

# R.A.M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 0 N.º 0

Noviembre 1.992

### INDICE

- 1.- RAZON DE SER DE LA FARMACOVIGILANCIA.
- 2.- SISTEMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA. LA TARJETA AMARILLA.
- 3.- CUMPLIMENTACION DE LA TARJETA AMARILLA.
- 4.- SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA.
- 5.- CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

#### 1.- RAZON DE SER DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia nace a principios de los años 60 cuando tras episodios tristemente famosos como el de la Talidomida, la sociedad toma conciencia clara de que los medicamentos, una vez comercializados, pueden producir efectos adversos desconocidos hasta ese momento. Este hecho obligó a médicos y autoridades sanitarias a diseñar métodos de detección de reacciones adversas que constituyeron la creación de sistemas organizados de farmacovigilancia.

En esencia, podríamos decir que la farmacovigilancia es la disciplina encargada de la identificación y valoración de los efectos adversos asociados al uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población, o en algunos de sus subgrupos.

Es cierto que cuando un medicamento se comercializa, el volumen de información farmacológica del que se dispone es ya muy amplio, no en vano lo normal es que antes de la comercialización hayan pasado no menos de 10 años de continua y constante investigación farmacológica y toxicológica, pero no lo es menos que la información necesaria para establecer su verdadero balance beneficio/riesgo es menor. Ello se debe a que generalmente los ensayos clínicos realizados en pacientes durante toda esta investigación, probablemente, no habrán incluido a más de 3.000-5.000 pacientes en todo el mundo. Semejante cifra es suficiente para establecer su perfil de eficacia, pero quizá no lo sea tanto para definir certeramente su toxicidad real. No se puede olvidar que, aunque sólo sea por razones estadísticas, un efecto adverso leve o grave, con frecuencia de aparición inferior a 1/5.000 necesitaría del estudio de más de 8.500 pacientes (Tabla 1).

Tabla1. Frecuencia de aparición de reacciones adversas a medicamentos.

Incidencia (riesgo) de aparición de una reacción adversa a fármacos	Número mínimo de pacientes que deben ser expuestos cuando el efecto adverso no aparece en la población general ( $p < 0,05$ )
1 en 100	360
1 en 500	1.800
1 en 1.000	3.600
1 en 5.000	8.200

Dirigir la correspondencia a:  
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.  
Fax: 315-00-75  
Tlfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

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

**Tabla 2.** Tipos de estudios utilizados en farmacoepidemiología

ESTUDIO	METODOLOGIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	EJEMPLOS
Ensayo Clínico	Compara dos o más grupos de pacientes con distribución aleatoria del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Único método que controla factores de confusión desconocidos o no cuantificables.</li> <li>- Calcula incidencias.</li> <li>- Define factores de riesgo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es caro.</li> <li>- Es artificial.</li> <li>- Es logísticamente difícil.</li> </ul>	Estudio de seguridad del tratamiento con fibrinolíticos en el infarto agudo de miocardio.
Observacional de cohorte.	Observa los efectos en dos grupos de población: uno con tratamiento y otro sin él.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permite estudiar múltiples objetivos.</li> <li>- Permite estudiar exposiciones raras.</li> <li>- Existe menor probabilidad de sesgos de selección.</li> <li>- Estima datos de incidencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es caro y lento (años).</li> <li>- Pueden existir sesgos no controlados en la asignación del tratamiento.</li> </ul>	Estudios de asociación de hemorragia digestiva con el consumo de AINEs.
Caso control	Compara el uso de fármacos en pacientes con una patología (casos) frente a un grupo de pacientes que no la sufren (controles). Retrospectivo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es barato y rápido.</li> <li>- Permite estudiar múltiples exposiciones.</li> <li>- Permite estudiar enfermedades raras o con latencia larga.</li> <li>- Permite estimar riesgos relativos pero no absolutos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe dificultad para seleccionar los controles.</li> <li>- Existe posibilidad de sesgos en la exposición.</li> </ul>	Asociación de carcinoma vaginal en hijas de madres que tomaron estilbestrol durante la gestación.
Estadísticas vitales.	Asocian el consumo de un medicamento y el cambio en el patrón habitual de aparición de una enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es simple y barato.</li> <li>- Puede proporcionar respuestas rápidas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No permite controlar factores de confusión.</li> <li>- Requiere buenos registros de diagnósticos y de causas de mortalidad.</li> <li>- No define factores de riesgo.</li> </ul>	Estudio de la mortalidad en asmáticos jóvenes tras la inhalación de altas dosis de isoproterenol.
Sistema de notificación espontánea.	El médico prescriptor comunica sospechas de reacciones adversas a medicamentos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es sencillo y de bajo coste.</li> <li>- Útil para generar hipótesis.</li> <li>- Es permanente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No puede utilizarse para comprobar hipótesis.</li> </ul>	Ver Tabla 3.

Así pues, se puede dar el caso de que un medicamento bien estudiado no se haya asociado a fenómenos adversos durante su fase de investigación precomercialización, y al poco de salir al mercado su perfil de seguridad se vea modificado por la aparición de reacciones adversas nuevas o de frecuencia mayor a las observadas en ensayos clínicos. La explicación de esta aparente paradoja estaría en que en pocos días la población expuesta al nuevo fármaco ha superado en mucho a toda la estudiada durante la investigación farmacológica, se han expuesto subgrupos anteriormente no estudiados, además de las evidentes diferencias existentes en las condiciones de uso de los fármacos cuando están ya comercializados.

Por tanto, es necesario diseñar sistemas que detecten y resuelvan, lo más rápidamente posible, los interrogantes que se plantean al utilizar los medicamentos en la práctica médica habitual, y de esta forma descubrir reacciones adversas que aparecen raramente, pero que pueden ser graves; o bien reacciones que sólo se manifiestan con el uso crónico del tratamiento, años después de suspenderlo o en la siguiente generación.

La farmacovigilancia permite conocer, mediante distintos tipos de estrategias metodológicas la relación beneficio/riesgo del medicamento, lo que va a permitir tomar decisiones sobre su uso en la población.

En la Tabla 2 se describen los tipos básicos de estudios utilizados en farmacoepidemiología. Por sus características metodológicas, con sus ventajas e inconvenientes, cada uno resuelve un aspecto de los interrogantes planteados. En no raras ocasiones será necesario emplear varios tipos de estudios para, con la información global, poder llegar a una conclusión sobre las consecuencias del uso del medicamento en la práctica médica habitual.

Además, actualmente, existe la posibilidad de utilizar herramientas como las bases de datos informatizadas que permiten correlacionar entre sí la utilización de medicamentos con el diagnóstico de la enfermedad, los síntomas y signos clínicos, así como con los datos de laboratorio, en grandes grupos de población.

## 2.- SISTEMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA. LA TARJETA AMARILLA.

Durante años las reacciones adversas a fármacos constituían hechos accidentales que se daban a conocer a los profesionales sanitarios a través de publicaciones en revistas médicas.

Esta situación cambió cuando a partir de los años cincuenta la sociedad tomó conciencia de los daños que podía producir el consumo de medicamentos. Como ejemplo baste recordar la aparición de focomelia en recién nacidos cuyas madres habían tomado un hipnótico no barbitúrico (Talidomida) durante el primer trimestre de gestación, o la detección de varios casos de anemia aplásica asociados con el uso de Cloranfenicol.

Estos hechos motivaron un cambio de actitud ante los medicamentos y concienciaron a las autoridades sanitarias de la necesidad de exigir el registro de medicamentos eficaces y seguros, así como de establecer sistemas de detección de reacciones adversas a fármacos ya comercializados.

Así, en 1.968 la Organización Mundial de la Salud creó un proyecto piloto para estudiar la viabilidad de un programa internacional de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Los 10 países que disponían en ese momento de centros nacionales de farmacovigilancia accedieron a participar evaluando, codificando y almacenando las notificaciones recibidas y enviándolas periódicamente al banco central de datos de la OMS.

Este programa internacional, que cuenta en la actualidad con la participación de España junto con la de otros 31 países, ha logrado detectar importantes

**Tabla 3.** Ejemplo de reacciones adversas que se detectaron a través de notificaciones espontáneas o en las que la notificación espontánea reforzó las sospechas previas.

Reacción	Medicamento	País
Diplopia Dolor testicular	$\beta$ -bloqueantes Mazindol	Reino Unido Australia, Holanda
Neuropatía mieloóptica	Clioquinol	Japón
Interacción de fármacos	Contraceptivos orales y griseofulvina	Holanda Reino Unido
Fibrosis Fotosensibilidad Hipersensibilidad aguda S. oculomucocutáneo	Ergotamina Azapropazona Paracetamol Practolol	Bélgica 6 países 10 países Reino Unido
Trastornos extrapiramidales	Flunarizina, Ciranizina	España
Reacciones en piel Angioedema Urticaria	Terfenadina Enalapril Captopril	5 países Reino Unido Holanda

reacciones adversas a medicamentos. Algunas de éstas se reflejan en la tabla 3.

El programa de la tarjeta amarilla, organizado en 1.964 por el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido, es un sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Consiste básicamente en el recuerdo periódico a todos los médicos, de la necesidad de comunicar cualquier sospecha de reacción adversa producida por un medicamento a la entidad responsable del programa, aunque no se conozca la relación causal entre ésta y el tratamiento administrado.

El objetivo del programa es identificar problemas de seguridad en relación con el uso de medicamentos, es decir, generar tempranamente "señales de alarma" que pueden confirmarse posteriormente mediante estudios más profundos, establecer una aproximación al riesgo relativo que tienen los pacientes de sufrir una reacción adversa determinada, estudiar el balance beneficio/riesgo de ciertos medicamentos, e informar a los usuarios de los datos obtenidos con el programa.

El sistema de notificación espontánea que cuenta, como otros sistemas de farmacovigilancia, con una serie de ventajas e inconvenientes (Tabla 4), ha obtenido importantes resultados durante sus 28 años de funcionamiento. Algunos ejemplos de reacciones adversas reconocidas a través de este programa incluyen hepatitis por Metildopa, ictericia por Halotano y desórdenes extrapiramidales producidos por Metoclopramida.

**Tabla 4.** Ventajas e inconvenientes del sistema de notificación espontánea.

### VENTAJAS

- \* Sistema sencillo y barato.
- \* No interfiere con los hábitos de prescripción.
- \* Comienza desde el momento en que se comercializa un medicamento y es permanente.
- \* Genera "señales de alerta" a partir de las cuales pueden realizarse estudios más profundos.
- \* Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no han sido observadas en ensayos clínicos.
- \* Permite obtener datos de todos los ámbitos en los que se emplean los medicamentos, ya que abarca a todos los pacientes, médicos y medicamentos.

### INCONVENIENTES

- \* No permite verificar hipótesis.
- \* Depende de forma importante de la voluntad de notificar del médico.
- \* Tienen a notificarse reacciones adversas ya conocidas o previamente descritas.
- \* Los notificadores no tienen un hábito terapéutico representativo, ya que su propia participación indica una preocupación especial por los medicamentos.
- \* No permite obtener índices de incidencia exactos, aunque pueden obtenerse datos aproximados a partir de las cifras de consumo de medicamentos.
- \* No detecta reacciones adversas que aparecen a largo plazo (carcinogénesis, mutagénesis).

Una de las características del sistema, que se ha mantenido inmutable desde el principio, se refiere a que la identidad del médico notificador y del paciente son siempre confidenciales y a que los datos generados por el programa nunca pueden ser utilizados por las autoridades sanitarias con propósitos disciplinarios, o para realizar estudios de coste farmacéutico.

Este programa utiliza como vehículo de notificación de reacciones adversas una tarjeta estándar de color amarillo en la que se recoge toda la información necesaria para analizar cada sospecha de reacción adversa. Para que el programa sea operativo, es importante que el notificador conozca cómo debe cumplimentar la tarjeta amarilla y qué reacciones adversas debe notificar (Tabla 5).

**Tabla 5.** Reacciones adversas que deben notificarse.

- \* Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.
- \* Para medicamentos ya conocidos:
  - Reacciones graves, es decir, que determinen el fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

**Ante la duda, no olvide comunicar cualquier sospecha de reacción adversa, aunque la relación causal con el medicamento no parezca totalmente clara o no esté seguro sobre si la información recogida pueda tener interés.**

### **3.- CUMPLIMENTACION DE LA TARJETA AMARILLA.**

Aunque la cumplimentación de la tarjeta amarilla es muy sencilla, parece necesario hacer hincapié en algunos datos que deben rellenarse correctamente para favorecer la interpretación de la misma.

**Datos personales del paciente:** Indicar nombre y apellidos con objeto de detectar reacciones adversas producidas en un sujeto al exponerle en distintas ocasiones a un mismo principio activo y de evitar

evaluar notificaciones recibidas por duplicado; sexo y edad para identificar grupos de riesgo a un determinado medicamento o grupo terapéutico; y peso con el fin de descartar la existencia de sobredosificación.

**Medicamento (s)** que ha tomado el paciente durante los últimos tres meses con objeto de detectar posibles interacciones, o aquéllos tomados durante la gestación en el caso de que la notificación se refiera a una malformación congénita.

Debe notificarse en la primera línea el fármaco que se considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien poner un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si se cree que hay más de uno.

Es importante indicar el nombre comercial del preparado, forma farmacéutica (comprimidos, jarabe...), dosis diaria y vía de administración. Con todos estos datos pueden detectarse, reacciones adversas secundarias al excipiente y/o a la forma farmacéutica, y descartar si ha existido sobredosificación. En las vacunas es importante reflejar el número de lote con objeto de detectar posibles problemas de fabricación o almacenaje. Las fechas de inicio y final del tratamiento permitirán establecer la secuencia temporal entre el fármaco y la aparición de la reacción adversa.

**El motivo de la prescripción**, orienta hacia la patología de base del paciente y ayuda a establecer la relación causal de la notificación.

**Descripción de la/s reacción/es adversa/s**, fecha de inicio y finalización, así como el desenlace de la/s misma/s, para conocer su gravedad y secuencia temporal con la toma de medicación.

**Observaciones adicionales:** Información clínica o pruebas complementarias realizadas que el notificador

crea puedan ayudar a establecer la relación causal entre la reacción adversa y el medicamento administrado.

**Los datos personales del notificador**, permiten que el centro contacte con él para obtener información adicional, realizar un seguimiento del caso y enviarle respuesta o información sobre la notificación.

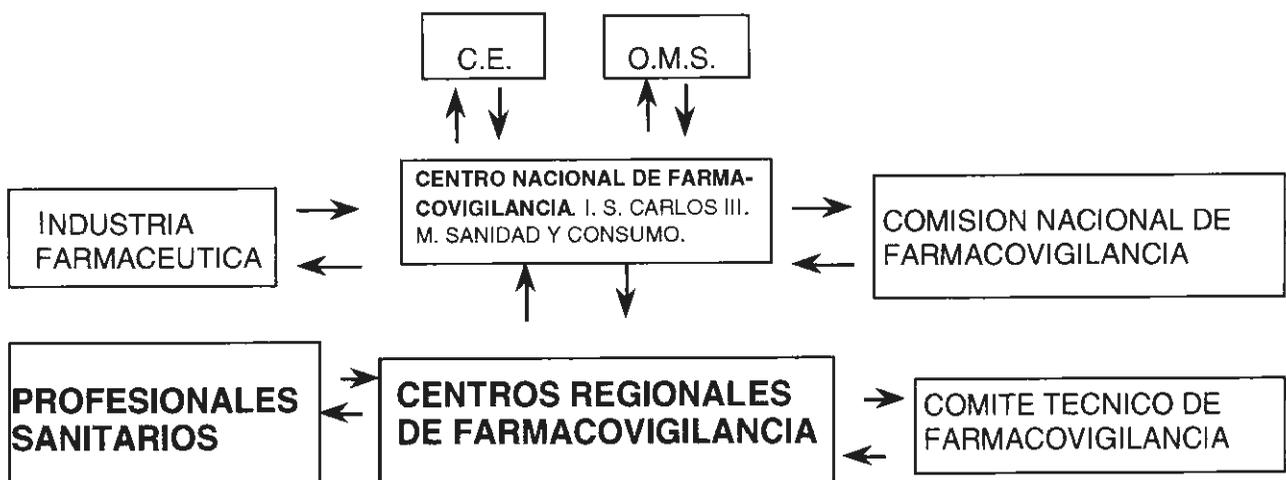
#### 4.- SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA.

El programa de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, piedra angular del sistema español de farmacovigilancia, debe su nombre a su similitud con el sistema de notificación espontánea británico, en el que se emplea una tarjeta de color amarillo para la recogida de información.

Dicho programa comenzó hace diez años en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona, y cuenta en la actualidad con la participación de 12 centros regionales de farmacovigilancia distribuidos en distintas comunidades autónomas.

Cada centro es el responsable de mantener la vitalidad del programa en su zona de influencia, así como de analizar las sospechas de reacciones adversas recibidas, con objeto de establecer la gravedad de las mismas y su relación de causalidad con el medicamento. Asimismo, es responsable de codificar las notificaciones recibidas y de incorporarlas a la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), coordinado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Figura 1. Estructura del Sistema Español de Farmacovigilancia



Este sistema informatizado permite generar rápidas señales de alerta y obtener información sobre reacciones adversas detectadas en nuestro país.

Además, a través de FEDRA se envían las notificaciones al banco central de datos de la OMS, que elabora trimestralmente listas de señales que tienen como objeto llamar la atención sobre reacciones adversas nuevas, graves o inesperadas (Figura 1)

El máximo órgano consultivo en materia de efectos adversos a los medicamentos en nuestro país es la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Integrada por profesionales sanitarios expertos en la materia, evalúa la seguridad de los fármacos, promueve estudios de farmacovigilancia y aborda problemas relacionados con la estructuración del sistema nacional de farmacovigilancia.

Además un Comité Técnico Nacional constituido por un miembro de cada uno de los centros regionales se reúne periódicamente para coordinar estudios de farmacovigilancia y mantener una metodología de trabajo única en todos los centros.

En cada centro regional un Comité constituido por un equipo multidisciplinario se reúne periódicamente para discutir la relevancia de las informaciones recibidas y su relación de causalidad con el medicamento.

## 5.- CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

Madrid ha sido una de las últimas comunidades en incorporarse al Sistema Español de Farmacovigilancia. El convenio entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid ha permitido la creación del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

La sede del Centro está en el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid a través del convenio de colaboración entre la Comunidad de Madrid y la Universidad Autónoma.

El trabajo diario del Centro de Farmacovigilancia lo realizan dos farmacólogos clínicos con la colaboración directa del director del programa y de una secretaria. Además, por su emplazamiento en el Departamento de Farmacología y Terapéutica existe una vinculación funcional con el resto del equipo de farmacólogos de la Universidad y del Hospital La Paz, incluidos los especialistas en farmacología clínica en fase de formación.

Está dotado de un terminal de la base de datos de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) que permite tener información inmediata sobre las reacciones adversas por un medicamento notificadas en toda España. También cuenta con varias bases documentales retrospectivas, una de ellas general (Medline) y otras específicas de farmacología (IDIS y Excerpta Medica), y dispone de revistas específicas que complementan los fondos bibliográficos de las bibliotecas accesibles por la ubicación del Centro (Facultad y hospitales cercanos: La Paz y Ramón y Cajal).

## Funciones del Centro Regional de Farmacovigilancia.

El centro se crea con el fin de promover y coordinar las acciones en materia de Farmacovigilancia que se desarrollen en el ámbito de nuestra Comunidad.

En primer lugar se pretende desarrollar el programa de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (tarjeta amarilla) y conseguir la colaboración de los médicos, indispensable para que el programa pueda realizarse.

Para ello, desde el Centro se distribuirán las tarjetas amarillas, periódicamente y siempre que sean solicitadas, así como la información que se derive del programa.

Los farmacólogos que trabajan en el centro procesarán la información recibida para valorar la relación de causalidad y establecer la gravedad de la reacción adversa en función de la intensidad y duración de la misma, así como del contexto en que se produce (Tabla 6). Cuando se presenten casos conflictivos, se pedirá la colaboración de especialistas en otras áreas.

**Tabla 6.** Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) por gravedad.

LEVE:	RAM banal, de poca importancia y corta duración, que no afecta sustancialmente la vida normal del paciente.
MODERADA:	RAM que dificulta las actividades cotidianas, que motiva baja laboral o escolar, o bien el ingreso hospitalario.
GRAVE:	RAM que amenaza directamente la vida del paciente.
MORTAL	

Para unificar la evaluación de la relación de causalidad, en todos los Centros de Farmacovigilancia españoles se sigue el algoritmo de Karch y Lasagna, modificado en determinados aspectos. Básicamente los criterios de valoración son: a) que la manifestación patológica siga una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco; b) la existencia o no de conocimientos previos en cuanto a la reacción adversa o a su mecanismo farmacológico; c) que mejore cuando se suspende la administración del fármaco; d) que se reproduzca si se administra el medicamento de nuevo y e) que no se pueda explicar la manifestación patológica por el curso de la enfermedad o por otros medicamentos. De ahí la importancia de cumplimentar la tarjeta amarilla correcta y completamente. Conocer el nombre del médico nos permitirá enviar información de retorno sobre las sospechas de reacciones adversas comunicadas en cuanto a frecuencia de aparición, factores de riesgo, tratamientos alternativos, etc.

Una vez evaluadas las notificaciones en cada centro se incorporan a la base de datos de reacciones

adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

Pretendemos que el Centro de Farmacovigilancia sea un lugar donde obtener información independiente y donde realizar cualquier consulta sobre los diversos aspectos de la terapéutica: medicamentos de elección y tratamientos alternativos, reacciones adversas, interacciones y contraindicaciones.

Además, la comunicación continua con los médicos puede servir para conocer los interrogantes que con el uso de medicamentos se presentan en nuestro medio y para colaborar en el diseño y la realización de los estudios epidemiológicos que puedan contribuir a resolverlos.

Este boletín se editará periódicamente y en él se informará de los resultados del programa, se analizarán distintos aspectos de actualidad sobre medicamentos, ejemplos de consultas terapéuticas y, con vuestra colaboración, se elaborará una sección libre para los receptores del boletín.

**Figura 2.** Estructura y funciones del Centro de Farmacovigilancia

