

Sistema Español de Farmacovigilancia: cómo se trabaja en farmacovigilancia en España

Mariano Madurga Sanz

Jefe del Área de Coordinación del SEFV-H

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Departamento de Medicamentos de uso Humano

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.AEMPS.gob.es)

La farmacovigilancia es una actividad relativamente nueva, si como tal entendemos la evaluación sistemática de la seguridad de los medicamentos. Unos 50 años de andadura a nivel mundial. La farmacovigilancia puede ser definida como una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez que éstos se han comercializado. Está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación de beneficios y riesgos (daños) de los medicamentos en una situación favorable, o bien a suspender su uso cuando el balance beneficio-riesgo resulte desfavorable. Como tal, se imbrica en el ámbito de la salud pública y de la regulación de medicamentos.

Aunque es posible encontrar algunas referencias a finales del siglo XIX y comienzos del siglo pasado, la comunidad científica suele aceptar que la farmacovigilancia comenzó como disciplina tras el desastre de la talidomida a comienzos de los años sesenta. Entonces se puso en marcha, en diversos países occidentales, los programas de notificación espontánea (en Estados Unidos en 1961 y en el Reino Unido en 1964) que culminarían en 1968 con la decisión de unir los esfuerzos de 10 países en un programa internacional bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1984, España se integra como estado miembro. En la actualidad unos 130 países trabajan de forma colaborativa como miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia, coordinado por el Centro Colaborador para el Programa, ubicado en Uppsala (Suecia), conocido como *Uppsala Monitoring Centre* (www.who-umc.org).

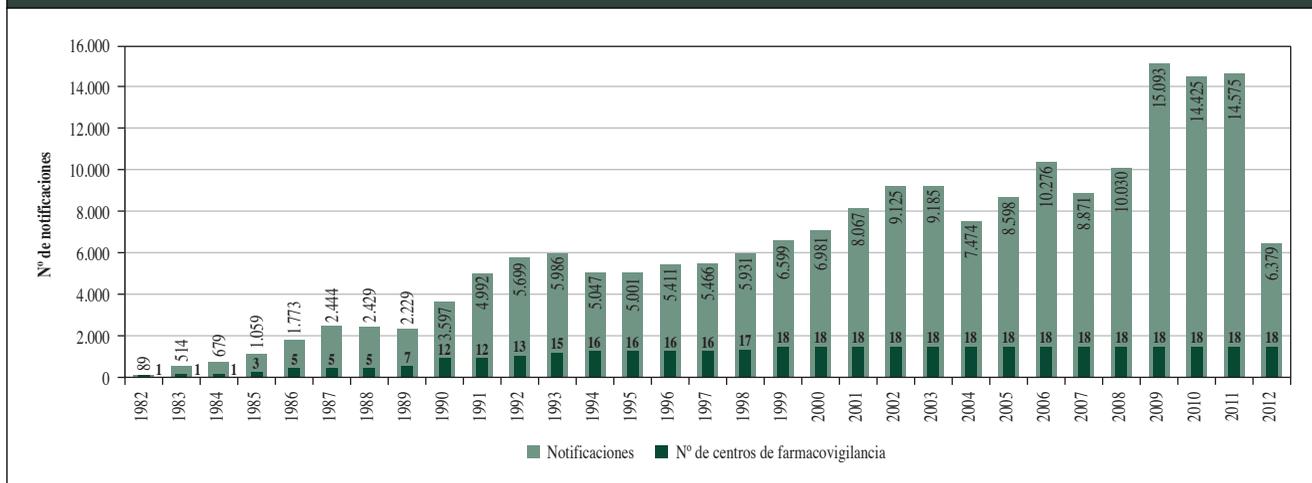
Desde 1965 existe una regulación europea en materia de medicamentos, para aplicar en cada Estado miembro los mismos requerimientos de calidad, seguridad, eficacia e información para autorizar los medicamentos. No es hasta 1995, con la creación en Londres, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), cuando se inicia la coordinación europea en materia de farmacovigilancia. Una corta andadura que se ha visto reforzada con un conjunto de normativas publicadas en diciembre de 2010 y que entrarán en vigor a partir de julio de 2012 (1,2).

El SEFV-H: estructura y resultados

Esta trayectoria se ha reflejado en el desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H), estructurado de forma colaborativa, con las distintas Administraciones Públicas, de la forma siguiente: un centro regional dependiente de cada Comunidad Autónoma, llamado Centro Autonómico de Farmacovigilancia, que se vinculan a nivel funcional con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con un centro coordinador en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, en donde se establecen las actividades de secretariado de los comités de la AEMPS relacionados con la seguridad de los medicamentos de uso humano: el Comité Técnico del SEFV-H (CTSEFV-H) foro para la discusión de señales de nuevos riesgos de medicamentos; y el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH) que asesora a la AEMPS en materia de farmacovigilancia para la toma de decisiones reguladoras.

El SEFV-H, como sistema colaborativo ha cumplido más de 25 años (3). En la figura 1 se puede apreciar como desde 1984, se inicia la creación de centros en cada una de las CCAA, a partir de una experiencia inicial en Barcelona. Con la implantación de los centros en cada una de las 17 CCAA hasta 1999, se aprecia el incremento anual en las cifras de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) dados de alta en la base de datos común,

FIGURA 1. EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA, FUNDAMENTAL EN EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (SEFV-H): CASOS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS CARGADAS EN LA BASE DE DATOS FEDRA



Fuente: FEDRA. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), notificadas por los profesionales sanitarios. La base de datos FEDRA, puesta al servicio del SEFV-H desde 1991 (4), ha sido una herramienta útil para facilitar las tareas de farmacovigilancia en el SEFV-H, y para el intercambio de información con la EMA y con los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos disponibles en España.

La actividad de farmacovigilancia está enmarcada desde la Ley General de Sanidad de 1986, y en la Ley 25/1990 del Medicamento, estableciendo la obligación de todo profesional sanitario de notificar las sospechas de reacciones adver-

sas que se puedan relacionar con el uso de medicamentos. Así, en la figura 1, más de 14.000 notificaciones de SRAM en 2011, lo que representa una tasa de notificación de 254 notificaciones de casos, por cada millón de habitantes. En el conjunto de países miembros del Programa Internacional de la OMS, estas cifras nos sitúan entre los 10 primeros en cuanto a tasa de notificación por millón de habitantes.

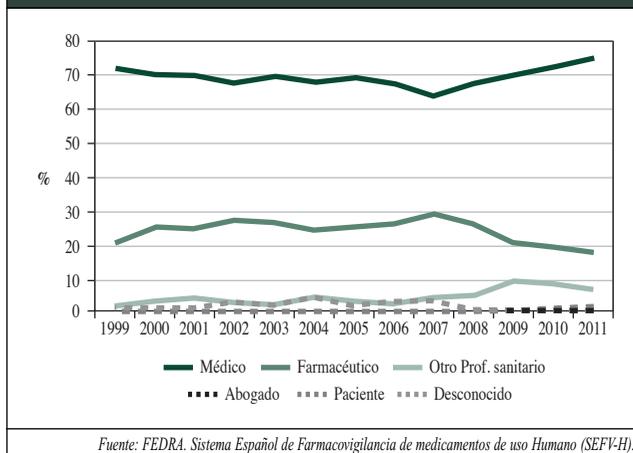
“La base de datos FEDRA, puesta al servicio del SEFV-H desde 1991, ha sido una herramienta útil para facilitar las tareas de farmacovigilancia”

La participación de los profesionales sanitarios en el SEFV-H se muestra en la figura 2: en 2011: los médicos participan con un 75% de las notificaciones de SRAM, los farmacéuticos con un 18% y el 7% restante otros profesionales sanitarios. Y en 2011, la notificación de SRAM “graves” y “no graves” ha sido en proporciones similares, como se puede ver en la figura 3.

La “tarjeta amarilla” es el formulario básico para notificar las SRAM, no solo en papel como en los primeros años, sino que se ha ido diversificando con las nuevas tecnologías con formularios electrónicos, que casi todos los Centros

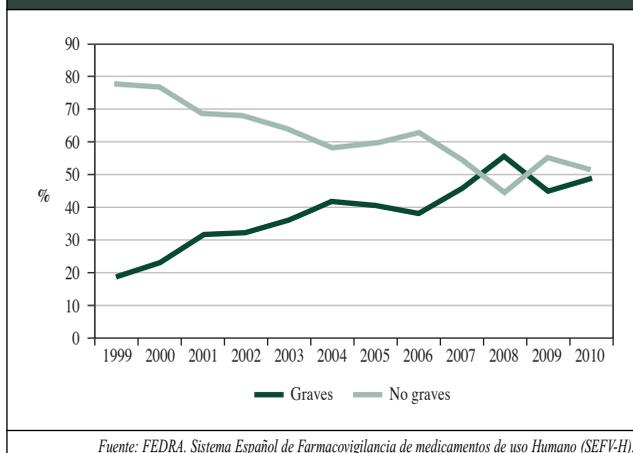


FIGURA 2. EVOLUCIÓN ANUAL DEL PORCENTAJE DE NOTIFICADORES SEGÚN PROFESIÓN, CARGADAS CADA AÑO EN FEDRA, 1999-2011



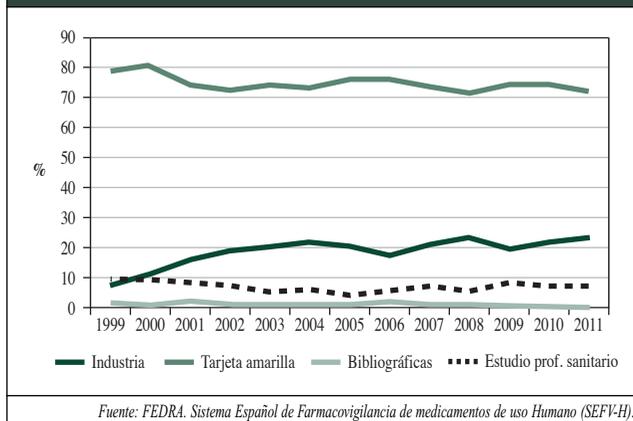
Fuente: FEDRA. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN ANUAL PORCENTUAL DE LA GRAVEDAD DE LOS CASOS NOTIFICADOS Y CARGADOS EN FEDRA, 1999-2011



Fuente: FEDRA. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN ANUAL EN PORCENTAJES SEGÚN EL FORMATO DE LAS NOTIFICACIONES CARGADAS CADA AÑO EN FEDRA, 1999-2011



Fuente: FEDRA. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

hacen accesibles a través de sus páginas web. En la figura 4 se exponen las diferentes vías de notificación de SRAM: además de la “tarjeta amarilla” (en formatos impresos y electrónicos) empleada en el 72% de los casos de 2011 que se han recibido, evaluado y cargado en FEDRA, un 23% se han recibido a través de los laboratorios farmacéuticos, que captan información de los médicos y farmacéuticos a través de sus redes de visitantes médicos; a su vez esos casos de SRAM deben notificarlos de forma electrónica a FEDRA.

Se necesitarán las nuevas tecnologías para implantar las nuevas normativas europeas, en particular proporcionar sitios web para que notifiquen los profesionales sanitarios y los ciudadanos, las SRAM. Ésta es una nueva actividad que deberá ser implementada, incorporando en los prospectos la dirección de Internet a la cual notificar las SRAM.

Entre los cambios que la nueva normativa europea (1,2) establece está la creación de un nuevo comité en la EMA con carácter consultivo en materia de seguridad de medicamentos: el nuevo comité, *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*, empezará a trabajar en julio de 2012 y supondrá un cambio en los procesos armonizados de evaluación de señales y de la seguridad de los medicamentos en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia.

TABLA 1. MEDICAMENTOS RETIRADOS DEL ARSENAL TERAPÉUTICO POR MOTIVOS DE SEGURIDAD EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS, EN LOS QUE PARTICIPÓ EL SEFV-H, BIEN GENERANDO LA SEÑAL, BIEN AMPLIFICÁNDOLA

Medicamentos (grupo terapéutico)	Motivo de la retirada
Cincofeno (AINE y uricosútrico)	Hepatotoxicidad
Bendazaco (AINE; profilaxis de cataratas)	Hepatotoxicidad
Droxicam (AINE)	Hepatotoxicidad
Nafidrofuril inyectable (vasodilatador)	RA cardíacas y del SNC
Zipeprol (antitusígeno)	Abuso/dependencia
Gangliósidos (antineuropático)	Síndrome de Guillain-Barré, y polirradiculoneuropatías
Fenfluramina y dexfenfluramina (anorexígenos)	Valvulopatías cardíacas
Minaprina (antidepresivo)	Abuso
Glafenina (AINE)	Hepatotoxicidad e hipersensibilidad
Piriltidiona (sedante SNC)	Agranulocitosis
Obrotidina (antihistamínico H2)	Hepatotoxicidad
Amineptina (antidepresivo)	Abuso
Grepafloxacin (quinolona-antibiótica)	Arritmias y prolongación QT
Trovafoxacin (quinolona-antibiótica)	Hepatotoxicidad
Rumalón®, ext cartilago-médula ósea (antiartrosico)	Alergia
Astemizol (antihistamínico H1)	Prolongación del QT y arritmias
Terfenadina (antihistamínico H1)	Prolongación del QT y arritmias
Triazolam (solo dosis altas; hipnótico)	RA psiquiátricas
Anfepramona, clobenzorex y fenproporex (anorexígenos)	Relación beneficio/riesgo desfavorable
Levacetilmetadol (deshabitante de opiáceos)	Prolongación del QT
Cerivastatina (hipocolesterolemiante)	Necrosis muscular
Mmesulida (AINE)	Hepatotoxicidad
Tetramato (deshabitante de alcohol)	Hepatotoxicidad
Nefazodona (antidepresivo)	Hepatotoxicidad
Exolise®, ext. etanólico de te verde (adelgazante)	Hepatotoxicidad
Veraprida (síntomas vasomotores)	Síndrome de retirada y RA neuro-psiquiátricas
Carisoprodo (relajante muscular)	Tolerancia, dependencia y abuso

Fuente: FEDRA. Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

En farmacovigilancia, cuando la relación de beneficios y de riesgos resulta desfavorable, el medicamento debe retirarse del mercado. La AEMPS como agencia reguladora de medicamentos retira la autorización concedida al laboratorio que hasta ese momento la tenía concedida por parte de la AEMPS. En la tabla 1 se describen los medicamentos retirados en los últimos años, en el mercado español. La participación del SEFV-H ha sido fundamental, bien identificando las primeras señales, o bien amplificando la señal con datos propios reunidos en FEDRA.

Es en la identificación de nuevos riesgos o “señales” donde se utilizan cada vez más métodos estadísticos, no solo descriptivos que permitan establecer el perfil de los casos identificados como “señales”, sino más sofisticados. Para detectar en grandes bases de datos de farmacovigilancia posibles “señales”, como RA de un medicamento que antes no se conocían, se han diseñado sistemas de detección de señales basados en “data mining”. Entre otros está el conocido como PRR, Proportional Reporting Ratio, que ha implementado la EMA para la detección de señales por desproporcionalidad en la base de datos EudraVigilance (EV), mediante módulos informatizados que identifican estos estadísticos, como el PRR, en su versión EV Data Analysis System (5), un ejemplo de trabajo colaborativo entre los países miembros de la Unión Europea, utilizando herramientas estadísticas para la detección de señales en una base de datos común.

“En farmacovigilancia, cuando la relación de beneficios y de riesgos resulta desfavorable, el medicamento debe retirarse del mercado”

Y toda la actividad de farmacovigilancia no tendría sentido si no cumple la última de sus premisas, “prevenir los riesgos de los medicamentos”. Y para alcanzarlo solo un camino: la información sobre los riesgos, tanto a los profesionales como a los ciudadanos. En este sentido se ampliarán las opciones de información a las actuales, mediante boletines, notas informativas o consultas a los centros autonómicos que los profesionales llevan a cabo. Próximamente se publicarán las listas de SRAM que se han notificado a cada fármaco y que se han incorporado en la base de datos FEDRA, listados que permiten conocer los perfiles de SRAM notificadas en España. Todo ello en la página web de la AEMPS, junto con otras informaciones de seguridad de medicamentos, que próximamente se expondrán en www.aemps.gob.es.

Para saber más...

1. Reglamento (UE) n° 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) n° 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) n° 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. DOUE, del 31/12/2010, L 348, páginas 1 a 16. Disponible en la URL:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:Es:PDF> (consultado 11 junio 2012)
2. Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE, del 31/12/2010, L 348, páginas 74 a 99. Disponible en la URL:
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:ES:PDF> (consultado 11 junio 2012).
3. Manso G. La situación actual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ (coordinadores). Los primeros 25 años del Sistema Español de farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo, 2009: pag 19-23. Disponible en la URL:
http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_01.pdf (consultado 11 junio 2012)
4. Madurga M, Lázaro, E, Granados R, Martín-Serrano G. FEDRA. La base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ (coordinadores). Los primeros 25 años del Sistema Español de farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano. Oviedo: Universidad de Oviedo, 2009: pag 19-23. Disponible en la URL:
http://www.unioviado.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_09.pdf (consultado 11 junio 2012).
5. EMA. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system. EMA, 16 noviembre 2006. Disponible en la URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf (consultado 11 junio 2012).