	1	0.78
Infdtg	Infección del tracto genitourinario	4	3.10
Infdtr	Infección del tracto respiratorio	2	1.55
Infdtu	Infección del tracto urinario	3	2.33
Inflmc	Inflamación	1	0.78
Inflnz	Influenza	1	0.78
Infrtc	Infarto cerebral	2	1.55
Insdmo	Insuficiencia de médula ósea	2	1.55
Insdmo	Insuficiencia de médula ósea	5	3.88
Insfas	Insuficiencia adrenocortical secundaria	8	6.20
Insfcc	Insuficiencia cardiaca	17	13.18

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Insfch	Insuficiencia hepática	20	15.50
Insfcr	Insuficiencia respiratoria	14	10.85
Insfra	Insuficiencia renal aguda	15	11.63
Insomn	Insomnio	82	63.57
Irrdlp	Irritación de la piel	3	2.33
Irrtbl	Irritabilidad	16	12.40
Irrtco	Irritación ocular	2	1.55
Isqmdm	Isquemia de miocardio	1	0.78
Lbdamn	Libido aumentada	1	0.78
Lbddsm	Libido disminuida	30	23.26
Lcctss	Leucocitosis	4	3.10
Lctees	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	2	1.55
Letarg	Letargia	5	3.88
Leucpn	Leucopenia	35	27.13
Lgrmam	Lagrimeo aumentado	1	0.78
Lnfdsn	Linfadenopatía	11	8.53
Lpdsan	Lípidos anormales	1	0.78
Lpsers	Lupus eritematoso sistémico	1	0.78
Lpsers	Lupus eritematoso sistémico	3	2.33
Lpsers	Lupus eritematoso sistémico	3	2.33
Lrngsp	Laringoespasma	1	0.78
Lrngts	Laringitis	6	4.65
Mania	Manía	13	10.08
Mareo	Mareo	85	65.89
Mccnur	Micción urgente	1	0.78
Mcrdts	Miocarditis	1	0.78
Melens	Melenas	15	11.63
Menrrg	Menorragia	4	3.10
Mglbnr	Mioglobinuria	1	0.78
Mialgi	Mialgia	57	44.19
Midrss	Midriasis	9	6.98
Migran	Migraña	5	3.88
Miocln	Mioclono	7	5.43
Miopat	Miopatía	15	11.63
Miopia	Miopía	1	0.78
Miosts	Miositis	3	2.33
Mlstrg	Malestar general	28	21.71

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Mlstrt	Malestar torácico	1	0.78
Mnngta	Meningitis aséptica	11	8.53
Mthmgl	Metahemoglobinemia	1	0.78
Mtrrrg	Metrorragia	4	3.10
Nauseas	Náuseas	113	87.60
Ncrdlp	Necrosis de la piel	2	1.55
Ncrlet	Necrosis epidérmica tóxica	37	28.68
Ncrspr	Necrosis papilar renal	11	8.53
Ncrssh	Necrosis hepática	13	10.08
Nemnts	Neumonitis	2	1.55
Netrpn	Neutropenia	24	18.60
Neumon	Neumonía	6	4.65
Neurlg	Neuralgia	3	2.33
Neurts	Neuritis	9	6.98
Nfrlts	Nefrolitiasis	5	3.88
Nfirtst	Nefritis tubulointersticial	2	1.55
Nfirtst	Nefritis tubulointersticial	18	13.95
Nictur	Nicturia	3	2.33
Nmnesn	Neumonía eosinofílica	9	6.98
Nmnpra	Neumonía por aspiración	1	0.78
Nrptpr	Neuropatía periférica	2	1.55
Nrptpr	Neuropatía periférica	8	6.20
Nrtsop	Neuritis óptica	1	0.78
Nrvssm	Nerviosismo	41	31.78
Nsfrng	Nasofaringitis	9	6.98
Nsfrng	Nasofaringitis	3	2.33
Nstgms	Nistagmus	4	3.10
Obstri	Obstrucción intestinal	3	2.33
Oftlmp	Oftalmoplejia	8	6.20
Ojosec	Ojo seco	3	2.33
Oligur	Oliguria	8	6.20
Olrkla	Olor del aliento	2	1.55
Onclss	Onicosis	1	0.78
Opcdde	Opacidad corneal	2	1.55
Ostgni	Osteogénesis imperfecta	1	0.78
Ostncr	Osteonecrosis	8	6.20
Ostprs	Osteoporosis	11	8.53

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Ostrtr	Osteoartritis	2	1.55
Ottsex	Otitis externa	1	0.78
Ottsmc	Otitis media	1	0.78
Ottxcd	Ototoxicidad	41	31.78
Palidz	Palidez	3	2.33
Papldm	Papiledema	1	0.78
Parano	Paranoia	1	0.78
Paresi	Paresia	1	0.78
Parosm	Parosmia	1	0.78
Parsts	Parestesia	67	51.94
PdSc-H	Púrpura de Schönlein-Henoch	2	1.55
Penfig	Pénfigo	8	6.20
Pesdll	Pesadilla	10	7.75
Peteqs	Petequias	2	1.55
Pielse	Piel seca	4	3.10
Pirexi	Pirexia	26	20.16
Plmlgr	Polimialgia reumática	3	2.33
Plmsts	Polimiositis	1	0.78
Plpsns	Pólipos nasales	1	0.78
Plptcn	Palpitaciones	41	31.78
Plptcn	Palpitaciones	1	0.78
Plrtrt	Poliartritis	1	0.78
Pncrta	Pancreatitis aguda	1	0.78
Pncrtt	Pancreatitis	48	37.21
Pnctpn	Pancitopenia	13	10.08
Pnsmna	Pensamiento anormal	2	1.55
Polaqr	Polaquiuria	7	5.43
Poldps	Polidipsia	3	2.33
Poliur	Poliuria	12	9.30
Prcrts	Proctitis	1	0.78
Prdcrd	Parada cardiaca	2	1.55
Prdddc	Pérdida de conciencia	2	1.55
Prddfm	Pérdida de fuerza muscular	33	25.58
Prdntt	Periodontitis	1	0.78
Prfrci	Perforación intestinal	7	5.43
Prfrcngstrc	Perforación gástrica	1	0.78
Prfrcngstrn	Perforación gastrointestinal	1	0.78
Pripsm	Priapismo	7	5.43

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Prknsn	Parkinsonismo	1	0.78
Protnr	Proteinuria	20	15.50
Prprnt	Púrpura no trombocitopénica	1	0.78
Prprtr	Púrpura trombocitopénica	3	2.33
Prsnia	Presión intracraneal aumentada	9	6.98
Prsttt	Prostatitis	1	0.78
Prurit	Prurito	81	62.79
Psamnt	Peso aumentado	31	24.03
Psdsmn	Peso disminuido	19	14.73
Psorss	Psoriasis	6	4.65
Purpur	Purpura	19	14.73
Qrtssl	Queratosis liquenoide	4	3.10
Qurtts	Queratitis	1	0.78
Rbdmls	Rabdomiolisis	11	8.53
Rbfcfn	Rubefacción	18	13.95
Rccnan	Reacción anafiláctica	57	44.19
Rccndf	Reacción de fotosensibilidad	34	26.36
Rccndp	Reacción de pánico	3	2.33
Retnpt	Retinopatía	1	0.78
Rgdzar	Rigidez articular	3	2.33
Rgdzdn	Rigidez de nuca	1	0.78
Rgdzms	Rigidez muscular	5	3.88
Rinits	Rinitis	24	18.60
Rinorr	Rinorrea	5	3.88
Ronqds	Ronquidos	1	0.78
Rosace	Rosácea	1	0.78
Rptrtn	Ruptura tendinosa	8	6.20
Rtncnu	Retención urinaria	13	10.08
Rtreec	Retraso en el crecimiento	9	6.98
Scidha	Secreción inadecuada de hormona anti-diurética	11	8.53
Sercng	Secreción genital	1	0.78
SdGl-B	Síndrome de Guillain-Barré	1	0.78
SdSt-J	Síndrome de Stevens-Johnson	47	36.43
Sedacn	Sedación	16	12.40
Sepsis	Sepsis	2	1.55
Sepsis	Sepsis	1	0.78
Shckcr	Shock cardiogénico	1	0.78

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Shckhp	Shock hipovolémico	2	1.55
Siblnc	Sibilancia	3	2.33
Sincop	Síncope	31	24.03
Sinsts	Sinusitis	15	11.63
Sldnts	Sialoadenitis	1	0.78
Smnlnc	Somnolencia	74	57.36
Sndlpi	Síndrome de la pierna inquieta	4	3.10
SndrdC	Síndrome de Cushing	9	6.98
SndrdR	Síndrome de Reye	1	0.78
Sndrda	Síndrome de abstinencia	23	17.83
Sndrmm	Síndrome miasténico	1	0.78
Sndrmn	Síndrome nefrótico	13	10.08
Sndrms	Síndrome serotoninérgico	10	7.75
Sndrnm	Síndrome neuroléptico maligno	2	1.55
Snmbls	Sonambulismo	1	0.78
Sorder	Sordera	9	6.98
Sqddns	Sequedad nasal	1	0.78
Sudrfr	Sudor frío	1	0.78
Taqcrd	Taquicardia	50	38.76
Temblr	Temblor	50	38.76
Tetani	Tetania	2	1.55
Tlngct	Telangiectasia	1	0.78
Tndnts	Tendinitis	1	0.78
Tos	Tos	14	10.85
Tos	Tos	19	14.73
Tqcrdsn	Taquicardia sinusal	2	1.55
Tqcrdsp	Taquicardia supraventricular	4	3.10
Tqcrdv	Taquicardia ventricular	2	1.55
Traqts	Traqueítis	1	0.78
Trismo	Trismo	2	1.55
Trmbctp	Trombocitopenia	52	40.31
Trmbcts	Trombocitosis	1	0.78
Trmbfl	Tromboflebitis	13	10.08
Trmbss	Trombosis	1	0.78
Trnsme	Transaminasas elevadas	69	53.49
Trsddp	Torsade de pointes	1	0.78
Trsdla	Trastorno de la acomodación	2	1.55
Trsdle	Trastorno de la eyaculación	10	7.75

Continúa en la página siguiente...

Descripción de las abreviaturas, número de medicamentos que presentan una reacción, y porcentaje con respecto al total de fármacos estudiados. (cont.)

Abreviatura	Descripción	Num. farmacos	%
Trsdlm	Trastorno de la micción	1	0.78
Trsdls	Trastorno de la sangre	6	4.65
Trstdh	Trastorno del habla	4	3.10
Trstds	Trastorno del sueño	5	3.88
Trstra	Trastorno autoinmune	5	3.88
Trstrec	Trastorno cognoscitivo	9	6.98
Trstre	Trastorno extrapiramidal	21	16.28
Trstrg	Trastorno gastrointestinal	3	2.33
Trstrh	Trastorno hepático	2	1.55
Trstrm	Trastorno menstrual	12	9.30
Trstrp	Trastorno psicótico	14	10.85
Ulcldb	Ulceración de la boca	5	3.88
Ulcldp	Úlcera de la piel	1	0.78
UlcRDD	Úlcera de duodeno	7	5.43
Ulcres	Úlcera esofágica	3	2.33
Ulcrgs	Úlcera gástrica	9	6.98
Ulcrrp	Úlcera péptica	7	5.43
Ulcrrp	Úlcera péptica	1	0.78
Ureles	Urea elevada en sangre	17	13.18
Urticr	Urticaria	80	62.02
Vertig	Vértigo	79	61.24
Vitilg	Vitíligo	9	6.98
Vldsee	Velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada	2	1.55
Vomits	Vómitos	93	72.09
Vscltc	Vasculitis cutánea	2	1.55
Vscltd	Vasculitides	20	15.50
Vsdltc	Vasodilatación	4	3.10
Vsnbr	Visión borrosa	46	35.66

## Abreviaciones de los SOC

Abreviación	Término SOC
Blood	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Card	Trastornos cardiacos
Cong	Trastornos congénitos, familiares y genéticos
Ear	Trastornos del oído y del laberinto
Endo	Trastornos endocrinos
Eye	Trastornos oculares
Gastr	Trastornos gastrointestinales
Genrl	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Hepat	Trastornos hepatobiliares
Immun	Trastornos del sistema inmunológico
Infec	Infecciones e infestaciones
Inj&P	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Inv	Exploraciones complementarias
Metab	Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Musc	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Neopl	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)
Nerv	Trastornos del sistema nervioso
Preg	Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
Psych	Trastornos psiquiátricos
Renal	Trastornos renales y urinarios
Repro	Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Resp	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Skin	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
SocCi	Circunstancias sociales
Surg	Procedimientos médicos y quirúrgicos
Vasc	Trastornos vasculares