

La utilización del algoritmo de Karch y Lasagna modificado en la responsabilidad patrimonial de la administración por asistencia sanitaria y su conexión con la farmacovigilancia

Fruela RÍO SANTOS

Abogado y doctorado en Derecho

Diario La Ley, Nº 8968, Sección Tribuna, 26 de Abril de 2017, Editorial Wolters Kluwer

LA LEY 3919/2017

Resumen

El hecho de que se conozca que un medicamento pueda producir una reacción adversa, uno o varios síntomas, no implica que en todos los pacientes que tengan esos síntomas la causa sea el medicamento. Para valorar la relación causa-efecto entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa en cada caso, se utiliza el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado.

I. ORIGEN DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA

El algoritmo de causalidad utilizado, por los centros del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano que utilizan el sistema de tarjeta amarilla, es el de Karch y Lasagna modificado (1) de 1977. No obstante, existen algoritmos como el de Naranjo (2) (3) (4) de 1981, el de Kramer (5) (6) de 1979, el de Jones de 1982 (Método de FDA), el de Begaud de 1984 (Método francés), el de Arimore de 2006, si los anteriores son para los métodos inespecíficos existen otros para los específicos y especialmente la hepatotoxicidad, como el método Striker de 1992, el CIOMS/RUCAM de 1993 y el de Maria y Victorino de 1998. Pero lo cierto es que existen a fecha de hoy más de 20 métodos diferentes para valorar y determinar la causa efecto de un medicamento o vacuna. Cabe decir que los más utilizados son el de Karch y Lasagna, el de Naranjo y el de Kramer. En el año 1966 Seidl y sus colaboradores clasificaron la probabilidad de las reacciones adversas a fármacos como asociación entre droga-efecto definitiva, probable, posible o dudosa (7) .

La finalidad de todos los algoritmos es la de determinar el grado de causalidad de las reacciones adversas. Según éstos, las reacciones adversas se pueden clasificar como: definidas, probables, posibles y condicionales.

II. NORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

1. Normativa nacional

Por medio de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre (LA LEY 3397/1990) (8) , se aprueba la Ley del Medicamento que deroga las siguientes disposiciones normativas: a) Las Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia aprobadas por Real Decreto de 18 de abril de 1860; b) La Base 16 —Servicios Farmacéuticos— de la Ley de Bases para la organización de la Sanidad Nacional de 25 de noviembre de 1944 (LA LEY 14/1944); c) Ley de 17 de julio de 1947 sobre incompatibilidades en Empresas productoras o distribuidoras de Especialidades Farmacéuticas. La citada Ley del Medicamento de 1990 (LA LEY 3397/1990) se viene a configurar, considerando los avances en el sector jurídico del medicamento en otros países (9) , como un medio para introducir en el sistema español una regulación en la vigilancia de reacciones adversas, ratificando el deber de declararlas y dando las normas básicas de funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia como elemento integrador de los planes y programas realizados por las diferentes Administraciones Públicas y profesionales sanitarios de una parte y por la industria farmacéutica de otra. Lo cierto es que la Ley, en su Capítulo Sexto del Título Segundo, regula en

sus arts. 57 a 58 (LA LEY 3397/1990) la Farmacovigilancia, regulación escasa pero esencial en un ordenamiento jurídico que necesitaba la implantación de la misma. Así, se impone el deber a los profesionales sanitarios de comunicar con celeridad a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que aquéllas designen, los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por los medicamentos. Además, se impone una segunda obligación, esta vez dirigida no al profesional sanitario sino a los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos para que declararen a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostenten competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimientos y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican, o comercializan. El Sistema español de farmacovigilancia será coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, vigente en el momento de promulgarse la Ley del Medicamento, y que integrará las actividades que las Administraciones Sanitarias realicen para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos. El Ministerio evaluará la información recibida directamente o a través de otros programas y la integrará en los programas internacionales de farmacovigilancia que hubiesen sido ratificados por el ordenamiento español, con especial relevancia a las normativas comunitarias. Sin perjuicio de lo dispuesto, estarán obligados a colaborar los médicos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios con el Sistema Español de Farmacovigilancia. Se pueden suspender aquellos programas de farmacovigilancia en los que se aprecien defectos graves de recolección de datos y tratamiento de la información obtenida, pero siempre a instancia de las Autoridades Sanitarias competentes. Dicha suspensión requerirá el previo informe favorable de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. Los datos obtenidos de los programas de farmacovigilancia no tendrán carácter global y definitivo, en tanto no sean evaluados, conjuntamente con los que disponga, por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. La Comisión Nacional de Farmacovigilancia se constituirá con representantes de las Administraciones Sanitarias y expertos calificados designados por aquéllas.

La Ley del Medicamento de 1990 (LA LEY 3397/1990) quedó derogada por la Ley 29/2006, de 26 de julio (LA LEY 7677/2006) (10) , de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. La Ley menciona de forma expresa, en su Exposición de motivos, que los medicamentos han contribuido positivamente a la mejora de la esperanza y al aumento de la calidad de vida, pero al igual que la medicina que no es una ciencia exacta en los medicamentos pueden surgir, también, problemas de efectividad y de seguridad, y estos ser comunicados al sistema español de farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud, mejorándose la normativa anterior e incorporando el concepto de farmacoepidemiología y gestión de los riesgos, y la garantía de seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo de los medicamentos autorizados. Por primera vez, se contempla como una medida de garantía en seguridad que con carácter complementario a los estudios toxicológicos y a los ensayos clínicos, los solicitantes de la autorización deberán acreditar la capacidad de realizar una adecuada vigilancia post-comercialización de la seguridad del medicamento. Asimismo, deberán presentar los planes específicos de farmacovigilancia y de gestión de riesgos que, de acuerdo con las directrices nacionales y europeas, se consideren necesarios, así como el compromiso fehaciente de desarrollo y ejecución de los mismos. Además, en la expedición de autorización de un medicamento, se requiere que la empresa farmacéutica acredite que dispone de una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia, así como de la infraestructura necesaria para informar sobre toda reacción adversa que se sospeche que ya se haya producido o se pueda producir. La validez de la autorización podrá renovarse transcurridos cinco años, previa reevaluación de la relación beneficio riesgo, y la renovación de la autorización tendrá carácter indefinido, salvo que razones de farmacovigilancia justifiquen su sometimiento a un nuevo procedimiento de renovación. A la misma solución llega el legislador en la autorización de medicamentos veterinarios. Al igual que la legislación anterior, se viene a contemplar un Capítulo destino a la Farmacovigilancia, Capítulo Cuarto del Título Segundo, arts. 53 a 57 (LA LEY 7677/2006).

a.- Por primera vez la Ley viene a definir qué se debe entender por Farmacovigilancia, considerando que es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos.

b.- Al igual que la disposición normativa derogada, se impone la obligación a los profesionales sanitarios, el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos; además también están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan, de conformidad con las buenas prácticas de farmacovigilancia. Asimismo, estarán obligados a la actualización permanente de la información de seguridad del producto, a la ejecución de los planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos y a la realización de una evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento, conforme a las directrices nacionales y europeas en la materia. Cuando las autoridades sanitarias consideren que dicha información sobre seguridad interesa de forma relevante a la salud pública, garantizarán el acceso público a la misma. Las Comunidades Autónomas trasladarán la información recibida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

c.- El legislador consideró oportuno regular el Sistema Español de Farmacovigilancia, considerando que este coordina la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y que integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan de manera permanente y continuada para recoger, elaborar y, en su caso, procesar toda la información útil para la supervisión de medicamentos y, en particular, la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la información recibida del Sistema Español de Farmacovigilancia así como de otras fuentes de información. Los datos de reacciones adversas detectadas en España se integrarán en las redes europeas e internacionales de farmacovigilancia, de las que España forme parte, con la garantía de protección de los datos de carácter personal exigida por la normativa vigente. En el Sistema Español de Farmacovigilancia están obligados a colaborar todos los profesionales sanitarios. Las autoridades sanitarias podrán suspender aquellos programas de farmacovigilancia en los que se aprecien defectos graves en los procedimientos de obtención de datos y tratamiento de la información obtenida. Dicha suspensión requerirá el previo informe favorable del comité competente en materia de seguridad de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

d.- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios promoverá la realización de los estudios de farmacoepidemiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos autorizados e inscritos en condiciones reales de uso. Asimismo, establecerá las medidas oportunas tendentes a la gestión de los riesgos identificados, incluyendo la formación e información necesarias. Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y los profesionales sanitarios participarán en la realización de estos estudios y colaborarán en la difusión de conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos en el ámbito asistencial.

e.- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contará, para el desarrollo de las tareas relacionadas con la farmacovigilancia en el Sistema Nacional de Salud, con un comité de expertos independientes que asesorará y participará en la evaluación de nuevas evidencias sobre seguridad de medicamentos autorizados e inscritos. El comité propondrá las medidas

necesarias para minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos y para mantener el adecuado equilibrio en la relación beneficio/riesgo de los mismos, especialmente en lo que se refiere a nuevos medicamentos. Los informes de evaluación de las nuevas evidencias sobre seguridad de medicamentos autorizados y las recomendaciones del comité serán de carácter público.

f.- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios velará por el mantenimiento de las garantías de seguridad de los medicamentos veterinarios, tanto para los animales como para las personas o el medio ambiente. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios evaluará la información de sospechas de reacciones adversas atribuibles a medicamentos veterinarios recibida de los profesionales implicados en su prescripción, distribución y utilización, así como de los laboratorios titulares de medicamentos veterinarios. Asimismo, promoverá la realización de programas de farmacovigilancia veterinaria e integrará en las correspondientes redes europeas e internacionales la información sobre reacciones adversas detectadas. Asimismo, promoverá la realización de los estudios de farmacopizootiología necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos veterinarios autorizados en condiciones reales de uso. A efectos de evaluar la información relativa a la seguridad de los medicamentos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contará con un comité de expertos independientes que asesorará y participará en la valoración de nuevas evidencias sobre seguridad de medicamentos veterinarios. El comité propondrá las medidas necesarias para minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos de forma que sea posible mantener el adecuado equilibrio en la relación beneficio/riesgo de los mismos, tanto para los animales como para la salud pública.

g.- Otra de las funciones esenciales es que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá suspender o revocar la autorización del laboratorio, para una categoría determinada de productos o para todos ellos, cuando no se cumplan los requisitos y/o las obligaciones establecidas en este capítulo. Asimismo, podrá suspenderla o revocarla cuando el laboratorio no cumpla las buenas prácticas de farmacovigilancia o no realice en tiempo y forma los estudios que, a tales efectos, se exigen en esta Ley.

h.- Se deberá establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario, estudios sistemáticos de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.

i.- Se considera como infracción muy grave, el incumplimiento por los laboratorios farmacéuticos, almacenes mayoristas o personal sanitario, el deber de farmacovigilancia.

En el año 2007 se aprueba el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre (LA LEY 10920/2007) (11) , por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, desarrollando el capítulo VI del título II de la Ley 29/2006, de 26 de julio (LA LEY 7677/2006), de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que establece las garantías de seguimiento de la relación beneficio-riesgo en los medicamentos y regula, por tanto, el Sistema Español de Farmacovigilancia y la Farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. Con el mismo se actualizaba y adaptaba al progreso técnico la regulación hasta ahora vigente en esta materia, recogida en el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio (LA LEY 1157/2002) (12) , por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que ahora se deroga, y se incorporan al ordenamiento jurídico interno las novedades introducidas por la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 (LA LEY 4249/2004), que modifica la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Con el citado Real Decreto el legislador amplió y fortaleció la actividad de farmacovigilancia en el territorio nacional, resultando está más eficaz,

científica, transparente y práctica, además de adaptarla a la normativa europea, a la vez que centraba su atención en la reducción de riesgos y la actividad presencia de la farmacovigilancia.

Actualmente está en vigor el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio (LA LEY 12436/2013) (13) , por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que viene a derogar el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre (LA LEY 10920/2007), por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. El Real Decreto 577/2013 (LA LEY 12436/2013) resulta de aplicación a la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, como actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez autorizados. Estas disposiciones, a su vez, se ajustarán a lo contemplado en el Reglamento de la Comisión Europea sobre las medidas de ejecución y lo acordado en las directrices europeas sobre buenas prácticas de farmacovigilancia. Se trata de una disposición normativa amplia y que transpone las Directivas Europeas en esta materia, que serán objeto de estudio, permitiéndose regular los siguientes conceptos:

a.- Definiciones del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, Programa de Notificación Espontánea, Centro Autonómico de Farmacovigilancia, Reacción adversa, Reacción adversa grave, Reacción adversa inesperada, Error de medicación, Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia, Señal, Tarjeta amarilla, Medicamentos sujetos a un seguimiento adicional, Buenas Prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica, Riesgos asociados a la utilización del medicamento, Informe periódico de seguridad, Estudio posautorización, Estudio posautorización de seguridad, Estudio posautorización de seguimiento prospectivo, Balance o relación beneficio-riesgo del medicamento, Sistema de gestión de riesgos y el Plan de gestión de riesgos.

b.- Las fuentes de información en farmacovigilancia. Resultados de estudios aportados por solicitantes o titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos, o por investigadores independientes. Casos individuales de sospechas de reacciones adversas. Bases de datos sanitarias informatizadas. Registros de pacientes seleccionados en función de patologías o de tratamientos farmacológicos. Datos relacionados con la fabricación, conservación, venta, distribución, dispensación, prescripción y uso de los medicamentos. Datos relativos al uso incorrecto y abuso de los medicamentos, errores de medicación, o la exposición ocupacional. Publicaciones científicas de casos, series de casos, estudios farmacológicos y toxicológicos, ensayos clínicos, estudios farmacoepidemiológicos y meta-análisis. Informaciones procedentes de otras autoridades sanitarias y organismos sanitarios internacionales. Cualquier otra fuente de información que pueda aportar datos sobre los riesgos asociados al uso de los medicamentos.

c.- Las funciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Coordinar y evaluar el funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Llevar a cabo las tareas de secretaría del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia y del Comité de Coordinación de Estudios Posautorización. Establecer y mantener, en coordinación con las comunidades autónomas, una red de proceso de datos. Administrar la base de datos FEDRA. Actuar como centro de referencia del Sistema Español de Farmacovigilancia con los titulares de autorizaciones de comercialización de medicamentos y con los organismos internacionales. Transmitir a la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos. Transmitir a Eudragilance las notificaciones sobre sospechas de reacciones adversas no graves. Establecer, en coordinación con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia. Facilitar a la Comisión Europea información bienal sobre las actividades de farmacovigilancia. Promover la creación y facilitar el uso de bases de datos

sanitarias informatizadas. Promover la creación de registros independientes. Promover y realizar estudios de farmacoepidemiología. Evaluar la información recibida del Sistema Español de Farmacovigilancia. Evaluar la aparición de nuevos riesgos o cambios en los riesgos ya existentes. Establecer las medidas oportunas para minimizar o prevenir los riesgos identificados. Publicar, a través de su portal web, los resúmenes de los planes de gestión de riesgos. Difundir la información que se considere relevante para la protección de la salud pública. Colaborar en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo de la Agencia Europea de Medicamentos y realizar las tareas que le sean encomendadas. Procedimientos de inspección.

d.- Funciones de las comunidades autónomas.

e.- Participación de los profesionales sanitarios. Notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados y no comercializados. Cooperar con el Sistema Español de Farmacovigilancia, proporcionando la información necesaria. Cuando las sospechas de reacciones adversas sean consecuencia de un error de medicación, especificarán esta circunstancia en la tarjeta amarilla. Notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados y no comercializados. Cooperar con el Sistema Español de Farmacovigilancia, proporcionando la información necesaria. Cuando las sospechas de reacciones adversas sean consecuencia de un error de medicación, especificarán esta circunstancia en la tarjeta amarilla. Colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia en aquello que se les solicite.

f.- Participación de los ciudadanos, notificando sospechas de reacciones adversas a los medicamentos.

g.- Sistema de farmacovigilancia del titular de la autorización de comercialización, que deberá disponer de un sistema adecuado para el cumplimiento de sus funciones de farmacovigilancia, dirigido a controlar la seguridad de los medicamentos autorizados e identificar cualquier modificación de su relación beneficio-riesgo.

h.- Obligaciones en relación con las sospechas de reacciones adversas. Registrar electrónicamente las sospechas de reacciones adversas que se produzcan en España, en la Unión Europea o en un tercer país de las que tenga conocimiento, tanto las notificadas de forma espontánea por los profesionales sanitarios o ciudadanos como las recogidas durante un estudio posautorización. Comunicar por vía electrónica las sospechas de casos individuales de reacciones adversas atendiendo a los requerimientos establecidos en la Unión Europea reflejados en los documentos a los que se hace referencia en el párrafo segundo del art. 1 (LA LEY 12436/2013). Enviar por medios electrónicos a la base de datos Eudravigilance PP

i.- Obligaciones en relación a los informes periódicos de seguridad. Presentar los informes periódicos de seguridad de forma telemática al archivo creado para tal efecto en la Agencia Europea de Medicamentos en virtud del art. 25 bis del Reglamento (CE) n.º 726/2004, del Parlamento y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 (LA LEY 4250/2004).

j.- Obligaciones en relación con los sistemas de gestión de riesgos y los estudios posautorización. Art. 11 (LA LEY 12436/2013).

k.- Obligaciones de evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo y actualización de las condiciones de autorización. Art. 12 (LA LEY 12436/2013).

l.- Información suministrada por el titular de la autorización de comercialización por motivos de seguridad. Art. 13 (LA LEY 12436/2013).

m.- Persona de contacto de farmacovigilancia. El titular de la autorización de comercialización deberá disponer en España, de manera permanente y continua, de una persona de contacto en materia de farmacovigilancia, y comunicará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los datos de contacto de la misma a través de un sistema electrónico que se proveerá a tal efecto.

n.- Órgano de asesoramiento y participación de expertos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contará con el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano colegiado previsto en el Estatuto de ésta aprobado por el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre (LA LEY 18069/2011), para su asesoramiento en materia de farmacovigilancia.

ñ.- Modificación de la autorización por motivos de farmacovigilancia. De conformidad con el art. 17.9 de la Ley 29/2006, de 26 de julio (LA LEY 7677/2006), cuando el titular de una autorización de comercialización de un medicamento conozca nueva información relevante que afecte a la seguridad de dicho medicamento, deberá actualizar sin dilación el expediente de autorización y registro.

o.- Modificaciones urgentes por razones de seguridad y procedimiento aplicable. Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso de un medicamento o que tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar el cambio provisional y urgente de la información del medicamento que afectará especialmente a alguno de los apartados de la ficha técnica.

p.- Suspensión o revocación, temporal o definitiva, de la autorización por motivos de farmacovigilancia.

q.- Procedimiento de urgencia de la Unión Europea. Art. 19 (LA LEY 12436/2013).

r.- Medidas administrativas derivadas del procedimiento de urgencia de la Unión Europea. Art. 20 (LA LEY 12436/2013).

s.- Medidas cautelares. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a la vista de los datos de farmacovigilancia, podrá adoptar las medidas cautelares establecidas en el art. 99 de la Ley 29/2006, de 26 de julio (LA LEY 7677/2006). Asimismo, podrá adoptar estas medidas en cualquier fase del procedimiento establecido en el art. 19 (LA LEY 12436/2013), por propia iniciativa, o a solicitud de la Comisión Europea.

t.- Comunicaciones a las comunidades autónomas, profesionales sanitarios, ciudadanos y organismos internacionales.

u.- Inspecciones de farmacovigilancia. Art. 23. (LA LEY 12436/2013)

v.- Ámbito de aplicación y aspectos generales de posautorización.

w.- Del procedimiento administrativo de posautorización.

2. Normativa europea

Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965 (LA LEY 3/1965), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos.

Directiva 75/318/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos.

Directiva 75/319/CEE del Consejo (14) , de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas.

Directiva 81/851/CEE (15) , de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios.

Directiva 81/852/CEE (16) , de 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios.

Directiva 87/22/CEE del Consejo (17) , de 22 de diciembre de 1986 por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología.

Directiva 90/220/CEE (LA LEY 3645/1990) del Consejo (18) , de 23 de abril de 1990, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

Directiva 90/385/CEE (LA LEY 3892/1990) del Consejo (19) , de 20 de junio de 1990, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos.

Directiva 90/677/CEE del Consejo (20) , de 13 de diciembre de 1990, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios y por la que se establecen disposiciones adicionales para medicamentos veterinarios inmunológicos.

Directiva 92/74/CEE del Consejo (21) , de 22 de septiembre de 1992, por la que se amplía el ámbito de aplicación de la Directiva 81/851/CEE relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos veterinarios y por la que se adoptan disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos veterinarios.

Directiva 93/39/CEE del Consejo (22) , de 14 de junio de 1993 por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE (LA LEY 3/1965), 75/318/CEE y 75/319/CEE sobre medicamentos.

Directiva 93/40/CEE del Consejo (23) , de 14 de junio de 1993, por la que se modifican las Directivas 81/851/CEE y 81/852/CEE relativas a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre medicamentos veterinarios.

Directiva 93/42/CEE (LA LEY 4879/1993) del Consejo (24) , de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios.

Reglamento (CEE) núm. 2309/93 del Consejo (25) , de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. Prevé en su art. 71 que en un plazo de seis años a partir de la entrada en vigor del presente Reglamento, la Comisión publicará un informe general sobre la experiencia adquirida tras la aplicación de los procedimientos que se establecen en el presente Reglamento, así como los que figuran en el capítulo III de la Directiva 75/319/CEE y en el capítulo IV de la Directiva 81/851/CEE.

Reglamento (CE) núm. 541/95 (LA LEY 4582/1995) de la Comisión (26) , de 10 de marzo de 1995, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.

Reglamento (CE) núm. 1146/98 de la Comisión (27) , de 2 de junio de 1998 por el que se modifica el Reglamento (CE) núm. 541/95 (LA LEY 4582/1995) relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización concedidas por la autoridad competente de un Estado miembro.

Conclusiones sobre medicamentos y salud pública, adoptadas el 29 de junio de 2000 el Consejo subrayó la importancia de la identificación de medicamentos con un destacado valor terapéutico añadido.

Directiva 2001/18/CE (LA LEY 4612/2001) del Parlamento Europeo y del Consejo (28) , de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente, paralelamente a la evaluación de la calidad, la seguridad y la eficacia del producto de que se trate, en el marco de un único procedimiento comunitario.

Directiva 2001/20/CE (LA LEY 5701/2001) del Parlamento Europeo y del Consejo (29) , de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Directiva 2001/82/CE (LA LEY 12735/2001) del Parlamento Europeo y del Consejo (30) , de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios.

Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) del Parlamento Europeo y del Consejo (31) , de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano(5), establece normas armonizadas para la autorización, la supervisión y la farmacovigilancia de los medicamentos para uso humano en la Unión.

Reglamento (CE) núm. 1647/2003 (LA LEY 7399/2003) (32) por el que se modifica el Reglamento (CEE) núm. 2309/93 en lo referente a determinadas normas presupuestarias y financieras aplicables a la Agencia, así como al acceso a los documentos de dicha Agencia.

Directiva 2003/94/CE (LA LEY 10007/2003) de la Comisión (33) , de 8 de octubre de 2003, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano.

Directiva 2004/27/CE (LA LEY 4249/2004) del Parlamento Europeo y del Consejo (34) , de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.

Reglamento (CE) núm. 726/2004 (LA LEY 4250/2004) del Parlamento Europeo y del Consejo (35) , de 31 de marzo de 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.

Directiva 2005/28/CE de la Comisión, de 8 de abril de 2005 (LA LEY 4954/2005) (36) , por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.

Reglamento (CE) núm. 1394/2007 (LA LEY 12222/2007) del Parlamento Europeo y del Consejo (37) , de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) y el Reglamento (CE) núm. 726/2004 (LA LEY 4250/2004)

Reglamento (CE) núm. 765/2008 (LA LEY 10380/2008) del Parlamento Europeo y del Consejo (38) , de 9 de julio de 2008, por el que se establecen los requisitos de acreditación y vigilancia del mercado relativos a la comercialización de los productos.

Directiva 2010/84/UE (LA LEY 27109/2010) del Parlamento Europeo y del Consejo (39) , de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Reglamento (UE) núm. 1235/2010 (LA LEY 27105/2010) del Parlamento Europeo y del Consejo (40) , 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.º 726/2004 (LA LEY 4250/2004), 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.º 1394/2007 (LA LEY 12222/2007) sobre medicamentos de terapia avanzada.

Reglamento de ejecución (UE) núm. 520/2012 (LA LEY 10947/2012) de la Comisión (41) , de 19 de junio de 2012 sobre la realización de las actividades de farmacovigilancia previstas en el Reglamento (CE) núm. 726/2004 (LA LEY 4250/2004) del Parlamento Europeo y del Consejo y en la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) del Parlamento Europeo y del Consejo.

Directiva 2012/26/UE (LA LEY 18024/2012) del Parlamento Europeo y del Consejo (42) , de 25 de octubre de 2012 por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) en lo referente a la farmacovigilancia.

Reglamento (UE) núm. 1027/2012 (LA LEY 19007/2012) del Parlamento Europeo y del Consejo (43) , de 25 de octubre de 2012 por el que se modifica el Reglamento (CE) núm. 726/2004 (LA LEY 4250/2004) en lo referente a la farmacovigilancia.

III. EL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA Y LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD EN EL DERECHO SANITARIO

El algoritmo de causalidad utilizado en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano es el de Karch y Lasagna modificado (44) .

Sin embargo, el hecho de que se conozca que un medicamento pueda producir una reacción adversa, uno o varios síntomas, no implica que en todos los pacientes que tengan ese/os síntoma/s la causa sea el medicamento. Para valorar la relación causa-efecto entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa en cada caso, es decir, en cada notificación de sospecha de reacción adversa, el SEFV-H (Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano) utiliza el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado, que incluye la valoración de 5 criterios que mencionamos a continuación.

- 1)** Secuencia temporal: se evalúa la relación temporal entre la administración del medicamento, la vacuna, y la aparición de la reacción adversa.
- 2)** Conocimiento previo: las reacciones adversas son efectos conocidos que pueden aparecer tras la administración del medicamento o vacuna, como ya se mencionó previamente.
- 3)** Efecto de la retirada: este criterio hace referencia a los efectos observados tras la retirada de la medicación o vacuna. Tiene un apartado específico para las reacciones «mortales» e irreversibles.
- 4)** Efecto de la re-exposición.
- 5)** Causas alternativas: en este criterio se recoge la existencia, si la hubiera, de causas diferentes de la medicación, que puedan justificar el cuadro clínico.

Con la puntuación obtenida se calcula la categoría de probabilidad en el algoritmo de Karch y Lasagna: Improbable (≤ 0), Condicional (1-3), Posible (4-5), Probable (6-7), Definida (≥ 8). En

definitiva, el algoritmo de Karch y Lasagna está representado por un algoritmo diagnóstico no cuantitativo basado en tablas de decisión.

IV. LA APLICACIÓN DEL ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA MODIFICADO EN LA JURISPRUDENCIA ESPAÑOLA

La jurisprudencia no ha venido a utilizar, en ninguna ocasión los algoritmos Naranjo y Kramer, pero sí ha tenido en consideración, en tres resoluciones, el algoritmo de Karch y Lasagna, dos en la jurisdicción contencioso-administrativa y una en la social.

a.- Sentencia del Tribunal Superior de Justicia del Principado de Asturias, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sección 1.ª, Sentencia de 20 Feb. 2017, Rec. 136/2015 (LA LEY 3702/2017) (45) .

La Sala de lo Contencioso-administrativo del TSJA ha dictado la estimación parcial del Recurso Contencioso-administrativo interpuesto por la representación legal de unos padre de Gijón frente a la resolución de 4 de diciembre de 2014 dictada por el consejero de Sanidad del Principado de Asturias por la que se desestimaba la reclamación de indemnización por responsabilidad patrimonial derivada de la actuación sanitaria prestada a su hija de 13 años que, en 2014, falleció de complicaciones derivadas de la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano. En la sentencia, de la que ha sido ponente el magistrado José Ramón Chávez García, se reconoce el derecho a ser indemnizada la parte recurrente por la administración del Principado de Asturias, en cuantía total y conjunta para ambos demandantes de 122.170,58 euros con los intereses legales desde la reclamación administrativa y se hace hincapié en no cuestionar la efectividad de la vacuna sino que en este caso se ha constatado «una deficiente atención sanitaria a la sintomatología derivada de sus complicaciones». La niña presentó un episodio importante de asma tras la primera dosis de la vacuna que, tras su segunda administración, volvió a manifestarse de nuevo con mayor gravedad, habiéndose comprobado que esa fue la causa final de su fallecimiento. Así en la sentencia se relata que «nos encontramos con una paciente cualificada por un padecimiento, y en que la sucesión de hechos acaecidos en el corto espacio de tiempo desde su primera dosis, seguida de reacciones adversas con asistencia hospitalaria, evidencia un error de diagnóstico que podía ser disculpable en una visión aislada de la sintomatología presentada, pero lo que no es aceptable bajo el mínimo estándar sanitario es que ante la falta de explicación racional de tales reacciones alérgicas en paciente menor de edad (pese a que antes de la primera dosis constaba que habían estado caso dos años sin manifestación) es el error de tratamiento puesto que no debía descartarse la incidencia de la dosis sobre la manifestación asmática, lo que aconsejaba la suspensión del tratamiento o aplicación de la segunda dosis». La Sala considera asimismo que «bien porque la administración sanitaria no dispuso instrucciones o protocolo para disponer la suspensión de la aplicación del programa a pacientes con ese perfil» o bien porque los distintos médicos que la atendieron descartaron la sospecha del impacto nocivo de la segunda dosis, «lo cierto es que se dejó a la menor que acudiese a afrontar un riesgo cierto de agravamiento y brote agresivo de crisis asmática con un desenlace fatal».

El Fundamento Jurídico NOVENO de la Sentencia citada dice:

«En particular, la relación de causalidad entre la aplicación de la segunda dosis de vacuna Gardasil, de 23 de agosto de 2012 y la crisis asmática que derivó en fallecimiento, la consideramos probada valorando dos fuentes periciales. De un lado, el informe del Doctor D. Jesús Luis (folios 302 a 318 expte.) que expone lo que se revela ajustado y plenamente congruente con la dinámica del caso, en cuanto considera " que ha existido una relación causal entre la administración de la vacuna y la crisis de asma de esta paciente, debido a los siguientes hechos: 1.-La paciente presentaba un asma leve estable que solo requería el uso muy esporádico de salbutamol. 2.- Nunca había tenido crisis de la gravedad y la duración como las que siguieron a la administración de la vacuna. 3.-La crisis subsiguiente a la segunda dosis presenta los rasgos típicos de una sensibilización previa causada por la primera dosis, como son la reacción más precoz, la respuesta más intensa y progresiva y la mayor gravedad de la misma, incluyendo los

hallazgos de hiperinsuflación en la necropsia". Por otro lado, a idéntica conclusión llega la pericia que juzgamos especialmente relevante y decisiva en cuanto a forjarnos la convicción de la efectiva causalidad, con calor cualificado por su inmediatez al caso, origen oficial y ajenidad respecto de las partes implicadas; se trata del informe de las Dras. Melisa y Sagrario, responsables del Centro de Farmacovigilancia del Principado de Asturias (folios 72 a 84 autos), quienes consideran muy probable tal nexo causal y lo fundamentan conforme al algoritmo de Krach y Lasagna; en este punto, las partes demandadas rechazan la fuerza probatoria de este algoritmo, aunque no cuestionan la forma de aplicación e insisten especialmente en lo extraño y excepcional del caso, olvidando que la causalidad es ajena a la variable de la frecuencia.

Sin embargo, a la hora de cumplir la misión de la justicia en casos como el que nos ocupa, se hace preciso declarar la verosimilitud de lo sucedido y la causalidad probable o cualificada evitando tanto pautas arbitrarias como eludiendo la impunidad de una actuación errada por no alcanzar cotas de certeza absoluta. De ahí que resulta legítimo, al igual que el juez se apoya en las pericias, acudir a las reglas científicas consolidadas, que apoyándose en criterios objetivos, contribuyan a completar los claroscuros de los escenarios litigiosos, como el caso de lo que en farmacología se denominan "algoritmos", esto es, una tabla de preguntas que permite calibrar el grado de imputabilidad de un determinado efecto adverso o inesperado al fármaco analizado. De ahí el innegable peso del resultado del citado algoritmo de Krach y Lasagna, prestigiado en el ámbito clínico, aplicado por instituciones oficiales y apoyado en cinco criterios objetivos (Secuencia temporal, Conocimiento previo, efecto de la retirada; efecto de la re-exposición; causas alternativas), el cual aplicado por la citada experta farmacológica concluye en que existe una "relación de causalidad valorada en 7 (probable, nivel alto). Si tenemos en cuenta que dicho algoritmo se asocia a cinco grados de imputabilidad (no relacionada, condicional, posible, probable y cierta) resulta patente que el calificativo de 'probable' deja poco margen para la duda del impacto real de la vacuna en la reacción adversa aquí analizada, y ello por su plena congruencia con los restantes datos del caso (respuesta agresiva e inmediata a la segunda dosis, crisis asmática gravísima a tan solo doce horas de recibirla, etc.)."»

b.- Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Castilla y León de Valladolid, Sala de lo Contencioso-administrativo, Sentencia 2/2012 de 2 Ene. 2012, Rec. 564/2006 (LA LEY 8655/2012) (46) .

Se estima parcialmente el recurso contencioso-administrativo interpuesto contra la Orden de 22 de junio de 2005 de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, que se anula por su disconformidad con el ordenamiento jurídico, condenándose a la Administración de la Comunidad Autónoma de Castilla y León y a la aseguradora Mapfre Industrial a que solidariamente abonen al menor Anselmo la suma de 350.000 euros, y a favor de los actores la suma de 120.000 euros, sin efectuar especial pronunciamiento en cuanto a costas procesales.

Se interponen recurso contencioso-administrativo contra la Orden de 22 de junio de 2005 de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, desestimatoria de la reclamación por responsabilidad patrimonial presentada en fecha 13 de marzo de 1997 ante la Dirección Provincial del Insalud de Burgos, alegando, en esencia, que su hijo nació el día 1 de diciembre de 1992 tras embarazo y parto normales, presentando al nacer un Apgar totalmente normal (9/10), con desarrollo psicomotor y exploración general a los quince días dentro de los límites normales, transcurriendo su desarrollo durante los primeros quince meses de vida con aparente normalidad —salvo cuadros catarrales y vómitos—; que el día 1 de marzo de 2004 se le inoculó la vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) en el Ambulatorio Martín Cobos de Burgos y, como consecuencia de ello, comenzó a presentar febrícula y afectación del estado general, con irritabilidad y disminución apreciable de actividad motora por lo que en fecha 8 de abril fue remitido por su pediatra al Hospital General Yagüe de Burgos, siendo diagnosticado de encefalitis y tetraparesia espástica, y posteriormente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid de encefalopatía subaguda compatible clínicamente con un síndrome de Leigh probablemente

secundario a una insuficiencia de piruvato deshidrogenasa; que en marzo de 2006 se emitió informe por este hospital haciendo constar la existencia de secuelas muy graves de encefalopatía con tetraparesia espástica con trastorno de deglución, hipertonía axial con distonías ocasionales, hipertonía en flexión de extremidades superiores y en extensión de extremidades inferiores, con discreta hiperreflexia patelar bilateral, llamando la atención la mirada «inteligente» y obedeciendo órdenes, indicando que precisaba tratamiento rehabilitador constante, habiendo sido reconocido en fecha 15 de mayo de 1998 por la Consejería de Sanidad y Bienestar Social con un grado de minusvalía del 92% como consecuencia de tetraparesia por parálisis cerebral forma cuadripléjica sufrida tras inoculación de la vacuna triple vírica a los 15 meses de edad —relación que corroboran los informes que aporta y que admite como probable la Inspección Médica— y de cuyos efectos adversos (conocidos en la literatura respecto de la vacuna del sarampión) no fueron informados en ningún momento; que el incumplimiento del deber de informar por sí solo supone la conculcación de la *lex artis* y un daño que no tienen el deber jurídico de soportar, además de que la vacuna estaba contraindicada al presentar su hijo días antes procesos catarrales y de amigdalitis cursando con fiebre del que no se encontraba totalmente recuperado en la fecha en que se decidió la inoculación de la vacuna, lo que hacía incompatible su administración o, al menos, aconsejaba su posposición; que en cualquier caso la responsabilidad de la Administración se constituye como una responsabilidad objetiva que ha de responder por los daños sufridos en los ciudadanos como consecuencia del funcionamiento normal o anormal de la Administración, no siendo de aplicación al caso el art. 141.1 de la LRJ-PAC (LA LEY 3279/1992) introducido por la Ley 4/1999, pues la reclamación es del año 1997, siendo de aplicación la teoría jurisprudencial del daño desproporcionado o culpa virtual; y que la cuantía de la reclamación, incluida la pensión vitalicia, se fija teniendo en cuenta el principio de restitución integral del daño, el grado de minusvalía reconocido del 92%, que es imposible la total curación de su hijo, quien dependerá de ellos de por vida —no puede hablar ni coger objetos, ni andar (está en silla de ruedas) o comer solo, ni tiene capacidad de entendimiento-sufriendo constantes dolores y asistencia sanitaria-rehabilitadora-ortopédica—.

Por lo que respecta al algoritmo Karch y Lasagna decir que es el Fundamento Jurídico Tercero el que recoge:

«a) Del "Grup Mèdic de Reflexió sobre les Vacunes" emitido en Girona el 27 de noviembre de 2001 para la valoración del estudio diagnóstico etiológico de la encefalitis y tetraplejía que padece XXXXX, en el que tras señalarse que entre la inoculación de la triple vírica el día 1 de marzo de 1994 y la aparición de la encefalitis el 15 de marzo han pasado 15 días, y que según los algoritmos de Karch-Lasagna la reacción es a corto plazo y la relación causa efecto es definida, se dice que "la vacunación triple vírica ha actuado como causal en el proceso desencadenado". Este informe fue objeto de ratificación a presencia judicial mediante exhorto, insistiendo los informantes en que tras su valoración la relación entre la encefalitis y la vacuna es del tipo definida, es decir, el más alto grado de imputabilidad, sin que conociesen circunstancia alguna —la bronquiolitis a los dos meses sin ingreso hospitalario no estuvo en este caso relacionada con la vacuna por más que ello pudiera haber indicado una posposición que normalmente no se hace— que contraindicase su suministro a los quince meses, según calendario vacunal; y que siendo la encefalitis un riesgo conocido y minoritario postvacunal, aún en el año 2001 no se hace referencia a los efectos secundarios tan severos ni en el medicamento ni a los padres.»

c.- Sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Castilla y León de Valladolid, Sala de lo Social, Sentencia de 10 Mar. 2016 (LA LEY 19657/2016), Rec. 2126/2015 (47) .

Desestima el recurso de suplicación y confirma la resolución del Juzgado de lo Social núm. Uno de Valladolid de fecha 9 de junio de 2015 (autos 40/15), sobre contingencias de incapacidad temporal.

V. MECANISMO DE APLICACIÓN NACIONAL

A modo de resumen (48) , sin perjuicio de lo dispuesto en la normativa citada en el presente trabajo, las fichas técnicas de cada medicamento así como sus prospectos deberán contener obligatoriamente las reacciones adversas que puedan dar lugar. En el estado español existen 17 centros autonómicos, gestionados por la propia Administración que colaboran con la con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos (49) . La Agencia Española tiene que evaluar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que se comercializan, considerando las notificaciones de sospecha de RAM (los efectos dañinos y uno intencionados que están relacionados con un medicamento), dicha labora la debe coordinar con la Agencia Europea del Medicamento así como con las Agencias similares a la nacional del resto de los 27 países de la Unión Europea, mediante las PRAC —y sus actas—, Comité europeo para la Gestión de Riesgos en Farmacovigilancia. Los Sistemas Españoles de Farmacovigilancia deben sacar la Tarjeta amarilla o utilizar las notificaciones de la RAM para notificar las reacciones adversas que puedan ocasionar los medicamentos que se comercializan en el territorio nacional. La reunión de varios casos similares, servirá para evaluar posibles nuevos riesgos y tomar las medidas necesarias para mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos. Lo cierto es que cada centro autonómico debe evaluar los casos recibidos y los registrará en FEDRA, la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia. El FEDRA deberá ser revisado constantemente para valorar si existen casos similares de reacciones adversas y valorar la relación causal de un medicamento con la misma. Junto con el análisis de otra información adicional disponible, se discute en el PRAC europeo y se toman, en su caso las medidas reguladoras necesarias, tales como la actualización de los datos del prospecto y de la ficha técnica. En ocasiones se retira si es desfavorable la relación entre beneficios y riesgos. Los casos notificados en España se envían electrónicamente a la base de datos europea, Eudra Vigilance® (www.adrreports.eu/es) y a la base de datos internacional, Vigibase® del UMC-OMS (www.vigiaccess.org).

Para la valoración de las consideraciones del PRAC es importante recordar qué es este comité y cuáles son sus funciones. El PRAC es un comité dependiente de la EMA, creado para seguir la directiva comunitaria sobre farmacovigilancia publicada en 2010 (50) .

La función, composición y actividades del PRAC se pueden consultar en la página web de la EMA (51) , en la mencionada directiva y en algún documento de la EMA resumiendo la directiva europea (52) . En este último documento se recogen muy claramente las funciones del PRAC:

The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) is responsible for assessing all aspects of the risk management of medicines for human use. This includes the detection, assessment, minimisation and communication relating to the risk of adverse reactions, while taking the therapeutic effect of the medicine into account.-

The main responsibility of the PRAC is to prepare recommendations on any questions relating to pharmacovigilance activities related to a medicine for human use and on risk-management systems, including the monitoring of the effectiveness of those risk-management systems.

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) es responsable de la evaluación de todos los aspectos de la gestión del riesgo de los medicamentos de usos humano. Esto incluye la detección, evaluación, minimización y comunicación en relación con el riesgo de las reacciones adversas, teniendo en cuenta el efecto terapéutico de los medicamentos.

La principal responsabilidad del PRAC es preparar recomendaciones sobre cualquier cuestión relativa a las actividades de farmacovigilancia relacionadas con un medicamento para uso humano y sobre los sistemas de gestión del riesgo, incluyendo la monitorización de los sistemas de gestión del riesgo.

Por tanto, las funciones del PRAC (53) se centran en la valoración global de la seguridad (riesgo) de los medicamentos, así como en sopesar éste teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos (54) . Esto es lo que se conoce como evaluación beneficio/riesgo.

Por otro lado, es necesario recordar cómo se trabaja en el Sistema Español de Farmacovigilancia y cuáles son las funciones de los Centro de Farmacovigilancia, de acuerdo con la normativa actual. El Real Decreto de Farmacovigilancia de 2013 (55) define la obligación de las comunidades autónomas de establecer de forma permanente y continuada un programa de notificación espontánea adecuándose a las Buenas Prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia (56) . En este documento, disponible en la página web de la AEMPS, se establecen las funciones de los centros de farmacovigilancia en España. Dos de ellas son:

- Recibir, recoger, evaluar y registrar en la base de datos FEDRA toda notificación de sospecha de reacción adversa comunicada por un profesional sanitario.
- Documentar y validar la información sobre notificaciones de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y su coherencia con los documentos originales accesibles.

Por tanto, es función de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia la evaluación de los casos individuales de reacciones adversas a medicamentos que ocurren en las comunidades autónomas. Los Centros de Farmacovigilancia evalúan y registran en la base de datos nacional FEDRA las notificaciones de reacciones adversas procedentes de profesionales sanitarios y evalúan y validan las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en la comunidad autónoma y enviadas por la industria farmacéutica. En ambos casos, es decir, en los 2 tipos de notificaciones, para el registro o validación de la notificación es indispensable la asignación del algoritmo de causalidad, que clasifica la relación fármaco/reacción adversa como definida, probable, posible o condicional.

El algoritmo de causalidad utilizado en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano es el de Karch y Lasagna modificado (57) .

- (1) KARCH F.E., LASAGNA L. Adverse drug reactions. Journal of the American Medical Association. 1975; 234: 1236-1239
- (2) Algoritmo Karch y Lasagna modificado por NARANJO y Colab. (Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30:239-45).
- (3) NARANJO C.A., BUSTO U.E. «Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos». En: NARANJO C.A., SOUICH, P., BUSTO U.E. (eds) «Métodos en Farmacología Clínica». Organización Panamericana de la Salud. OMS. 1992: 17- 35.
- (4) NARANJO C.A., BUSTO U., SELLERS E.M., SANDOR P., RUIZ I., ROBERTS E.A., JANECEK E. «A method for estimating the probability of adverse drug reactions». Clin Pharmacol Ther 1981, 30:239- 45.
- (5) KRAMER M.S., LEVENTHAL J.M., HUTCHINSON T.A., FEINSTEIN A.R. «An algorithm for the operational assesment of adverse drug reactions». 1. Back- ground, description and instruction for use. JAMA 1979; 242: 623-632.
- (6) KRAMER M.S., HUTCHINSON T.D., FLEGEL K.M., Nai- mark L, et al. «Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. Pediatrics» 1985; 106: 305-3 10.

- (7)** SEIDL L.G., THORNTON G.F., SMITH J.W., CLUFF L.E. «Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. III. Reactions in patients on a general medical service». JOHN HOPKINS MED, J. 1966;119:299-315.
- (8)** <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1990-30938>
- (9)** Citando la Exposición de motivos de la Ley 25/1990 (LA LEY 3397/1990): «En los últimos 25 años casi todos los países desarrollados han promulgado sus leyes del medicamento. Puede hablarse de dos generaciones de leyes del medicamento, una primera, hasta los años sesenta, exige seguridad, pero no reclama demostración de eficacia. Después de 1962, la catástrofe de la Talidomida introduce un cambio fundamental y permite hablar de una segunda generación de leyes que exigen seguridad y eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados. En los Estados Unidos en ese año se aprueban las enmiendas Kefauver-Harris a la Food, Drugs and Cosmetics Act. En 1964 también alteran su legislación Noruega y Suecia. Inglaterra aprueba su ley en 1968. Suiza llega a la Convención Intercantonal en 1971, Alemania promulga su ley en 1976. En 1983 lo hace Austria, Bélgica y Grecia. Japón también ha introducido modificaciones legislativas en varias ocasiones desde 1961. Ahora, quizás, estemos ante una tercera generación de leyes del medicamento: La preocupación se ha desplazado desde los requisitos que ha de cumplir el producto hasta las condiciones para su uso racional».
- (10)** <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-13554>
- (11)** https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-18919
- (12)** <http://www.boe.es/boe/dias/2002/07/20/pdfs/A26876-26882.pdf>
- (13)** <https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>
- (14)** <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065>
- (15)** <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:31981L0851>
- (16)** <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:31981L0852>
- (17)** <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A31987L0022>
- (18)** <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=celex:31990L0220>
- (19)**

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:31990L0385>

(20)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A31990L0677>

(21)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A31992L0074>

(22)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:31993L0039>

(23)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:31993L0040>

(24)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:es:PDF>

(25)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A31993R2309>

(26)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex%3A31995R0541>

(27)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:31998R1146>

(28)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/es/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0018>

(29)

http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/ dir_2001_20_es.pdf

(30)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32001L0082>

(31)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:32001L0083>

(32)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32003R1647>

(33)

http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_es.pdf

(34)

<https://www.boe.es/doue/2004/136/L00034-00057.pdf>

(35)

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:32004R0726>

(36)

<https://www.boe.es/doue/2005/091/L00013-00019.pdf>

(37)

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_es.pdf

(38)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:218:0030:0047:es:PDF>

(39)

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf

(40)

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_es.pdf

(41)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:ES:PDF>

(42)

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2012_26/dir_2012_26_es.pdf

(43)

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2012_1027/reg_2012_1027_es.pdf

(44)

KARCH F.E., LASAGNA L. Adverse drug reactions. Journal of the American Medical Association. 1975; 234: 1236-1239

(45)

LA LEY 3702/2017 (LA LEY 3702/2017)

(46)

LA LEY 8655/2012 (LA LEY 8655/2012)

(47)

LA LEY 19657/2016 (LA LEY 19657/2016)

(48)

MANSO G., HIDALGO A., CARVAJAL A., De ABAJO F.J. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Universidad de Oviedo (ed.) 2010.

(49)

https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf

(50)

Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 (LA LEY 27109/2010) que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE (LA LEY 12734/2001) por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

(51)

Página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18

(52)

European Medicines Agency. New EU pharmacovigilance legislation – Key concepts.

Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/07/WC500129593.pdf

(53)

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Rules of procedure. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/03/WC500139609.pdf

(54)

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). List of signals discussed at the PRAC since September 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c

(55)

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio (LA LEY 12436/2013), por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

(56)

Página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf

(57)

KARCH F.E., LASAGNA L. Adverse drug reactions. Journal of the American Medical Association. 1975; 234: 1236-1239

