

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

Un riesgo se considera identificado cuando existen pruebas sólidas de la asociación causal entre la administración del medicamento y el resultado clínico no deseado. Los ejemplos que se recogen en la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia Europea incluyen<sup>1</sup>:

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

En Europa la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos sigue siendo la principal fuente de información para identificar nuevos riesgos potenciales de los medicamentos y una importante fuente de información para considerar estos riesgos como identificados. El 64% de las 239 nuevas señales evaluadas por el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) entre 2014 y noviembre de 2017 se generaron a partir de los casos notificados espontáneamente, frente al 13% generado por la revisión de la literatura y el 11% generado por estudios observacionales<sup>2</sup>. De las 31 decisiones regulatorias adoptadas en Europa por motivos de seguridad durante 6 meses de 2011 (8 de las cuales incluían decisiones de restricción de uso del medicamento), en 17 la señal se inició por la información de notificaciones espontáneas, en 13 (incluidas 5 restricciones de uso) la decisión se adoptó sólo con la información de las notificaciones espontáneas<sup>3</sup>.

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

Hasta noviembre de 2017 toda

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

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

Desde noviembre de 2017 los TAC

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

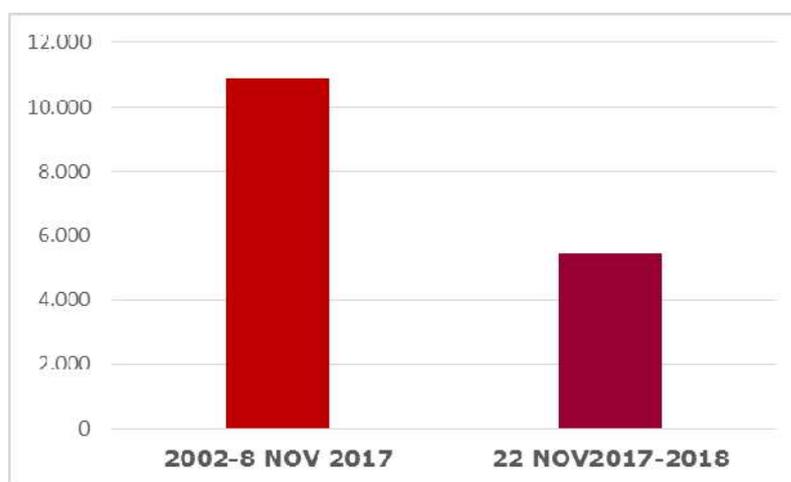
¿Qué ha representado este nuevo escenario para el SEFV-H y más concretamente para Madrid?

### INCREMENTO DEL NÚMERO DE NOTIFICACIONES

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

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

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



## GESTIÓN DE DUPLICADOS

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

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

## LOS PROCEDIMIENTOS DE GENERACIÓN DE SEÑALES

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

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

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

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

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

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

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

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

## CODIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS MEDICAMENTOS

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

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

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

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

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

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

## CONCLUSIÓN

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

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

## Bibliografía

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

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

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

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