

Centro Andaluz de Farmacovigilancia *

Andalusian Center of Drug Surveillance

ALFONSO ARIAS GONZÁLEZ **

Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Avd. del Sur, 7. 18014 Granada.

RESUMEN

Se describe en este artículo la creación del Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Se intenta explicar que es la Farmacovigilancia y para qué sirve. Igualmente se describen los principales sistemas y metodologías empleadas en Farmacovigilancia. Se hace especial hincapié en la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos mediante la Tarjeta Amarilla, presentando ejemplos de cómo notificar. Tratando de perseguir que sea una guía práctica para facilitar la notificación a médicos y farmacéuticos.

Palabras clave: Farmacovigilancia. Reacciones Adversas a Medicamentos

ABSTRACT

This article describes the creation of the Andalusian Center of Drug surveillance. It tries to explain what the Drug surveillance is and what it is useful for it also deals with the main systems and methodology used in Drug surveillance as well as it pays special attention to the spontaneous notification of adverse drug reactions through the yellow card. All this is shown with examples of notifications. The purpose of the article is to become a guide to facilitate the process of notification to doctors and pharmacist.

Key words: Drug surveillance system. Adverse drug reaction.

Recibido: 23-2-1994

Aceptado: 9-3-1994

BIBLID [0004-2427(1994) 35:1; 153-169]

CREACIÓN DEL CENTRO ANDALUZ DE FARMACOVIGILANCIA

El 14 de diciembre de 1988 la Consejería de Salud y Servicios Sociales de la Junta de Andalucía firma un convenio con el Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Farmacovigilancia por el que se crea el Centro Andaluz

* Texto reproducido de la Monografía número 3 del Boletín Terapéutico Andaluz.

** Director del Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

de Farmacovigilancia con sede en el CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos) ubicado en Granada.

Dadas las características geográficas de nuestra Comunidad Autónoma y para que el programa fuese operativo, se crean dos Unidades de Farmacovigilancia. Una con sede en Sevilla en el Hospital Universitario Virgen del Rocío y que sería la responsable del programa en las provincias de Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla; y la otra Unidad en el Hospital Universitario S. Cecilio de Granada y que abarcaría las provincias de Almería, Granada, Jaén y Málaga. (*BOE*, 23-1-89).

Dicho convenio tiene como principal objetivo la puesta en marcha, desarrollo y asentamiento del programa de la Tarjeta Amarilla en nuestra Comunidad Autónoma en conexión con el programa a nivel del Estado español.

Para ello se difundirá a todo el personal sanitario, que interviene en la prescripción, dispensación y administración de los medicamentos, la Tarjeta Amarilla de recogida de datos.

Dicha tarjeta será remitida por el profesional notificador, sin coste alguno, a los Centros respectivos, donde serán evaluadas y codificadas para ser remitidas posteriormente al Centro de Referencia Nacional que será el encargado de remitir todas las notificaciones recibidas al Centro de la OMS, de ello se deduce la importancia que tiene la actitud colaboradora de todos los profesionales sanitarios en la detección precoz de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

La información recibida en los centros será tratada en todo momento de forma confidencial, y la inclusión de los datos del paciente sólo se realizará a efectos de poder identificar RAM en un mismo sujeto.

A su vez, los Centros de Farmacovigilancia se comprometen a informar al personal sanitario a través de un Boletín Informativo periódico de los datos obtenidos y de su valoración, así como de difundir las referencias que sobre RAM produzcan otros Centros de Farmacovigilancia. También facilitarán la información que sobre RAM solicite el personal sanitario, ya sea por escrito o por consulta telefónica.

¿POR QUÉ NACE LA FARMACOVIGILANCIA?

El objetivo de la terapéutica farmacológica es producir la curación sin perjudicar al enfermo, es decir, obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo para el paciente.

Son numerosas las referencias históricas que centran la atención sobre la posibilidad de perjudicar al enfermo, entre ellas podemos citar la de Hipócrates con el principio "primum non nocere" y las advertencias de Galeno sobre las prescripciones mal escritas; hoy día, en que el desarrollo de la industria farma-

céutica ha puesto a disposición del médico un arsenal farmacológico, es interesante recordar a Rhazes cuando recomienda: "si remedios sencillos son efectivos no prescribir los complejos".

No obstante, la toma real de conciencia sobre la necesidad de crear unos mecanismos capaces de detectar precozmente la aparición de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) no se tuvo hasta hace relativamente pocos años después de que sucediesen grandes catástrofes farmacológicas, como las ocurridas con un elixir de sulfamidas y con el Stalinon en los años 1937 y 1954, que causaron la muerte a más de 100 pacientes en cada caso.

Pero es el drama de la Talidomida en 1962 el que nos hace tomar conciencia sobre la problemática de los efectos indeseables e inesperados de los medicamentos. A partir de entonces se tiene presente que la población puede correr el riesgo de accidentes graves y/o imprevistos provocados por los medicamentos, incluso cuando han sido administrados adecuadamente, a pesar de que en un principio hayan sido considerados como inocuos.

Con la finalidad de detectar precozmente tales problemas la 18.^a Asamblea de la OMS siente la necesidad de crear un programa para la vigilancia de la inocuidad y eficacia de los medicamentos, fundándose en 1968 el Centro OMS de Farmacovigilancia en Uppsala, que sería el integrador de los diferentes Centros Nacionales para el análisis y distribución de la información obtenida.

¿QUÉ ES LA FARMACOVIGILANCIA?

Es la notificación, registro y evaluación sistemática de las Reacciones Adversas a los Medicamentos administrados con o sin receta, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las Reacciones Adversas.

LA FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA

En 1982 con la ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, se inicia el desarrollo de un programa de notificación voluntaria de RAM en Cataluña. El cual se integra en 1983 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que incluye actualmente a 28 países y ha recopilado más de 550.000 notificaciones de sospechas de efectos indeseables a fármacos en la base de datos que hay en el centro coordinador internacional de Uppsala (Suecia) (1).

En 1984, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) elaboró un informe que concluía con una serie de recomendaciones a la administración española en materia de farmacovigilancia que comprendía un primer

período de experiencia hasta junio de 1987, y una segunda fase de generalización del programa (2). Desde entonces, la DGFPS promueve un programa general denominado Sistema Español de Farmacovigilancia que se ha ido extendiendo a Navarra, Cantabria, Valencia, Castilla-León, Andalucía, País Vasco y Aragón; para que así, progresivamente, se desarrolle en todo el Estado (1).

Estos centros regionales son responsables de mantener la vitalidad del programa en su zona de influencia: codificar las reacciones adversas recibidas, evaluarlas y remitir la información al centro de referencia nacional (2). Actualmente el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña, ubicado en el Servicio de Farmacología Clínica de la CS Vall d'Hebron de Barcelona que recoge la información generada por todos los centros, la revisa y la envía codificada al centro de la OMS en Uppsala (1). La experiencia recogida durante estos años, ha permitido cuantificar problemas ya conocidos en otros países e identificar otros nuevos. Así, se han encontrado, entre otras, las siguientes asociaciones: cinepazida-agranulocitosis, que dada su alta incidencia (93/1.000.000) supuso su retirada del mercado en 1987. La relación entre cinarizina y flunarizina con síndromes extrapiramidales y/o depresión que dio lugar a una reciente (13-4-89) modificación de la DGFPS —a instancias del Consejo Nacional de Farmacovigilancia—, en cuanto a la inclusión en el prospecto de tales efectos indeseables y la restricción de sus indicaciones a la cinetosis del viajero y profilaxis de la migraña. Por otro lado, se observó entre las notificaciones comprendidas entre 1983-85 que la incidencia de distonías agudas iatrogénicas era mayor para el clebopride que para la metoclopramida, lo que hizo que el laboratorio fabricante disminuyera la dosis de clebopride en sus próximas presentaciones (1).

Sin embargo, a pesar de estos logros, y aun reconociendo que el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas es el pilar en el que se sustenta el programa de la OMS y el Sistema Español de Farmacovigilancia, existe la conciencia general de su indudable utilidad pero también de sus limitaciones, dada la complejidad que supone evaluar el riesgo de los medicamentos. Es por ello propósito de la DGFPS potenciar el desarrollo de otros programas específicos de farmacovigilancia, como los de vigilancia intensiva, casos-control, etc.

LOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA

La introducción de un nuevo medicamento en el mercado tiende cada vez más a estar sometida a rigurosos controles de estudios previos, fundamentalmente estudios preclínicos en animales de experimentación y ensayos clínicos controlados; que analizan tanto la eficacia del nuevo producto, como la posible aparición de reacciones adversas. Sin embargo, la capacidad de estos estudios para medir el potencial riesgo de cualquier nuevo medicamento es muy limitada,

dado que tan sólo permiten obtener datos acerca de la tolerancia y/o toxicidad dosis-dependiente, o de los efectos adversos más frecuentes. Estas limitaciones son inherentes a este tipo de estudios: Así, por un lado, las reacciones adversas observadas en los animales de experimentación no son siempre extrapolables al hombre, y viceversa, puesto que en algunas ocasiones son secundarias a metabolitos tóxicos que son distintos para cada especie. Y por otro, los ensayos clínicos realizados en humanos tienen lugar en unas condiciones que se alejan mucho del uso real del medicamento una vez comercializado. Pues es conocido que, en general, se realizan con un número limitado de pacientes (3.000-5.000), la duración es habitualmente de horas o semanas, y se excluyen a grupos de alto riesgo (embarazadas, ancianos, niños); además, no es frecuente la politerapia y las dosis* que se emplean suelen ser fijas.

En consecuencia, y para poder identificar las reacciones adversas menos frecuentes -ocasionalmente graves-, así como para valorar el impacto epidemiológico del riesgo relativo de un nuevo fármaco frente a las alternativas terapéuticas con mayor experiencia de uso, se aplican una serie de técnicas de farmacovigilancia postcomercialización que tienen su base en métodos epidemiológicos. Aunque existen distintas modalidades de las mismas, describimos a continuación las que consideramos más representativas.

Estadísticas vitales (3)

Son estudios que relacionan la introducción en el mercado de un determinado medicamento y la evolución temporal de su consumo, con las subsiguientes estadísticas de morbilidad y mortalidad.

Resultan particularmente útiles cuando la reacción adversa es una patología hasta entonces prácticamente desconocida. Algunos ejemplos clásicos en la historia de la Farmacovigilancia descubiertos mediante este sistema fueron: el consumo de talidomida y la aparición de focomelia en la República Federal de Alemania, la epidemia de mortalidad entre jóvenes asmáticos asociada al uso de nebulizadores que contenían isoproterenol a concentraciones elevadas en Inglaterra y otros países; o, la aparición de un raro trastorno neurológico -neuropatía mieloóptica subaguda- en relación al consumo de clioquinol en el Japón. Su principal inconveniente reside en que precisan de una buena infraestructura de registros sanitarios de morbi/mortalidad, que en muchos países no ofrece suficientes garantías de calidad.

Estudios de cohortes (3, 4)

Consisten en seguir dos grupos: uno de pacientes expuestos al fármaco en

estudio, y otro, de pacientes control (que se asemejan al máximo al grupo de estudio, salvo en que no toman el medicamento). Se realiza un seguimiento prospectivo de ambos grupos, y se analizan posteriormente todas las patologías que se vayan presentando. Es decir, permite a partir de la exposición a un solo fármaco, estudiar varias patologías.

Serán especialmente útiles en el estudio de fármacos que se prescriben con cierta frecuencia, y cuando se pretende detectar efectos indeseables relativamente frecuentes o al menos no excepcionales. Quizás los estudio de cohortes de mayor envergadura y prestigio han sido el del Royal College of General Practitioners y el de la Oxford Family Planning Association, que han permitido cuantificar el riesgo relativo que tienen las mujeres expuestas a los contraceptivos orales respecto a los controles, de presentar diferentes patologías (tromboembolismo, infarto agudo de miocardio etc.). Dichos estudios pueden reclutar varios miles de pacientes, teniendo como principal ventaja la gran calidad de la información obtenida. Pues, como hemos dicho antes, en general se trata de estudios prospectivos, y el seguimiento suele ser de años. Como contrapartida, al ser tan dilatados en el tiempo, dificultan el control de todos los cambios terapéuticos o asistenciales que tengan lugar durante el estudio. Caracterizándose además por requerir para su realización una gran infraestructura, y ser de un elevado coste.

Estudios de casos y controles (3, 4)

Se basan en realizar un estudio a partir de los casos (sujetos que presentan la patología problema) y los controles (que teóricamente sólo se deben diferenciar en la ausencia de dicha enfermedad). Analizándose en ambos grupos la exposición a fármacos potencialmente responsables de la patología en cuestión. Es decir, al contrario de lo que sucedía en los estudios de cohortes, a partir de una sola patología se valoran los múltiples fármacos a los que ha podido estar expuesto el paciente.

Algunos ejemplos de este tipo de estudios en nuestro país son: el Estudio Internacional sobre Agranulocitosis y Anemia Aplásica inducida por fármacos (especialmente antiinflamatorios no esteroideos) (5), el realizado a partir de enfermos con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis en relación al consumo anterior de analgésicos, o en el campo de las malformaciones congénitas y la toma de medicamentos durante el embarazo (BIPEC, ASEREMAC) (6).

Como se ve, están especialmente indicados cuando la patología presenta una incidencia muy baja y la exposición al fármaco es bastante o relativamente frecuente. Precisan a menudo de colaboración multicéntrica, nacional o internacional, para obtener un tamaño de muestra apropiado.

Aunque no son tan caros como los estudios de cohortes ni requieren una estructura tan compleja, precisan de personal especializado en el diseño, reco-

gida y análisis de los datos. Los problemas metodológicos fundamentales de este tipo de estudios, derivan de la calidad y número de los controles, del carácter retrospectivo de la información (sesgos de memoria), etc.

Prescription Event Monitoring (PEM) (3)

Dentro de los distintos métodos de Farmacovigilancia postcomercialización que estamos describiendo, cabe destacar por sus características el sistema PEM desarrollado en la Unidad de Vigilancia Farmacológica (Drug Surveillance Research Unit, DSRU) de la Universidad de Southampton. Consiste en realizar una monitorización intensiva de los fármacos recientemente introducidos durante un período determinado de tiempo (1-4 años). En ocasiones se trata de fármacos que por tener un nuevo mecanismo de acción, no podemos prever sus efectos indeseables (por ejemplo, captoprilo, enalapril) (7, 8).

Así, a partir de una agencia oficial reguladora que controla todos los fármacos que se dispensan en las oficinas de farmacia, se envía una tarjeta de recogida de datos a los médicos prescriptores y se monitorizan todos los "acontecimientos" clínicos (adversos o no), ingresos hospitalarios, etc., que sucedan a todos los pacientes que están expuestos al fármaco en estudio. Estos datos junto con otros adicionales del paciente se comunican directamente por un microprocesador desde la consulta de cada médico a un centro coordinador donde reside una base de datos centralizada y un Comité que se encargará de tomar las medidas oportunas en caso de una eventual reacción adversa de especial gravedad.

Tiene como ventajas principales el permitir recoger en poco tiempo gran número de reacciones adversas, e identificar algunas que de otra forma hubieran pasado desapercibidas (por ejemplo, fracturas en relación al efecto hipotensor de un antihipertensivo). Y como inconvenientes, la necesidad de una infraestructura cara y sofisticada. Además, no pueden descartarse las reacciones adversas que aparecen al cabo de años de hacer un tratamiento crónico.

Vigilancia Intensiva (3)

Con este término nos referimos habitualmente a la monitorización intensiva de RAM en pacientes hospitalizados. En nuestro país existe una cierta experiencia en este tipo de estudios, desarrollados durante los últimos años, y que tienen su origen en el Boston Collaborative Drug Surveillance Program.

Se pueden efectuar fundamentalmente tres tipos de estudios:

— A partir de diagnósticos de los ingresos de urgencias (9).

— Monitorización de todas las posibles reacciones adversas o acontecimientos clínicos que aparezcan en los distintos servicios del hospital.

— Monitorización de determinados fármacos o grupos terapéuticos administrados en el hospital.

Su principal ventaja estriba en la gran calidad de la información obtenida, especialmente en cuanto a la secuencia temporal y a que permite completar los distintos diagnósticos diferenciales, descartando con mayor precisión las posibles patologías alternativas. Como inconvenientes, señalar que requiere de personal disponible y adiestrado; y el rendimiento según el tipo de reacción adversa puede ser bajo. Los criterios de imputabilidad son comunes a los de la Tarjeta Amarilla (ver próximo apartado).

NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: TARJETA AMARILLA (3, 10).

El Sistema Español de Farmacovigilancia se basa en la implantación de la notificación espontánea de reacciones adversas mediante la Tarjeta Amarilla, que se desarrolla en cuatro fases que se exponen a continuación, pero antes daremos unas normas para el uso correcto de la Tarjeta Amarilla.

Instrucciones para el uso de la Tarjeta Amarilla

Aunque existan varios pacientes que presenten una misma reacción adversa para un determinado fármaco, se enviará una notificación para cada caso; ya que, en caso contrario, la información no es ni codificable ni archivable.

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

Es muy importante recoger la fecha de comienzo y final del tratamiento, así como el desenlace y la información que permita descartar causas patológicas alternativas. Sin embargo, no deje de notificar por carecer de alguna información.

Notifique todos los fármacos que ha tomado el paciente en los últimos tres meses. No sólo el sospechoso.

Si desea hacer alguna consulta, indíquelo en el apartado de observaciones.

En la Figura 1 se recoge un modelo de Tarjeta Amarilla, así como algunas orientaciones sobre la importancia de cumplimentar de forma correcta y completa todos los datos que se consignan.

Primera fase: Recogida de la información (10)

Se envían a todo el personal sanitario del área geográfica correspondiente de cada centro regional, varias copias del modelo de Tarjeta Amarilla. Este sistema de notificación tiene carácter voluntario y en él queda absolutamente garantizada la confidencialidad del médico y del paciente.

Si bien pueden notificarse todo tipo de efectos indeseables, existen una serie de casos que se consideran de especial interés. (Tabla 1).

Segunda fase: Procesamiento de la información e intercambio con otros centros (10)

La recepción tras el envío de la Tarjeta Amarilla por correo, con franqueo en destino, se sigue del envío de una carta al notificador, en la que se agradece su colaboración y se le ofrecen los servicios consultivos que desee. Una vez discutidas por un Comité, las reacciones son clasificadas según la fuerza de la posible relación causal entre la administración de un medicamento y la aparición de una manifestación patológica. Los criterios de causalidad son los siguientes: a) que la manifestación patológica siga una secuencia temporal razonable después de la administración del fármaco; b) que la manifestación patológica responda a un tipo de respuesta farmacológica conocida tras la administración del medicamento sospechoso; c) que la manifestación patológica mejore cuando se suspende la administración del fármaco; d) que la manifestación patológica se reproduzca cuando se administra de nuevo el medicamento; y e) que no se pueda explicar la manifestación patológica por el curso de la enfermedad tratada o por los efectos de otros medicamentos.

De acuerdo con estos criterios las reacciones se clasifican en: definidas, probables, posibles y condicionales (11).

Tercera fase: Valoración de la información obtenida (10)

La respuesta a una señal de reacción adversa producida por un fármaco puede ser considerada como un "primer aviso". Se considera que los sistemas de notificación voluntaria son sistemas de detección precoz. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta la validación de estas señales, la constatación de que una reacción se ha repetido 2 veces o más tras la administración de un mismo fármaco debe ser considerada como una señal interna precoz. Antes de hacer pública una señal se debe recabar toda la información adicional para descartar otras posibles causas clínicas o iatrogénicas que puedan explicar la reacción adversa. Calcular la incidencia, etcétera.

Cuarta fase: Retroinformación al notificador

Estará garantizada mediante la edición periódica de unos boletines informativos que cada centro regional distribuye entre los profesionales sanitarios de su área geográfica. En ellos se abordará el curso, funcionamiento y vicisitudes del sistema de notificación voluntaria puesto en marcha, así como los resultados obtenidos en el propio centro además de la detección precoz de reacciones adversas descubiertas en otros centros nacionales o internacionales.

Por último, en las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las características más relevantes del sistema de la Tarjeta Amarilla.

EJEMPLOS DE NOTIFICACIONES

Como muestra del modo de cumplimentar la Tarjeta Amarilla a continuación se exponen dos ejemplos. El primero de ellos (Figura 2) nos ilustra la importancia de disponer de las fechas de exposición y retirada de cada fármaco, así como de la cronología del inicio y final de la supuesta RAM.

En el caso de este ejemplo es conocido que ambos fármacos pueden producir leucopenia, sin embargo el paciente se recupera a pesar de continuar el tratamiento con furosemida. Sólo cuando se suspende el captopril la leucopenia se recupera a los doce días.

Además, puede observarse el interés de describir el motivo de la prescripción o patología de base, puesto que se sabe que la toxicidad hematológica del captopril es mayor cuando existe insuficiencia renal y/o conectivopatía, siendo el porcentaje tanto mayor cuanto más grave es la insuficiencia renal. Por lo que podría considerarse en este caso a la insuficiencia renal crónica como un factor contributivo de la RAM.

Se recoge también en esta notificación que el paciente no presentaba foco infeccioso, lo cual permite descartar que la leucopenia fuera secundaria a patología infecciosa o que la misma leucopenia fuera responsable del proceso infeccioso.

En el segundo ejemplo (Figura 3) se trata de una paciente de 61 años de edad en tratamiento con distintos fármacos por insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, que sufrió un ataque agudo de gota. Obsérvese como el notificador señala a una de las especialidades como presumiblemente productora del cuadro, aunque recoge toda la medicación que tomaba la paciente. Asimismo, en el apartado de Observaciones Adicionales se señala el hecho de que la paciente está sometida a hemodiálisis con función renal residual, recogándose las cifras de aclaramiento de creatinina de la enferma.

En este mismo apartado de la Tarjeta Amarilla el notificador hace mención

de la medicación empleada en el tratamiento de la reacción adversa. Este ejemplo ilustra la necesidad de señalar cualquier otra condición del paciente que pueda afectar o modificar el curso de la reacción adversa al medicamento, factores cuyo conocimiento resulta de extraordinaria importancia a la hora de realizar la valoración e imputabilidad de la reacción adversa.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ANÓNIMO: "Detecció i quantificació d'efectos indesitjables per medicaments". *Bulll Inf Ter del Institut Catalá de la Salut*, 1988; 2(4): 19-23.
- (2) *Borrador del Sistema Español de Farmacovigilancia: una propuesta*. DGFyPS. Madrid, 25-3-86.
- (3) LAPORTE, J. R. y TOGNONI, B.: *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona, Ed. Salvat, 1983.
- (4) CIOMS WORKING GROUP REPORT: *Monitoring and assessment of adverse drug effects*. Geneva, WHO, 1986.
- (5) LAPORTE, J. R.: "Agranulocitosis y anemia aplásica inducidas por fármacos". *Med Clin (Barc)*, 1987; 88: 555-558.
- (6) LAPORTE, J. R., DIOGENE, E., ARAGÓN, C. y VIDAL, X.: "Detección y cuantificación de reacciones adversas sobre el embrión y el feto: estudios y registros de malformaciones congénitas". *Med Clin (Barc)*, 1986; 86: 31-35.
- (7) EDWARDS, I. R., COULTER, D. M., BEASLY, D. M. G. y MACINTOSH, D.: "Captopril: 4 years of postmarketing surveillance of all patients in New Zealand". *Br J Clin Pharmacol*, 1987; 23: 529-536.
- (8) MILLSON, D. y WALLEY, T.: "Postmarketing surveillance of enalapril I". *Br Med J*, 1988; 297: 1.269.
- (9) ARMADANS, L., CARNÉ, X. y LAPORTE, J. R.: "Detección de reacciones adversas a medicamentos a partir del diagnóstico de ingreso hospitalario. Métodos y resultados". *Med Clin (Barc)*, 1988; 91: 124-127.
- (10) LAPORTE, J. R., PORTA, M., CAPELLÁ, D. y FRATI, M. E.: "La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos". *Med Clin (Barc)*, 1982; 79: 287-291.
- (11) KARL, F. E. y LASAGNA, L.: "Toward the operational identification of adverse drug reactions". *Clin Pharmacol Ther*, 1977; 21: 247-254.

FUNCIONAMIENTO DEL CENTRO ANDALUZ DE FARMACOVIGILANCIA

Notificación voluntaria (Orden 12-XI-73 B.O.E. 30-XI-73 n.º 287)

- Médicos y Farmacéuticos.
- Servicios Médicos, Quirúrgicos y Farmacéuticos Hospitalarios.
- Comunicaciones de los laboratorios farmacéuticos.
- Otros.

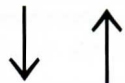


Centro Andaluz de Farmacovigilancia

- Recepción de las notificaciones.
- Completar las notificaciones recibidas
- Valoración y evaluación de la notificación
- Contestar consultas sobre reacciones adversas
- Remitir informe sobre la RAM comunicada
- Remitir la información codificada al Centro Nacional
- Elaborar y difundir un Boletín Informativo



Centro de la referencia nacional



Centro de la OMS (Uppsala, Suecia)

- Codificación de las notificaciones
- Publicaciones de RAM graves o inesperadas

Importancia de cumplimentar de forma correcta y completa la T.A.

- 1. Nombre del paciente** Identificar RAM repetidas en un mismo sujeto. Farmacogenética.
- 2. Edad** Identificar grupos de riesgo.
- 3. Peso** Sobredosificación.
- 4. Fármaco (nombre comercial)** Detectar RAM secundarias al excipiente y/o forma farmacéutica (p. ej. sales de eritromicina).
- 5. Dosis diaria y vía admón.** Relación temporal RAM en politerapia.
- 6. Cronología de la exposición al fármaco y de la RAM** Imputar la RAM al fármaco. Descartar patología causal alternativa.
- 7. Motivo de la prescripción** Orientar la patología de base. Puede contribuir a la aparición de la RAM.
- 8. Desenlace** Gravedad.
- 9. Observaciones adicionales** Información clínica o analítica para precisar la imputabilidad de la RAM. Tratamiento de la RAM y modalidad del mismo.
- 10. Médico que notifica** Retroinformación. Contacto en caso de seguimiento necesario o de nuevos datos.

Tabla 1. NOTIFICACIONES DE ESPECIAL INTERES

- * Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, de reciente introducción en terapéutica.
- * Todas las sospechas de reacciones que sean:
 - mortales.
 - pongan en peligro la vida.
 - provoquen ingreso hospitalario.
 - prolonguen dicho ingreso.
 - provoquen baja laboral o escolar.
 - malformaciones congénitas.
 - o presenten otros efectos irreversibles.

Tabla 2. PRINCIPALES UTILIDADES

- Generación de hipótesis.
 - RAM nuevas, inesperadas, raras o graves.
 - Estudios epidemiológicos específicos.
- Ayudar a identificar poblaciones de riesgo, mecanismos patológicos, características diagnósticas.
- Indicar la necesidad de medidas reguladoras para disminuir la incidencia o gravedad.
- Establecer perfiles de RAM.
- Estimación de incidencia de riesgos.
- Es el mejor método para la detección precoz de reacciones adversas nuevas infrecuentes.

Tabla 3. VENTAJAS DE LA TARJETA AMARILLA

- Sencillez.
- Bajo coste.
- Gran cobertura de la población.
- Información inmediata postcomercialización.
- Origen de señales precoces.
- Capacidad de validación de datos.
- Especialmente útil en RAM raras (1.500 pacientes).
- No interfiere con los hábitos de prescripción.

Tabla 4. INCONVENIENTES DE LA TARJETA AMARILLA

- Difícil detección de efectos indeseables a largo plazo (cáncer).
- Notificación basada en criterios clínicos del médico.
- Sesgos de selección (nuevos fármacos, médicos sensibilizados) y de información (no son diagnósticos).
- Infranotificación (en el Reino Unido 16% de médicos notificadores, en Cataluña durante los dos primeros años sólo notificaron el 2% de los médicos).
- Notificación en "bola de nieve", que pueden crear falsas alarmas y que exigirá un riguroso seguimiento.

Figura 1

CONFIDENCIAL

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

- 1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
- 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco
- 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
- 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE (1)

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

Sexo

Edad

Peso (kg)

(2)

(3)

FÁRMACO(S)* (4)
(Indique el nombre comercial)

Dosis (5)
diaria y
vía admón.

Fechas (6)

Motivo de la
prescripción (7)

Comienzo

Final

(Véase nota 2)

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES

Fechas (6)

Desenlace (8)

(P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)

Comienzo

Final

OBSERVACIONES ADICIONALES (9)

MÉDICO QUE NOTIFICA (10)

Nombre

Dirección

Población

Teléf.

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

Firma

Fecha

Figura 2

CONFIDENCIAL

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

- Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
- Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco
- Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
- No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

Juan García Herrera

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
(Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

Sexo

V

Edad

60

Peso (kg)

72

FÁRMACO(S)*

(Indique el nombre comercial)

Dosis
diaria y
vía admón.

Fechas

Comienzo

Final

Motivo de la
prescripción

(Véase nota 2)

* CAPOTEN

3c/dia.VO 8/7/89 18/7/89 HTA

SEURIL

1c/dia.VO años Continua IR Crónica

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES

Fechas

Comienzo

Final

Desenlace
(P. ej. mortal, recupera-
do, secuelas, etc.)

LEUCOPENIA

18/7/89 30/7/89 Recuperado

OBSERVACIONES ADICIONALES: NO CLINICA DE FOCO INFECCIOSO. LA LEUCOPENIA FUE UN HALLAZGO CASUAL A 1.100 LEUCOC. (18-7-89), RECUPERANDOSE A 3.800 (30-7-89). EL PACIENTE ESTABA SOMETIDO A HEMODIALISIS (Creatinina 4'8mg)

MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre

Antonio González

Dirección

Eduardo Dato 22-7º

Población

SEVILLA

Teléf.

4270249

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas



Firma

5/8/89

Fecha

Figura 3

CONFIDENCIAL

NOTIFICACION DE SÓSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos

NOMBRE DEL PACIENTE

Ana Sanchez Garcia
 (Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
 (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

Sexo ♀ Edad 61 Peso (kg) 48

FÁRMACO(S)*

(Indique el nombre comercial)

Dosis diaria y vía admón. Fechas Comienzo Final Motivo de la prescripción

(Véase nota 2)

FÁRMACO(S)*	Dosis diaria y vía admón.	Fechas Comienzo	Final	Motivo de la prescripción
*Seguril comp.	v.o. 2/d	1.980	2-8-89	I.R.C.
Digoxina 0,25 comp.	v.o. 5/sem.	1.980	Continua	Tns. Card.
Coronar 20	v.o. 2/d	1.986	"	Card. Isque

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES

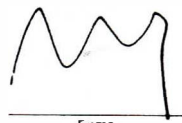
Fechas Comienzo Final Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)

Ataque agudo de gata 1-8-89 5-8-89 Recuperado con tto.

OBSERVACIONES ADICIONALES Paciente en hemodialis con función renal residual. Creatinina: 4,8 mg/100 ml tratado con Colchimax (4c/d) + Zyloric (1/dia)

MÉDICO QUE NOTIFICA

Nombre Pilar Alvarez
 Dirección San Juan de Dios 15.2ºB
 Población 18001 - Granada
 Telef. 974317


 Firma

5/8/89
 Fecha

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas