

Índice

1. La base de farmacovigilancia española FEDRA: Big-data o Small-data
2. La contribución de Madrid a FEDRA: 1992-2022
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



PASARELA CON FEDRA

Desde la DG de Inspección y Ordenación Sanitaria se ha impulsado el proyecto de notificación mediante una pasarela entre los **profesionales del Servicio Madrileño de Salud** y la base de farmacovigilancia FEDRA. Los equipos del Servicio Madrileño de Salud ya están trabajando para hacerlo una realidad en el ámbito hospitalario y en el de primaria

¡YA INCLUYE LAS VACUNAS!



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

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

o en

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

Comité de Redacción:

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

La base de farmacovigilancia española FEDRA: Big-data o Small-data

1

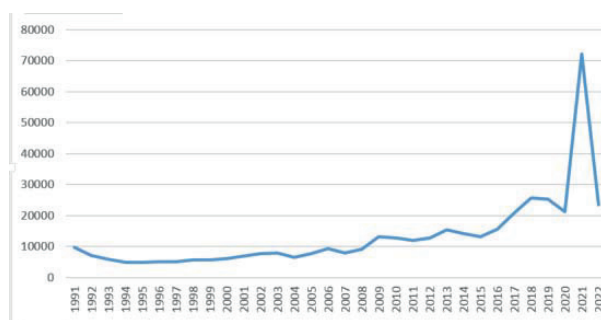
FEDRA es, entre otras cosas, una base de datos que contiene datos demográficos (sexo, edad, peso y talla), acontecimientos adversos, medicamentos asociados temporalmente a dichos acontecimientos adversos (medicamento o al menos principio activo, pauta terapéutica, vía), indicaciones, antecedentes personales, antecedentes farmacológicos, pruebas diagnósticas y fechas. Toda esta información tiene una estructura estandarizada y común a todas las bases de farmacovigilancia y en el caso de FEDRA codificada, además de con MedDRA para toda la información clínica, con codificación jerárquica para los medicamentos. Cada registro es un episodio en un paciente concreto, por lo que en FEDRA un mismo paciente puede estar recogido en varios episodios distintos de sospechas de reacciones adversas, al mismo medicamento o a medicamentos diferentes.

Recoge información con fecha de entrada al Sistema Español de Farmacovigilancia desde 1982¹, aunque se migró por primera vez toda la información previa a la

primera FEDRA en 1991, desde entonces año a año ha ido creciendo, por la progresiva incorporación de las Comunidades Autónomas al Sistema, por la progresiva implantación del Programa de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas entre los Profesionales Sanitarios, por la incorporación de la farmacovigilancia y la seguridad del paciente a los Sistemas de Gestión de Calidad de los Centros Sanitarios, por el impacto de la legislación sobre farmacovigilancia, las Guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y las Inspecciones que se realizan a los Titulares de Autorización de Comercialización de cada medicamento y, desde 2013, por la incorporación de los ciudadanos al Programa de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a través de <https://www.notificaram.es>

Hasta el 18/05/2022 FEDRA contenía 420.914 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificados **espontáneamente**, válidos y no anulados (Figura 1).

Figura 1. Notificaciones espontáneas con fecha de alta en FEDRA hasta el 18/05/2022.



En 1991 migra toda la información del Sistema Español de Farmacovigilancia a FEDRA, las notificaciones previas tienen fecha de alta en FEDRA, mantienen su Fecha de Entrada a los Centros de Farmacovigilancia. En 2021 el 93% de la población mayor de 12 años recibió al menos una dosis de alguna vacuna frente a la COVID-19, todas ellas son medicamentos de especial seguimiento (triángulo negro).

Debido a que en un caso notificado puede haber más de un medicamento recibido por el paciente que sea sospechoso de producir la reacción adversa, que los medicamentos pueden contener más de un principio activo y que una reacción adversa ocurrida en un periodo concreto puede manifestarse como varios síntomas, signos, enfermedades o síndromes, el número de pares fármaco-reacción adversa es muy superior al número de casos.

Desde este punto de vista, para analizar FEDRA es necesario herramientas de gestión de grandes bases de datos.

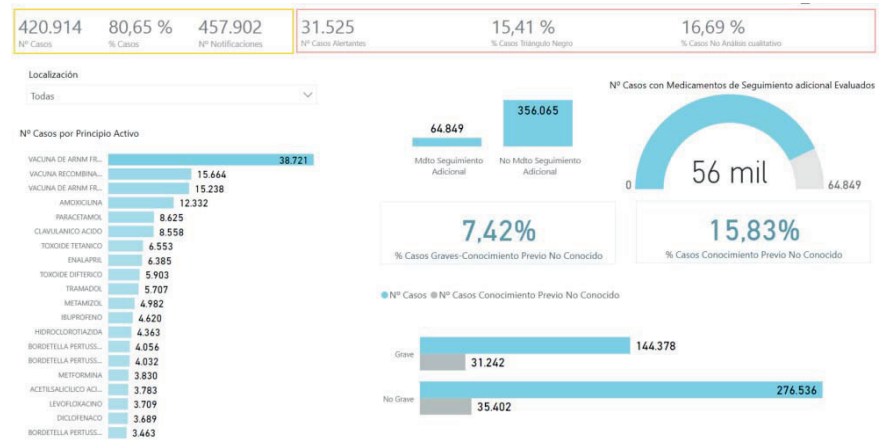
En los módulos de análisis de la información, disponibles para los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia, se utilizan herramientas empleadas en otros sistemas de gestión y análisis del entorno del big data, como en la presentación de la información de FEDRA de acceso público².

El número de pares de fármaco-reacción adversa de las bases de farmacovigilancia depende de la población a la que da cobertura, del uso de cada medicamento (número de personas expuestas y duración del tratamiento), de la incidencia basal del acontecimiento adverso en esa población, del tiempo que lleve comercializado el medicamento en ese país, de la infranotificación de los profesionales sanitarios y de los sesgos de notificación.

Las bases de farmacovigilancia contienen reacciones adversas a medicamentos pero también acontecimientos adversos coincidentes, acontecimientos adversos relacionados con otros medicamentos considerados concomitantes, o con antecedentes personales, o con la evolución de la propia enfermedad o problema de salud por la que se prescribió o dispensó el medicamento.

Dado que casi todo el mundo conoce que el **objetivo último** de notificar sospechas de reacciones adversas es detectar reacciones adversas previamente no conocidas o no bien descritas (SEÑALES), especialmente si son graves, las bases de farmacovigilancia, con el tiempo, tienden a contener para cada medicamento proporcionalmente menos reacciones adversas conocidas (descritas en las fichas técnicas y en los prospectos de los

Figura 2. Notificaciones espontáneas hasta el 18/05/2022. Distribución por principio activo, gravedad, conocimiento previo, casos alertantes y medicamentos de seguimiento adicional.



Un caso puede ser notificado por más de un notificador, por lo que el número de notificaciones es superior al número de casos. En los análisis está activo el caso con toda la información de las distintas notificaciones

medicamentos), especialmente si son No Graves. Es decir, respecto al número de casos de erupciones cutáneas o al número de casos de hepatitis que se producen durante el tratamiento con amoxicilina-clavulánico, actualmente se notifican proporcionalmente más casos de hepatitis.

Para la mayoría de las reacciones adversas que pueden ser una SEÑAL potencialmente importante (por su gravedad podrían modificar la relación beneficio/riesgo del medicamento), el número de pares fármaco-reacción adversa es muy pequeño (Tabla 1). Tanto si se analiza la desproporción de notificación de esa reacción adversa con ese medicamento respecto al resto de medicamentos de la base, como si se utiliza la tasa de casos notificados frente a la tasa esperada en la población para ese acontecimiento adverso (como se ha hecho con las vacunas COVID-19 para Acontecimientos de Especial Interés predefinidos), se trabaja en el ámbito de los sucesos poco frecuentes. Incluso si la infranotificación no existiera, estaríamos en frecuencias de reacciones adversas muy bajas, generalmente por debajo de 1:1.000 personas expuestas al medicamento.

Por tanto, la gestión de todas las notificaciones que se reciben implica analizar un volumen grande de datos, por todas las notificaciones recibidas y por el número de personas expuestas a cada medicamento, en caso de

disponer de dicha información. Paradójicamente, en el escenario de las señales, tanto para el análisis cuantitativo como para la evaluación cualitativa de la señal utilizamos métodos de análisis de acontecimientos poco frecuentes, raros o muy raros.

Para poder detectar o generar SEÑALES en una base de datos de farmacovigilancia, además de la información contenida en las notificaciones, se puede utilizar información procedente de otras fuentes.

La primera información útil sería si la reacción adversa es conocida. Actualmente la información de los medicamentos está armonizada en Europa, tanto en su contenido como en su estructura (plantilla); dicha información clínica, que procede de los ensayos clínicos, de los estudios posautorización y en ocasiones directamente de la notificación de sospechas de reacciones adversas, en origen utiliza el mismo sistema de codificación que se utiliza en todas las bases de farmacovigilancia, MedDRA. En el entorno del análisis de big data, es factible importar y mantener actualizada dicha información en FEDRA, lo que permitiría detectar casos que contienen reacciones adversas no reflejadas en la información del medicamento (la ficha técnica y el prospecto). Hasta el momento en FEDRA, en su módulo de análisis, esa información sólo está disponible por esta vía para

aque aquellos medicamentos que han proporcionado a la Agencia Española de Medicamentos una estructura de la información modificada respecto a la estructura aceptada a nivel europeo, pero es de esperar que en un futuro próximo se pueda incorporar dicha información para todos los medicamentos.

Desde la creación del Programa de Notificación, en España cada caso llevaba asociado una evaluación del conocimiento previo, de forma individualizada para cada par fármaco-reacción adversa. Desde noviembre de 2017 esto no es así para los casos que entran en FEDRA, ocurridos en España, notificados por los ciudadanos o por los profesionales sanitarios a los Titulares de Autorización de Comercialización del medicamento, que entran desde la base europea EudraVigilance a FEDRA automáticamente y son casos activos, a no ser que se detecte que es una notificación de un caso ya cargado en FEDRA. Así que, para los casos notificados directamente a cualquiera de los Centros de Farmacovigilancia en España, sí que teníamos un campo que permite detectar reacciones adversas poco o nada conocidas, pero no en los recibidos a través de Eudravigilance. Este campo de "conocimiento previo" es uno de los ítems que se utilizan en el algoritmo para generar señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

De los cientos de miles de pares de fármaco-reacción adversa que contiene FEDRA, los que más interesan desde el punto de vista de la generación de señales son por tanto aquellos que son desconocidos y en el ámbito del big data esa información podría estar disponible en la base, lo que permitiría marcar los pares que potencialmente generarían una señal aunque entraran desde Eudravigilance.

En FEDRA 350.265 casos tienen esa evaluación cualitativa, es el 83,3% de todos los casos espontáneos recogidos en FEDRA; sin embargo, desde el 1 de diciembre de 2017 el porcentaje de casos espontáneos con evaluación cualitativa es del 65,4%. Si la distribución de las reacciones adversas y de los medicamentos notificados al SEFV y a los titulares de autorización de

Tabla 1. Notificaciones espontáneas y proporción de notificación en FEDRA.

ACONTECIMIENTO	Nº de casos	Proporción de notificación x1.000
Trastornos hepáticos (solo reacciones graves) SMQn	8.379	19,93
Lesión renal aguda (SMQp)	5.384	12,81
Anafilaxia (SMQp)	4.521	10,75
Reacciones Cutáneas Graves (SMQn)	4.190	9,97
Pancreatitis aguda (SMQn)	1.515	3,60
TEP (SMQp)	1.308	3,11
Lesiones traumáticas de huesos y articulaciones (HLGT)	1.265	3,01
Comportamientos suicida o autolesivos (HLT)	996	2,37
Meningoencefalitis (SMQp)	972	2,31
Miocarditis-pericarditis (SMQp)	765	1,82
Pérdida de audición (HLT)	680	1,62
Trastornos de hipofunción tiroidea (HLT)	616	1,47
Abortos y mortinatos (HLGT)	515	1,23
S. Guillain Barré (SMQp)	362	0,86
Trastornos del nervio óptico (HLT)	290	0,69
Anemia aplásica (2 PT)	141	0,34
Encefalomiелitis diseminada aguda (SMQp)	27	0,06
TOTAL	420.390	1.000

SMQ: Consulta Estandarizada de MedDRA. n: Específica. p: Propia, modificada por el SEFV. HLT: Término de alto nivel de MedDRA. PT: Término Preferente de MedDRA. Acontecimientos adversos seleccionados como representación de todas las áreas clínicas. TEP: Tromboembolismo pulmonar

comercialización fuera la misma no tendría un gran impacto en el sistema actual de generación de señales, pero los análisis que hemos realizado muestran que esto no es así y que determinadas áreas terapéuticas y los medicamentos nuevos se notifican proporcionalmente más a los titulares de autorización de comercialización que al SEFV³, con la excepción de la campaña universal de vacunación frente a la COVID-19.

En la figura 2 se observa que el número de casos que cumplen los criterios del algoritmo que detecta casos que contienen pares de fármaco-reacción adversa que potencialmente podría ser una señal (alertantes) son 31.525, supone el 7,5% de todas las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA.

La base de farmacovigilancia Española tiene 40 años, en 2017 dio un salto cualitativo al adaptarse no sólo a los nuevos estándares internacionales sino al prepararse para una nueva forma de abordar la generación de SEÑALES⁴. La campaña universal de vacunación la ha puesto a prueba y ha sido capaz de incluir en su gestión la información de la tasa de incidencia de los acontecimientos que teníamos previstos, incluir nuevos acontecimientos cuando ha sido necesario, incluir la información de exposición en tiempo real, con información de edad y sexo e

incorporar un modelo de análisis matemático más a los que ya utilizábamos⁵. Ha demostrado que está preparada para incorporar más información útil, procedente de las múltiples fuentes de información sanitaria disponibles en nuestro país⁶.

Bibliografía

1. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Coordinadores: G. Manso A. Hidalgo A. Carvajal, F.J. de Abajo 2010. Ediciones de la Universidad de Oviedo.
2. Informe sobre sospechas de reacciones adversas notificadas a medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/>
3. ¿Quién notifica casos ALERTANTES en Madrid? Boletín RAM Vol 27 nº 1 Abril 2020. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVC M050092.pdf>
4. Señales identificadas a partir de las notificaciones realizadas en Madrid. Boletín RAM Vol 26 nº 3 Octubre 2019. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVC M020341.pdf>
5. El eclipse que mató al rey. Lo esperado y lo observado. Boletín RAM Vol 28 nº 2 Junio 2021. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVC M050344.pdf>
6. Banco de Datos. En <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/bancoDatos.htm>