

# Tema 5

## Farmacovigilancia

# Farmacovigilancia

1. Necesidad de vigilar la seguridad de los medicamentos
2. Definición de Farmacovigilancia
3. Organización de la Farmacovigilancia en España
4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia
5. Evaluación de la relación de causalidad
6. Actividades y medidas a adoptar

# Farmacovigilancia

## 1. Necesidad de vigilar la seguridad de los medicamentos

La información disponible al comercializar un fármaco viene determinada por las fases de su desarrollo:

- Diseño molecular
- Estudios preclínicos
- Propiedades físico-químicas
- Propiedades farmacodinámicas
- Propiedades farmacocinéticas

# Farmacovigilancia

## 1. Necesidad de vigilar la seguridad de los medicamentos

### Ensayo clínico

Condiciones controladas

Pacientes seleccionados

Exclusión de ciertos grupos (niños, ancianos, embarazadas) y algunas patologías

Nº limitado de pacientes ( $10^2 - 10^3$ )

Duración limitada

Adherencia asegurada

### Práctica clínica diaria

Condiciones incontroladas

Pacientes poco seleccionados

Patologías asociadas, pacientes polimedicados, variaciones alimentarias, del entorno...

Nº mayor de pacientes ( $10^6$ )

Tratamientos crónicos

Adherencia no asegurada

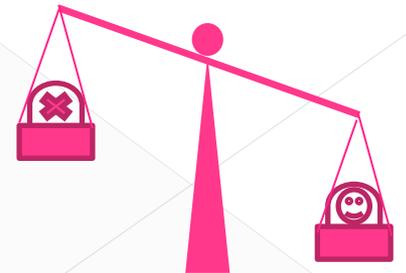
# Farmacovigilancia

## 1. Necesidad de vigilar la seguridad de los medicamentos

Por todo lo referido, se deduce que las reacciones:

de baja incidencia, igual o inferior a 1/1.000 personas tratadas,  
o las que aparecen tras tratamientos prolongados,  
o que ocurren en subgrupos específicos de población

son totalmente **desconocidas** antes de la comercialización de un fármaco y sin embargo, pueden ser lo suficientemente graves como para **desequilibrar su balance beneficio/riesgo**



# Farmacovigilancia

## 1. Necesidad de vigilar la seguridad de los medicamentos

La autorización para la comercialización de un nuevo medicamento **no implica que su relación beneficio/riesgo esté definitivamente establecida** en un sentido favorable, significa solamente que su eficacia está documentada y que los **efectos adversos** detectados hasta ese momento **resultan aceptables**

¿Como se vigila la seguridad de los medicamentos?



Farmacovigilancia

# Farmacovigilancia

## 2. Definición de Farmacovigilancia

Actividad de salud pública que tiene como cometido tratar de prevenir los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados (estudios de Fase IV)

### Objetivos:

- Identificar efectos adversos anteriormente no descritos o desconocido
- Cuantificar el riesgo (causalidad)
- Proponer medidas de salud pública para reducir la incidencia
- Informar a prescriptores, personal sanitario y autoridades sanitarias, así como divulgar la información al público general

# Farmacovigilancia

## 3. Organización de la Farmacovigilancia en España

Dos instituciones básicas:

- I. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH)
  
- II. Sistema Español de Farmacovigilancia
  - II.1. Agencia Española del Medicamento
  - II.2. Centros autonómicos de Farmacovigilancia
  - II.3. Profesionales sanitarios

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

Facilita al profesional la notificación mediante un formulario sencillo

Recogida y validación de dicha información

Registro en una base de datos común (generación de señales)

Confidencialidad garantizada

El profesional sanitario solo debe notificar la sospecha

El sistema más eficaz para reacciones adversas desconocidas y de baja incidencia

**[www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)**

(notificación por profesionales sanitarios y por ciudadanos)

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

Identificación del paciente: nombre, edad, peso

Medicamentos: dosis diaria, vía, fecha comienzo/fin, automedicación, motivo de prescripción, marca

Reacción/es: descripción, fecha comienzo/fin y desenlace (valorar gravedad)

Observaciones: datos de laboratorio, alergias, pruebas radiológicas

Identificación del notificador: nombre, dirección, teléfono y fecha

Casillas adicionales: permiten solicitar más ejemplares e información adicional sobre el caso

\* Todos los datos del paciente/notificador son confidenciales

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

Sospechas de RAM hospitalarias y extrahospitalarias

Se debe priorizar la notificación de:

Sospechas de RAM graves y/o inesperadas  
Medicamentos nuevos (5 años desde su autorización)

Son reacciones adversas graves cualquier RA que:

- a) Ocasione la muerte
- b) Pueda poner en peligro la vida
- c) Exija hospitalización o la prolongue
- d) Ocasione discapacidad o invalidez significativa o persistente
- e) Constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- f) Se considere importante desde el punto de vista médico

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar

¿Qué notificar?

Objetivos

Ventajas e inconvenientes

Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis

Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles

Estudios de cohortes

Programa PEM

Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

Detección de RAM de baja incidencia

Detección de RA nuevas

Identificación de poblaciones de riesgo

Generar hipótesis para realizar estudios epidemiológicos

Desarrollar métodos para evaluar incidencia y significancia

Facilitar información de seguridad

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

Recogida de la información FEDRA  
(validación, evaluación y registro)

**GENERAR una SEÑAL o ALERTA**

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

### VENTAJAS

Método sencillo  
Cubre toda la población  
Cubre todos los medicamentos  
Rápidez en la detección  
Detección RA poco frecuentes  
No interfiere con ámbito de prescripción

### LIMITACIONES

Infranotificaciones = ↓ sensibilidad  
Tasa notificación no constante  
Difícil detección de RA retardadas  
No se puede cuantificar incidencia  
Sesgo de notificación  
Efecto “bola de nieve”

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidos  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Método sistematizado: **Tarjeta amarilla**

Complacencia

Miedo a sufrir denuncias por parte de los pacientes

Culpabilidad por el daño causado

Recoger y publicar datos personales

Ignorancia de la existencia del programa

Miedo a hacer el ridículo por notificar simples sospechas

Letargia

**Obligación de notificar (Real Decreto 711/2002)**

Profesionales sanitarios  
Laboratorios farmacéuticos

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidos  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Monitorización de **fármacos alertantes** de posibles RAM

### 1. Seguimiento de alergias

52394	3112	TRA	Javier Peral Agirregoitia	PTT		
Días 31	37,6años	Cr 1,2	Cl 73-84			
<b>*PENICILINA COMPROBACIÓN: CLINIC 18/2/03 y varios informes posteriores</b>						
<b>X</b>	<b>PRESCRIBEN AMOXI-CLAVULÁNICO. Llamo x teléfono. 29/9/05</b>					
OMEPRAZOL	OMEPRAC	20 CE	PO	19/9/05 30	A02B3	<u>W</u>
ENOXAPARINA SODICA	CLEXA40	40 24	SC	19/9/05 30	B01A2	<u>R/W/W</u>
HIERRO	TARDYFER	160 DE	PO	29/9/05 20	B03A1	
<b>AMOXI+CLAVULANICO</b>	<b>AMOC875</b>	<b>875 DCC</b>	<b>PO</b>	<b>29/9/05 20</b>	<b>J01C4</b>	<b><u>R/W/W</u></b>
TRAMADOL	TRAMAA	100 8	I30	11/10/05 8	N02A1	<u>R/W</u>
DIPIRONA	LASAIN	2 6	I30	11/10/05 8	N02B1C	<u>K/A</u>
GABAPENTINA	NEURO400	400 DCC	PO	17/10/05 2	N03A	<u>R</u>
AMITRIPTILINA	TRYPTC25	25 CC	PO	17/10/05 2	N06A1	<u>W/A</u>

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidos  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Monitorización de **fármacos alertantes** de posibles RAM

### 2. Seguimiento de interacciones de importancia clínica

1235 4182 CIR ltxasne Gabilondo ANGOR  
Días 17 72,5años Ur 25 Cr 0,7 Cl 84-97 K 3,7  
\*Z 13/10/05 orina y otros 11/10= pte. Hemo 13/10= pte  
\*Z 10/10/05 HTA en tto con manidon HTA 240 . Tto IV 5mg/dia. El cambio está bien  
\*Z ACFA tto con sintrom 3/10/05  
\*IN interacción RIFAMPICINA-VORICONAZOL - AVISO: Posible ineficacia del voriconazol por inducción metabólica  
\*AI CIPROFLO-400-12-IV-13/10/05 18/10/05 E coli sens a cipro pero Enterococcus faecalis

VORICONAZOL	VORIC200	200	12	PO	5/10/05	27	J02	<u>W*</u>
RIFAMPICINA	RIFAMP600	600	24	POC	5/10/05	27	J04	<u>W/W</u>
ACETILSALICILICO	AAS100	100	CO	PO	17/10/05	15	B01B	<u>W/W</u>
SIMVASTATINA	SIMVA20	20	N	PO	17/10/0	15	B04	<u>W</u>

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

CMBD: conjunto de datos obtenidos en el momento del alta (datos administrativos, clínicos, demográficos, etc.)

### Utilidades del CMBD en farmacovigilancia:

Detección de reacciones adversas a medicamentos

Incrementar número de notificaciones a FEDRA

Generación de señales

Amplificación de señales y estimación de incidencia

Realización de estudios en Fase IV (de tipo retrospectivo)

Evaluación económica de los ingresos por reacciones adversas a medicamentos

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

## ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Estudios de casos y controles/ Estudios de cohortes



Tema 7

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Programa PEM: *Prescription event monitoring*

Base de datos de prescripciones/pacientes/acontecimientos

Sistema activo de búsqueda de acontecimientos relacionados con la prescripción (cualquier diagnóstico nuevo o razón para acudir a la consulta, deterioro o mejora de una patología, RAM, queja...) de determinados medicamentos

# Farmacovigilancia

## 4. Métodos de estudio en Farmacovigilancia

### 1. Notificación voluntaria

Datos mínimos a cumplimentar  
¿Qué notificar?  
Objetivos  
Ventajas e inconvenientes  
Motivos de infranotificación

### 2. Explotación de datos informatizados hospitalarios

Sistemas unidosis  
Utilización del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) en farmacovigilancia

### 3. Aplicación de métodos observacionales

Estudios de casos y controles  
Estudios de cohortes  
Programa PEM  
Utilización de bases de datos

Deben contener 3 tipos de datos:

Demográficos  
Consumo de medicamentos  
Acontecimientos clínicos

**RECORD LINKAGE:** técnica de conexión de registros

**GPRD (General Practice Research Database):** archivo de historias clínicas de la población atendida por médicos de atención primaria en Gran Bretaña

**BIFAP (España):** Base de Datos para la Investigación Farmaco-epidemiológica En Atención Primaria

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

Determinación causal difícil. Sospecha

Valoración de la fuerza de relación causal “*Fármaco-RAM*”: *ALGORITMOS*

**Criterios de la SEFV para realizar una imputabilidad:**

- I.- Cronología entre el comienzo del tratamiento y reacción adversa
- II.- Criterio bibliográfico (Reacción conocida o no)
- III.- Evolución tras la retirada del fármaco
- IV.- Efecto de la readministración
- V.- Existencia de causas alternativas. Explicación no medicamentosa

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

### I.- Cronología entre el comienzo del tratamiento y reacción adversa

Intervalo entre la administración del medicamento y el efecto indeseable

Compatible: +2

No totalmente compatible: +1

No información: 0

Cronología incompatible: -1

Caso particular de un síndrome de abstinencia: +2

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

### II.- Criterio bibliográfico

Grado de conocimiento en la bibliografía de la relación medicamento-efecto adverso

Conocida en la literatura de referencia: +2

Conocida ocasionalmente: +1

Desconocida: 0

Sin relación con el medicamento: -1

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

### III.- Evolución tras la retirada del fármaco

Evolución del efecto indeseable

Mejora con la retirada: +2

Retirado no mejora: -2

No retirado no mejora la reacción: +1

No retirado mejora la reacción: -2

No hay información: 0

Muerte o efecto irreversible: 0

No retirado pero hay tolerancia al efecto: +1

No retirado mejora con el tratamiento sintomático: +1

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

### IV.- Efecto de la readministración

Positiva: reaparición del efecto :+3

Negativa: el efecto no reaparece: -1

No hay reexposición, no hay información: 0

Muerte o efecto irreversible: 0

Positiva para una especialidad distinta con el mismo principio activo: +1

Positiva para una especialidad distinta con el mismo mecanismo de acción o reactividad cruzada: +1

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

### V.- Existencia de causas alternativas

Si patología u otro medicamento: -3

Verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas: -1

Falta de información: 0

No existe: +1

# Farmacovigilancia

## 5. Evaluación de la relación de causalidad

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

No clasificada falta

Improbable: < 0

Condicional: 1-3

Posible: 4-5

Probable: 6-7

Definida: > 8

# Farmacovigilancia

## 6. Actividades y medidas a adoptar

### A. Actividades

#### A.1. Generar señal de alerta sobre RAM

“Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta”

Mecanismos por los cuales se generan las alertas:

Por acumulación de notificaciones acerca de reacciones adversas a un medicamento

Por aparición de fenómenos nuevos o de carácter grave

# Farmacovigilancia

## 6. Actividades y medidas a adoptar

### A. Actividades

A.2. Investigar dicha señal con estudios específicos  
(cuantificación del RIESGO = CAUSALIDAD)

A.3. Establecer relación factores que aumenten riesgo

A.4. Tomar MEDIDAS reguladoras necesarias

A.5. INFORMAR a los profesionales sanitarios y pacientes

# Farmacovigilancia

## 6. Actividades y medidas a adoptar

### B. Medidas a adoptar

B.1. Modificación de la ficha técnica y el prospecto

B.2. Establecimiento de una vigilancia especial

B.3. Restricciones (dosis, grupos)

B.4. Retirada del medicamento