

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 20, núm. 3 · mayo -junio 2022



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
**Farmacovigilància**  
de Catalunya

- Contribución del Programa de Tarjeta Amarilla en la identificación de problemas de seguridad en el uso de medicamentos. Generación de señales en farmacovigilància.
- Comunicaciones sobre riesgo con medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- Otras informaciones sobre seguridad de la AEMPS.

## Contribución del Programa de Tarjeta Amarilla en la identificación de problemas de seguridad con el uso de medicamentos. Generación de señales en farmacovigilància ■

El uso seguro de los medicamentos es uno de los elementos básicos para garantizar una asistencia sanitaria de calidad y disminuir el impacto de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). Es clave en la mejora de la salud de la población. Para conseguirlo, es esencial la participación de todos los agentes implicados en actividades de farmacovigilancia y hay que incorporarlas tanto en las políticas de medicamentos de las instituciones sanitarias como en el día a día de la práctica asistencial.

Una asistencia sanitaria que promueva la seguridad del paciente con el uso de medicamentos implica, por lo tanto, una participación activa en el sistema de

farmacovigilancia, desde la notificación de la sospecha de reacciones adversas a la implantación de soluciones para prevenir o minimizar los riesgos identificados.

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública, de responsabilidad compartida entre todos los agentes que intervienen en la cadena de los medicamentos, que tiene como objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos.<sup>1</sup>

Si bien la finalidad de la farmacovigilancia es la prevención, esta no es posible si no conocemos bien los riesgos a los cuales tiene que hacer frente. El verdadero perfil de toxicidad de los medicamentos comercializados lo vamos conociendo y completando a medida que hacemos uso de ellos en la práctica clínica habitual. Es por eso que un primer objetivo de la farmacovigilancia es la identificación de nuevos riesgos. El método más rápido para generar hipótesis de relaciones causales entre medicamentos y efectos indeseados (señales) es la notificación espontánea de casos clínicos individuales de sospecha de RAM y la reunión de series de pacientes que presentan en

común un efecto y una exposición farmacológica previa. Esta es la base del Programa de Tarjeta Amarilla.

Dado que el objetivo principal de este Programa de notificación espontánea es detectar señales, veremos el significado de este último concepto.

## ■ ¿Qué es una señal?

Una señal en farmacovigilancia es una información que sugiere una nueva asociación causal, o bien un nuevo aspecto de una asociación ya conocida entre la administración de un medicamento y un efecto adverso. Esta información puede proceder de una o varias fuentes y se considera suficientemente verosímil para justificar acciones dirigidas a su evaluación.<sup>2</sup> Puede ser una señal una reacción que no está descrita en la ficha técnica del medicamento o una interacción entre dos medicamentos de la cual, a pesar de estar descrita en la ficha técnica, no se tenía suficiente información de su relevancia clínica. Una señal constituye, pues, un primer indicio para iniciar una actividad de evaluación sobre un posible problema de seguridad en el uso de los medicamentos en la práctica clínica habitual.

El Programa de Tarjeta Amarilla recoge la información de las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas que envían los profesionales sanitarios y la ciudadanía. Aunque sólo son sospechas de la posible asociación con el medicamento utilizado, sirven para generar señales de posibles nuevos problemas de seguridad.<sup>3</sup> A veces, esta información es suficiente para la adopción de medidas reguladoras que pueden consistir en la modificación de las condiciones de uso autorizadas, la incorporación en la ficha técnica del medicamento de una nueva contraindicación, información sobre nuevas reacciones adversas identificadas o incluso la suspensión de la comercialización del medicamento.

La recogida y el análisis de estas notificaciones constituye la base del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), que integra las actuaciones de todas las administraciones sanitarias en esta materia. Creado en el 1983, ha contribuido de manera significativa a poner de relieve el impacto de las RAM sobre la salud, tanto en el ámbito

hospitalario como extrahospitalario. Coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en los más de 30 años de existencia, el SEFV ha identificado numerosas RAM anteriormente desconocidas y ha contribuido a caracterizar el curso clínico, el impacto en la salud y el pronóstico de efectos indeseados que eran poco conocidos.<sup>4</sup>

## ■ ¿Cómo se genera una señal?

El SEFV dispone de una base de datos central –FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas)–, con acceso desde cada centro, que permite reunir la información que se ha notificado mediante las tarjetas amarillas, una vez evaluada y codificada por los técnicos de farmacovigilancia. La información de esta base de datos también se integra en la base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance) y en la base de datos internacional (Vigibase). La explotación de estas bases de datos permite obtener información sobre las características de las notificaciones (de los pacientes, de los medicamentos implicados, de las reacciones adversas) y sobre todo permite la generación de señales.

Actualmente, el proceso de gestión de señales está coordinado en Europa con la participación de todos los estados miembros.<sup>5</sup> El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) evalúa señales que han sido previamente detectadas y validadas, en el ámbito nacional, por alguno de los estados miembros. Es en esta fase inicial de identificación de una señal potencial en la que participan los centros de farmacovigilancia, partiendo de la información obtenida de la notificación de sospechas de RAM.

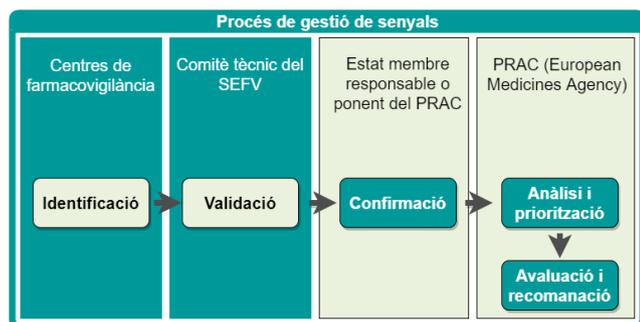
El personal técnico especializado de los centros de farmacovigilancia tiene la responsabilidad de analizar de forma agregada la información con el objetivo de identificar señales; y eso implica una revisión periódica de los casos notificados que describen una sospecha de reacción adversa desconocida o poco conocida y hacer el análisis cuantitativo y cualitativo de la información recogida en las notificaciones. Así, una Tarjeta Amarilla de un profesional sanitario o de

un ciudadano de Cataluña puede formar parte del conjunto de notificaciones que constituyen una señal a discutir y validar si contiene la asociación fármaco-reacción que está en investigación.

Los diversos centros se coordinan a través del Comité Técnico de Farmacovigilancia del SEFV, donde se tratan aspectos organizativos, metodológicos y donde se lleva a cabo la discusión científica y la validación de las señales identificadas en los centros de farmacovigilancia.

Las señales validadas se comparten en el ámbito europeo y es, finalmente, el PRAC de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el responsable de la evaluación, el seguimiento y la confirmación de los problemas de seguridad con los medicamentos. Mensualmente, en la agenda de este Comité se trata un punto fijo sobre nuevas señales generadas con la notificación espontánea.<sup>6</sup> Hay que tener en cuenta que, en toda evaluación de una señal, a la información obtenida a partir de la notificación espontánea se añade información procedente de otras fuentes de información sobre el medicamento y se hace una reevaluación del beneficio-riesgo del medicamento. En la figura 1 se presenta este proceso de gestión de señales.

**Figura 1. Proceso de gestión de señales identificadas a partir de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos**



El hecho que la información sea accesible en el ámbito europeo e internacional permite que cualquier notificación pueda formar parte del conjunto de notificaciones de una señal generada en otro país de la Unión Europea (UE) o que participe en el Programa internacional de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En cualquier señal, el número de casos notificados con la asociación en estudio será determinante.

También lo será la calidad de la información recogida del caso notificado (fechas de las reacciones, fechas de la administración de los tratamientos, indicación de los tratamientos, medicación concomitante, desenlace de la reacción, etc.) puesto que, cuanto más calidad tenga de la información aportada, menos número de casos serán necesarios para la validación de una señal y para su posterior confirmación. El hecho de no notificar puede retrasar la identificación de un nuevo problema de seguridad y por este motivo sigue siendo un reto conseguir que la notificación espontánea se integre como una práctica habitual de los profesionales.

### ■ ¿Qué pasa cuando se confirma una señal?

Cuando una señal se confirma, estamos ante un nuevo problema de seguridad con un medicamento que hace que sea necesaria la adopción de medidas reguladoras orientadas a su prevención o minimización. La comunicación y difusión de esta nueva información desde la administración sanitaria a los profesionales que prescriben y dispensan medicamentos es un paso esencial con el fin de asegurar una utilización correcta de los medicamentos.

En este sentido, la AEMPS emite las notas informativas de seguridad<sup>7</sup> y el Departamento de Salud difunde esta información de manera rápida a los profesionales por medio del Sistema de Alertas Farmacéuticas de Cataluña (SAFCAT)<sup>8</sup> y del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*, publicación que contiene un resumen de las comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS. Asimismo, con el fin de complementar estos mecanismos de comunicación, el Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) ha establecido un circuito de alertas de seguridad clínica con el objetivo de facilitar que esta información llegue al ámbito asistencial y se lleven a cabo las acciones recomendadas para hacer un uso más seguro de los medicamentos.<sup>9</sup>

### ■ Un ejemplo

Recientemente, la señal de hipo inducido por tramadol tuvo su origen en la notificación de un caso de hipo persistente que motivó ingreso. En el centro

de farmacovigilancia se hizo la evaluación clínica y valoración de la causalidad del caso individual de sospecha de reacción adversa grave y desconocida, a partir de la cual se inició un procedimiento de generación de señales. Como primer paso se consultaron las bases de datos de notificación de sospechas de RAM, identificándose un total de 10 casos (30% graves) incluidos en la base de datos del SEFV (FEDRA) con la misma asociación—49 casos (33% graves) en la base de datos de farmacovigilancia europea (EudraVigilance) y 186 casos (11% graves) en la base de datos del Programa Internacional de Farmacovigilancia (Vigibase).<sup>10</sup> Posteriormente, la revisión de otras evidencias que pudieran dar apoyo a la señal puso de relieve dos casos publicados de hipo inducido por tramadol<sup>11</sup> y estudios publicados en que se hacía referencia a la asociación entre tramadol y otros opioides con hipo.<sup>12-14</sup> Se elaboró un informe, que fue presentado al Comité Técnico del SEFV, donde tuvo lugar la discusión científica y la validación de la señal. Una vez validado, la AEMPS informa de la señal a las instancias europeas, el país poniente del medicamento confirma que hay que hacer la evaluación y se solicitan más datos al titular de autorización de comercialización del medicamento (TAC) para evaluar esta posible asociación.<sup>15</sup> Finalmente, en marzo de 2021, el PRAC recomendó incluir el hipo en el apartado 4.8 de reacciones adversas de la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen tramadol, ya sea en monoterapia o en combinación, y con frecuencia desconocida.<sup>16</sup>

## ■ Conclusiones

Hay que conocer bien los medicamentos con el fin de hacer un uso seguro de ellos, y es necesario prestar atención a la notificación de cualquier nuevo riesgo que pueda surgir con su utilización.

La notificación espontánea de sospechas de RAM sigue siendo una fuente de información muy valiosa que permite identificar señales en farmacovigilancia, motivar una reevaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y definir estrategias para prevenir problemas de seguridad en el uso de medicamentos. Como método de detección de señales requiere la participación activa de

profesionales sanitarios que sospechen efectos indeseados, conozcan el Programa de Tarjeta Amarilla y notifiquen.

Tu notificación contribuye a identificar problemas de seguridad en el uso de medicamentos. ¡Participa en el Programa de Tarjeta Amarilla y **notifica!**

## ■ Referencias bibliográficas

<sup>1</sup> Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013

<sup>2</sup> Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012. Art 19 (1)

<sup>3</sup> Farçaş A. 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– 51.

<sup>4</sup> Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. 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: Ediciones de la Universidad de Oviedo, 2010.

<sup>5</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – [Signal management](#) (Rev 1)

<sup>6</sup> EMA. [PRAC: Agendas, minutes and highlights](#)

<sup>7</sup> AEMPS [Notas Informativas de Seguridad](#)

<sup>8</sup> Departament de Salut. [Resolució SLT/668/2022](#), de 10 de març, per la qual es crea el Programa per a la gestió del sistema d'alertes farmacèutiques de Catalunya (SAFCAT)

<sup>9</sup> CatSalut. [Instrucció 04/2019](#). Instruccions i actuacions per facilitar l'ús segur dels medicaments.

<sup>10</sup> [Boletín de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco](#). Número 48. Notas sobre medicamentos. Tramadol e hipo.

<sup>11</sup> Panchal R, Bhutt V, Anovadiya A, Purohit B, Dekhaiya F, Goswami N. Tramadol-Induced Hiccups: A Report of Two Cases. *Drug Saf Case Rep*. 2018;5(1):3.

<sup>12</sup> Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 1995;12(3):265-71.

<sup>13</sup> Ruan X, Couch JP, Shah R, Wang F, Liu HN. Persistent hiccup associated with intrathecal morphine infusion pump therapy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(12):1019-22.

<sup>14</sup> Bagheri H, Cismondo S, Montastruc JL. Drug-induced hiccup: a review of the France pharmacologic vigilance database. *Therapie*. 1999;54(1):35-9.

<sup>15</sup> EMA. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10-13 February 2020 PRAC Meeting.

<sup>16</sup> EMA. Tramadol CMDh Scientific conclusions grounds variation amendments

# Comunicaciones sobre riesgos de medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ■

Nota informativa (fecha y enlace) <a href="#">Textos completos de estas comunicaciones</a>	Riesgos	Recomendaciones
<p>Suspensión de la comercialización en España de las soluciones de hidroxietil-almidón</p> <p>20 de junio de 2022 <a href="#">Alerta de seguridad con referencia 2022058</a></p>	<p>El próximo mes de diciembre se hará efectiva en España la suspensión de comercialización de los medicamentos Isohes, Voluven, Voulyte, que tienen como principio activo el hidroxietil de almidón. Como se ha informado en varias notas informativas, desde el año 2018 se impusieron unas medidas de minimización de riesgos para el uso de estos medicamentos. En febrero del 2022 el PRAC examinó los resultados de un estudio que concluyó que las restricciones introducidas no han conseguido garantizar un uso adecuado de estos medicamentos y que, en consecuencia, a causa de un balance beneficio-riesgo desfavorable, recomienda su retirada de la UE.</p>	<p>Hasta la retirada de estos medicamentos la AEMPS recuerda la importancia de usarlos según las condiciones de uso establecidas en sus fichas técnicas, incluido el Programa de acceso controlado. Hay que asegurar bien el cumplimiento de las medidas de minimización de riesgos previamente acordadas. El titular de comercialización suspenderá inmediatamente su suministro en el centro sanitario que no cumpla las medidas de minimización de riesgos.</p>

## Otras informaciones sobre seguridad de la AEMPS ■

### [Textos completos de estas comunicaciones](#)

La AEMPS ha publicado el decimoquinto Informe sobre acontecimientos adversos relacionados con las vacunas contra la COVID-19 notificados en España ([Alerta de seguridad con referencia 2022050](#)).

Hasta el 8 de mayo de 2022 se han registrado 70.965 notificaciones de acontecimientos adversos después de la vacunación contra la COVID-19. Los más frecuentes siguen siendo los trastornos generales (fiebre y dolor en la zona de vacunación), neurológicos (cefalea y mareo) y musculoesqueléticos (mialgia y artralgia).

De las 38.624 notificaciones registradas después de la administración de Comirnaty®, 354 corresponden a menores de 12 años; 181 (51%) eran niños. Hasta esta fecha se han administrado en España más de 3.1 millones de dosis en este grupo de población, con una tasa de notificación estimada de 11 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas. De las 354 notificaciones de acontecimientos adversos, 108 fueron considerados graves. Los acontecimientos adversos más notificados han sido pirexia (62 casos; 18%), linfadenopatía (62; 18%), cefalea (47; 13%), dolor en la zona de la vacunación (27; 8%), vómitos (24; 7%), malestar (20; 6%), urticaria (19; 5%), diarrea (17; 5%), erupción cutánea (13; 4%), fatiga (12; 3%), dolor abdominal (10; 3%) y mareo (10; 3%). Todos estos efectos adversos, excepto el dolor abdominal, ya constan en la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty®. La gran mayoría son reacciones

transitorias y aparecen los primeros días después de la vacunación.

Con respecto a la notificación de acontecimientos adversos después de terceras dosis, se han podido identificar 2.020 casos, la mayoría con la administración de la vacuna de Spikevax® (63%). Se ha observado una mayor frecuencia de notificación de linfadenopatías después de la administración de las dosis de refuerzo, consistente en lo que se ha observado en los ensayos clínicos.

Se informa de que, con respecto a las vacunas Comirnaty® y Spikevax®, el PRAC ha concluido que las evidencias disponibles son actualmente insuficientes para establecer la asociación causal de estas vacunas con hepatitis autoinmune.

La AEMPS seguirá informando sobre los acontecimientos notificados y sobre otra información relevante en relación con posibles nuevos acontecimientos adversos de estas vacunas.

©2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

**Directora:** Azucena Carranzo Tomàs

**Comitè editorial:** Carmen Asensio, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Neus Rams i Laia Robert.

**Conflicte d'interès:** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>