

## Alerta

## de farmacovigilancia

► En este número:

**¿QUÉ OCURRE CON UNA TARJETA AMARILLA TRAS SU NOTIFICACIÓN POR UN PROFESIONAL SANITARIO O CIUDADANO AL CENTRO ANDALUZ DE FARMACOVIGILANCIA?**

**► ¿QUÉ OCURRE CON UNA TARJETA AMARILLA TRAS SU NOTIFICACIÓN POR UN PROFESIONAL SANITARIO O CIUDADANO AL CENTRO ANDALUZ DE FARMACOVIGILANCIA?**

El Programa de Notificación Espontánea de reacciones adversas (NERA) tiene como objetivo la detección precoz de nuevos riesgos a medicamentos una vez autorizados. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso humano (SEFV-H) es una estructura descentralizada coordinada por la Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) integrada por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las Comunidades autónomas (CCAA), y las unidades o centros autonómicos de Farmacovigilancia (CCAAFV), los profesionales sanitarios y los ciudadanos.

La participación actual de profesionales sanitarios y ciudadanos se realiza mediante el envío del formulario oficial de la Tarjeta amarilla (TA) a los CCAAFV de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (sRAM) y las derivadas de errores de medicación con daño al paciente (1).

La Industria farmacéutica comunica todas las sospechas de reacciones adversas de las que tiene conocimiento y que afectan a medicamentos de los que son titulares. Las obligaciones de la industria farmacéutica y su participación en las actividades de farmacovigilancia, van más allá de la notificación de RAM, incorporando actividades proactivas en materias de seguridad. Estas actividades no van a ser tratadas en este número.

Los notificadores, como integrantes del programa, nos demandan información en las sesiones de difusión acerca de cómo se procesa una TA después de su notificación al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV). Este boletín pretende responder a esta inquietud, y aportar información que permita integrar aún más el papel de los profesionales en el desempeño de sus actividades de

farmacovigilancia, siguiendo el hilo conductor a partir de la notificación de TA a nuestro centro autonómico de farmacovigilancia. Este recorrido y análisis, se apoya en un marco legislativo Nacional y Europeo.

Para poder abordar esta cuestión, trataremos dos apartados bien diferenciados, en el programa NERA

- **Procedimiento de un caso individual.**
- **Evaluación de datos agregados.**

### 1.- Un caso individual. El recorrido de la tarjeta amarilla.

**1.1 Centro Andaluz de Farmacovigilancia.** Tras la recepción en el CAFV de una sospecha de reacción adversa a medicamento en su formato oficial (TA en papel o formato electrónico disponible en nuestra página web), comienza su procesamiento por los técnicos del CAFV. Los técnicos de las CCAAFV, son médicos o farmacéuticos, entrenados por la AEMPS para el desarrollo de las actividades contenidas en el RD de Farmacovigilancia (1). En un primer momento, se prioriza según la gravedad de la sRAM recibidas. La gravedad, condicionará los plazos estipulados legalmente para su evaluación y registro. Otros aspectos pueden ser tenidos en cuenta para la priorización, como su aparición en forma de clusters, vacunas, nuevos medicamentos.

Dentro de los procedimientos, inicialmente queda registrada información administrativa con el objetivo de poder mantener la trazabilidad, manteniendo la confidencialidad de los datos del notificador y del paciente de acuerdo con la normativa vigente en un registro local del

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: [caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso

CAFV. Esto permite, establecer **indicadores de actividad de notificación espontánea del CAFV** y el cálculo de tasas de notificación globales y por diferentes dispositivos asistenciales en Andalucía. El profesional sanitario podrá solicitar al CAFV datos de su participación y del caso notificado (Tabla 1).

Cada una de las 33.078 notificaciones válidas recibidas en el CAFV a lo largo de sus primeros 25 años de funcionamiento ha sido evaluada individualmente. En el boletín especial de los 25 años del CAFV pueden consultarse las características generales de las notificaciones, así como el rendimiento del programa (2).

**La codificación** de las notificaciones se realiza conforme a unos estándares. La proyección internacional del programa NERA, hace necesario la utilización de estos estándares que garanticen y permitan el intercambio de datos entre los Agentes, así como la recuperación de los mismos.

#### **Evaluación individual**

Cuanto más completa sea la información aportada en la TA, más parámetros serán tenidos en cuenta para la evaluación individual de la notificación. En el caso que no se disponga de la información completa, no se debe demorar o inhibir su notificación al CAFV. Cuando la información es deficiente o incompleta, o en aquellas TA, en las que la asociación descrita es de interés -por su gravedad y/o por ser desconocida-, se procederá al seguimiento por los técnicos desde el CAFV por teléfono o por correo electrónico con el notificador (profesional sanitario o ciudadano), proceso con el que algunos de los lectores se encontrarán identificados.

La evaluación de la causalidad fármaco-RAM, es inherente a la sospecha de una reacción adversa. Para ello se aplican algoritmos. Recientemente, se ha publicado el algoritmo de causalidad que se utiliza en el SEFV-H (3).

El primer paso para poder aplicar un algoritmo es la entrada de datos que se hace sobre diversos ítems establecidos:

- La secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del cuadro clínico que se sospecha pueda ser debido a una RAM.
- El conocimiento de la asociación fármaco/s-RAM/s

- El efecto que tiene sobre ese cuadro clínico la retirada del/los fármaco/s sospechoso/s
- Si existe una reexposición.
- Otras circunstancias clínicas, otras patologías de base del paciente que pudieran constituir diagnósticos diferenciales a la etiología farmacológica.
- Factores contribuyentes para la aparición de la reacción adversa.
- Pruebas complementarias que apoyen la relación causal.

Cada ítem, recoge de forma cerrada diferentes opciones que serán asignadas para cada caso y que caracteriza al caso individual que se está evaluando. Cada opción seleccionada en un ítem tiene una puntuación numérica. En un segundo paso, dependiendo de la puntuación se asigna una categoría de imputabilidad (condicional, posible, probable o definida). Sin embargo, aunque los algoritmos de causalidad y la asignación de la categoría de imputabilidad son herramientas útiles, su utilidad es limitada.

Es de interés aclarar que no tiene que asumirse en la evaluación individual de la causalidad, una relación directa de una elevada categoría de imputabilidad de un caso, con el interés cualitativo que pueda tener esa notificación desde el punto de vista de la farmacovigilancia. Como ejemplo ilustrativo, traemos las primeras notificaciones evaluadas hace más de 10 años sobre osteonecrosis maxilar asociadas a los bifosfonatos intravenosos. La categoría de imputabilidad tras la aplicación del algoritmo era baja, dado que se trataba de una asociación fármaco-RAM desconocida, a ello se añadía dificultades en valorar el efecto retirada de los bifosfonatos, ya que la lesión en el hueso maxilar podía cursar con secuelas o ser irreversible a lo cual, se añadía la existencia de un proceso neoplásico de base y el tratamiento con radioterapia.

Una sospecha de RAM desconocida, que por su gravedad presente características irreversibles, secuelas o desenlace mortal es de máximo interés en Farmacovigilancia. Siempre que exista una sospecha por parte del notificador con una razonable probabilidad, el resultado de una baja imputabilidad, no debe desalentar ni inhibir al profesional

de su notificación, en particular cuando el resultado es por ser desconocida, mortal o irreversible. Este aspecto también debe ser tenido en cuenta por algunos editoriales para la publicación de casos aislados.

En cualquier caso, en la evaluación individual de las TA en los CCAAFV se valorarán siempre cada uno de los ítems y se adjudicarán en cada uno de ellos las diferentes posibilidades. El interés individual de la notificación tendrá en consideración la presencia de uno o varios de los siguientes parámetros.

- ❑ La gravedad de la RAM notificada,
- ❑ Si está descrita o no en ficha técnica
- ❑ Que contenga como sospechosos medicamentos sujetos a seguimiento adicional, cuya lista está disponible en la web de la AEMPS. En esta lista están incluidos los nuevos principios activos, medicamentos biológicos y biosimilares.

Tabla 1.- Información que puede solicitar el profesional sanitario tras su notificación al Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Tras la notificación vía web, se obtiene un código de acuse de recibo que permite identificar el seguimiento de la notificación individual.
Podrá obtener retroinformación, sobre la evaluación individual de su notificación si así se indica en la notificación o si se solicita a la dirección del Centro Andaluz de Farmacovigilancia.
Podrá realizar una consulta sobre la asociación fármaco-RAM notificada. Si la solicitud lleva implícita liberación de datos de la base de datos Nacional, la solicitud se ajustará a los procedimientos establecido por el Comité Técnico del SEFV-H.
El notificador, podrá obtener el número de notificaciones enviada en un periodo de tiempo. Esta información sólo se libera al notificador mediante solicitud personal.
Los directores de distritos y hospitales podrán solicitar el número datos globales de participación y las tasas anuales de notificación de su centro, una vez aprobada la memoria anual de actividades.
EL CAFV pretende implementar un sistema de retroinformación automatizada al notificador de la TA, una vez que queda codificada, evaluada y registrada en FEDRA.

### 1.2 A nivel Nacional. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

La notificación evaluada queda registrada en la base de datos Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) en los plazos legalmente establecidos. Esta base de datos, integra todas las notificaciones de los CCAAFV, las que proceden de profesionales sanitarios, ciudadanos y las de la industria farmacéutica. La gestión de esta base de datos es competencia de la AEMPS. Todos los CCAAFV mantienen una conexión web a esta base de datos en donde se registran las notificaciones recibidas en su ámbito geográfico. Los CCAAFV, tienen también acceso a toda la información registrada.

La AEMPS, con una periodicidad estipulada, ha realizado las tareas de transmisión electrónica a través de la División de Farmacoepidemiología para incorporar las notificaciones registradas en FEDRA en la base de datos europea denominada Eudravigilance. La normativa actual recoge los plazos que se aplicarán según la gravedad de las notificaciones recibidas de profesionales sanitarios y los ciudadanos.

En la actualidad, estamos en un proceso transitorio de adaptación que afectará entre otros, a los flujos de intercambio de información de las notificaciones de RAM entre las autoridades nacionales y europeas.

### 1.3 Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Dos semanas después de su notificación al CAFV si la sospecha es grave, la TA quedará integrada en la base de datos europea denominada Eudravigilance y por tanto accesible para todos los estados miembros. Esta base de datos, permite el acceso libre de consulta en la dirección <http://www.adrreports.eu/es/index.html>

### 1.4 Programa internacional de la OMS.

La notificación individual será transmitida en los envíos periódicos a la base datos de sospechas de reacciones adversas de ámbito mundial que pertenece a la Organización Mundial de la Salud, base de datos internacional de la OMS denominada VIGIBASE.

Acceso público en <http://www.vigiaccess.org>

Como resultado de este primer apartado, la tarjeta amarilla ha quedado registrada en bases de datos de sospechas de reacciones adversas a nivel nacional

(FEDRA), a nivel europeo (EUDRAVIGILANCE) y en la base de datos del programa internacional de la OMS (VIGIBASE).

Si la notificación contiene una RAM grave, desde su recepción en el CAFV, estará en 10 días registrada en la base de datos nacional, a los 15 días integrada en Eudravigilance y unas semanas más tarde en la base de datos del programa internacional de la OMS. El laboratorio titular también recibirá información de esta notificación. Los agentes implicados de esta forma tienen accesibilidad a la TA que comunicó un profesional sanitario a nuestro centro de farmacovigilancia.

**Si el profesional sanitario notifica la sospecha de RAM al laboratorio farmacéutico y no la notifica mediante TA al CAFV, debe conocer las implicaciones que de ello se desprenden (tabla 2). Según la normativa actual, en el próximo año y tras la puesta en funcionalidad de Eudravigilance, la industria farmacéutica notificará directamente a Eudravigilance. Esta situación, invertirá la dirección del flujo de las notificaciones, que hemos presentado y que será, desde la base de datos europea (Eudravigilance) a la base de datos nacional (FEDRA) para las notificaciones que proceden de la industria farmacéutica. Para estas notificaciones, comunicadas por un profesional sanitario de nuestra comunidad autónoma a la industria farmacéutica, en el caso que no quede identificada la comunidad autónoma de procedencia, no se podrá identificar que el caso ha ocurrido en nuestro ámbito geográfico autonómico, con las implicaciones que pudieran derivarse para la información a los órganos competentes en materia de Farmacovigilancia de las comunidades autónomas. El caso procedente de la industria farmacéutica puede que no sea evaluado por los técnicos de los Centros Autonómicos, aunque será inculido en la generación de señales.**

Tabla 2. Implicaciones de la notificación de una reacción adversa al laboratorio titular si no se realiza la notificación al Centro Autonómico de Farmacovigilancia

No es posible ampliar información directa de los técnicos de las CCAAFFV con el notificador, lo que va en detrimento de la calidad de la información y de la evaluación del caso notificado.
El notificador no podrá obtener retroinformación individual desde el Centro Autonómico sobre el caso si lo requiere.
La notificación no será incluida en los indicadores de actividad de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma, y no son contabilizados en las tasas de notificación de profesionales sanitarios de Andalucía.
La notificación no formará parte de las tasas de notificación espontánea del dispositivo asistencial/centro al que pertenece el notificador por lo que carecerá de utilidad a efectos de acreditación por parte de la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA).

**La obligación de los profesionales sanitarios de notificar las sospechas de RAM a medicamentos por tarjeta amarilla al Centro autonómico de farmacovigilancia es compatible con su comunicación a la industria farmacéutica, pero no debe sustituirla.**

## **2. Análisis de datos agregados. Detección de señales**

La finalidad de estas bases de datos a nivel nacional, europeo o internacional, no es “aglutinar” sospechas de RAM a fármacos comercializados. Los módulos de explotación a nivel europeo y en la OMS, pueden aportar información sobre el perfil de las RAM asociadas a un fármaco, lo cual es una información adicional de interés. Sin embargo, hay que conocer el perfil de las RAM notificadas asociadas a un fármaco proporcionado por las bases de datos, no se corresponde con la frecuencia de las reacciones adversas que produce ese fármaco en cuestión en la población y las notificaciones corresponden a sospechas y por tanto no pueden ser directamente atribuidas al fármaco.

Este segundo apartado pretende dirigirse hacia el objetivo principal del programa de notificación espontánea que no es otro, que *la detección de señales*.

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

Cuando la posible señal se detecta desde la notificación espontánea, se precisa identificar asociaciones fármaco-reacción adversa que contienen información novedosa sobre aspectos de seguridad y que se considera que deben ser investigadas. En el abordaje de una posible señal en la notificación espontánea, se aplican análisis cualitativos y cuantitativos, éstos últimos, basados en estadísticos de desproporcionalidad dentro de la misma base de datos de notificaciones. Una reciente publicación, sugiere que en una fase inicial del análisis de una posible señal, las medidas de desproporcionalidad que se aplican en las bases de datos de notificación espontánea podrían ser orientativas sobre la posible fuerza de asociación para confirmar esa señal (4). Es aquí donde el programa NERA

adquiere su protagonismo y la eficiencia en la detección de nuevos problemas de seguridad. La identificación y generación de señales queda integrado en un procedimiento de intercambio de señales en el entorno europeo.

**La unidad mínima en la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos para la generación de señales, es el análisis de casos agregados y para ello, el punto de inicio es la identificación de asociaciones fármaco-reacción adversa con nueva información de seguridad y que requiere ser investigada aplicando criterios cualitativos y cuantitativos.**

### **2.1 Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV).**

En los CCAAFV, los técnicos tienen la responsabilidad de analizar la información para identificar señales. Si la evaluación individual de una notificación contiene una sospecha de reacción adversa desconocida, se consulta la base de datos nacional con el objetivo de identificar casos similares notificados. También de forma periódica se analiza la información contenida en FEDRA. La AEMPS está elaborando en la actualidad, un módulo que facilite la detección y evaluación de señales en FEDRA.

### **2.2 A nivel Nacional: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

El Comité Técnico del SEFV-H (CTSEFV-H) tiene la función de validar las señales que son generadas en los CCAAFV. Mensualmente en este comité discuten como punto fijo de orden del día las posibles señales generadas en los CCAAFV. Se disponen de unos procedimientos para la gestión de señales del SEFV-H. Una TA de un profesional sanitario de nuestra comunidad autónoma puede estar formando parte del conjunto las notificaciones que constituyen la señal a discutir y validar si contiene la asociación fármaco reacción adversa que se esta investigando. Esto puede ocurrir tanto si la señal es detectada por su Centro Autonómico o por otro Centro ya que el acceso telemático a toda la información de FEDRA permite la identificación.

### **2.3 A nivel Europeo: Agencia Europa del Medicamento (EMA)**

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) es el Comité de la EMA responsable de la evaluación y seguimiento de los problemas de seguridad para los medicamentos de uso humano. Mensualmente, la EMA hace pública la agenda del PRAC en dónde se trata un punto fijo sobre nuevas señales generadas desde la notificación espontánea de reacciones adversas (apartado 4.1) y que pueden ser consultadas en:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000353.jsp&mid=WCOB01ac05805a21cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WCOB01ac05805a21cf).

La accesibilidad a la notificación a nivel europeo y en el programa internacional va a permitir que la TA de un profesional sanitario pueda formar parte del conjunto las notificaciones de una señal generada por otro país de la unión europea o en el programa internacional de la OMS, siempre que contenga la asociación fármaco-rama que se investiga como posible señal

**Toda tarjeta amarilla contribuye en mayor o menor medida en aportar aspectos de seguridad.**

**No notificar, puede demorar la identificación de un problema de seguridad .**

### **3.- Bibliografía.**

1.-Real Decreto 577/2013, de 26 de julio por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano

2.-Boletín alerta de Farmacovigilancia nº 49 año 2015 disponible en:

<http://www-csalud.dmsas.sda.sas.junta-andalucia.es/contenidos/farmacovigilancia/up/b49.pdf>

3.- Aguirre C, García M Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Med Clin 2016;147:461-4

4.-Maciá-Martínez M A, de abajo F, Roberts G, Slattery J, Thakrar B, Wisniewski A. An empirical approach to Explore the relationship between measures of disproportionate reporting and relative risks from analytical studies Drug Saf. 2015;39 (1):29-43.

¿Qué se debe notificar?	
<b>SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:</b>	<b>NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS</b>
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por <b>MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE</b> (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	<b>NUEVAS PRESENTACIONES</b> que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos <b>EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS</b>
Productos homeopáticos	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>GRAVES</b> de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	<b>TODAS</b> las sospechas de reacciones adversas <b>DESCONOCIDAS</b> de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en <b>POBLACIONES ESPECIALES</b> (niños, ancianos, embarazadas).

#### Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

**Tarjeta Amarilla** (apartado de correo con franqueo pagado)

**Teléfono/Fax** 955 013 176

**Correo electrónico:** [caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

**Correo postal:**

Centro Andaluz de Farmacovigilancia  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Edificio de Laboratorios 1ª planta  
Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

#### Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Inmaculada Moraga Roperó, Manuel Ollero Baturone, Antonio Matas Hocés, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengibar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.