



Mesa 2. Farmacovigilancia en la práctica clínica

Rendimiento de un programa de intervención en farmacovigilancia en una Unidad de Gestión Clínica

Jaime Torelló Iserte
S. Farmacología Clínica
HHUU. Virgen del Rocío
C. Andaluz de Farmacovigilancia

¡La infranotificación de reacciones adversas a medicamentos como permanente preocupación de los sistemas de farmacovigilancia!

Table 1. Estimates of under-reporting by comparing spontaneous reports with data from intensive GP-based monitoring^a

| Study | Country | Study focus | Type of ADR | No. of ADR reports to SRS | No. of ADRs found by GP monitoring | Under-reporting rate (%) |
|---|---------|---|----------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Heeley et al. ^[17] | UK | PEM data (from 15 newly marketed drugs) | All | 376 | 4211 | 91 |
| | | | Serious | 27 | 51 | 47 |
| Lewis et al. ^[18] | Germany | Paediatric practices monitoring for 3 months | Majority non-serious | 894 per 100 000 patients | 1389 per 100 000 patients | 36 |
| Lacoste-Roussillon et al. ^[19] | France | 200 GPs monitoring ADRs leading to hospital admission | Serious | 328 | 6236 | 95 |
| Alvarez et al. ^[20] | Spain | 106 GPs monitoring for 3 days | All | 1 | 1144 | >99 |
| | | | Serious | 1 | 605 | >99 |
| Martin et al. ^[21] | UK | PEM data (from 10 newly marketed drugs) | All | 275 | 3045 | 91 |
| | | | Serious | 33 | 145 | 77 |
| Moride et al. ^[22] | France | 81 GPs monitoring for 3 days | All | 1 | 24 433 | >99 |
| | | | Serious | 1 | 6123 | >99 |
| Montastruc et al. ^[23] | France | 3 GPs monitoring for 3 months | All | 1 | 2937 | >99 |
| Fletcher ^[24] | UK | Adverse event data from PMS (7 drugs) | All | 202 | 12 093 | 98 |
| Lumley et al. ^[25] | UK | 24 GP practices monitoring for 4 weeks | All | 35 | 576 | 94 |
| | | | Severe | 2 | 10 | 80 |

a Median under-reporting rate for all ADRs: 95% (IQR 91–99%). Median under-reporting rate for serious or severe ADRs: 80% (IQR 77–99%).

ADR = adverse drug reaction; **GP** = general practitioner; **IQR** = interquartile range; **PEM** = prescription event monitoring; **PMS** = postmarketing surveillance; **SRS** = spontaneous reporting system.

Table IV. Estimates of under-reporting by comparing spontaneous reports with expected number of cases extrapolated from reference studies^{a,b}

| Study | Country | Study focus | Type of ADR | No. of ADR reports to SRS | Expected no. of ADRs | Under-reporting rate (%) |
|-----------------------------------|---------|--|-------------|--|---|-------------------------------|
| in't Veld et al. ^[48] | Holland | Drug-induced Stevens-Johnson syndrome | Serious | 13 (0.1 per 10 ⁶ prescriptions) | 1–6 per 10 ⁶ prescriptions | 90–98 ^c |
| | | Drug-induced toxic epidermal necrolysis | Serious | 14 (0.1 per 10 ⁶ prescriptions) | 0.4–1.2 per 10 ⁶ prescriptions | 75–90 ^c |
| Farrington et al. ^[49] | UK | Idiopathic thrombocytopenic purpura with MMR vaccine | Serious | 20 (1 in 130 000 doses) | 1 in 24 000 doses | 82 |
| Begaud et al. ^[50] | France | Study of ACE inhibitor-induced cough in 60 general practices | Non-serious | 3 | 3915 | >99 |
| Torello et al. ^[51] | Spain | Incidence of ADRs reported to SRS vs data from previous cross-sectional survey | Serious | Per million of Andalusian population | Per million of Andalusian population | 97 (average value) |
| | | GI haemorrhage | Serious | 1.07 | 37.4 | 97 |
| | | Anaphylactic shock | Serious | 0.34 | 13.8 | 97.5 |
| | | Bronchospasm | Serious | 0.17 | 30.9 | 99.5 |
| | | Confusion | Serious | 0.68 | 23.6 | 97 |
| | | Hypotension | Serious | 0.80 | 47.1 | 98 |
| | | Liver disorders | Serious | 1.8 | 28.4 | 94 |
| Rawlins ^[52] | UK | Admissions due to NSAID-induced bleeding peptic ulcers in >65-year-olds | Serious | 364 | 2000–2500 per year | 82–85 83.5 (average value) |
| Inman & Adelstein ^[53] | UK | Deaths due to overexposure to bronchodilating aerosols | Serious | 12 | 3500 | >99 |

a Median under-reporting rate: 92% (IQR 85–98%).

b Reference studies include clinical trials and pharmacoepidemiological studies that report the frequency of a specific ADR in a particular population and provide an estimate for the expected number of ADRs occurring in the SRS population.

c The average under-reporting rate for combined analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis was 88.

ADR = adverse drug reaction; **GI** = gastrointestinal; **IQR** = interquartile range; **MMR** = measles-mumps-rubella; **SRS** = spontaneous reporting system.

Tabla 1. Ejemplos de estudios de intervención en los que se evaluó su impacto en términos de aumento del volumen de notificación

| Referencia | Diseño/ámbito | Intervención | Variables | Resultados |
|--|--|--|--|--|
| Figueiras A ² <i>JAMA 2006;</i> 296:1086-93 | Cluster randomized controlled trial SNS Norte de Portugal AP y hospital | Educativa (necesidades identificadas en un estudio previo) (Mar04-Jul04) | Volumen de notificación Indicadores cualitativos Seguimiento: 16 meses | Nº TA [RR]: 10,2(3,8-27,5) Graves [RR]: 6,3 (2,1-19,2) Inesperadas [RR]: 30,2 (4,5-201) Nuevos fármacos [RR]: 8,1 (2,1-30,8) |
| Pedros C ³ et al <i>V Jornadas FV Barcelona (2004)</i> | E. longitudinal prospectivo (HU Valle de Hebrón) | Sesiones formativas 15 Servicios: presentación refuerzo (6m) | Volumen de notificación espontánea (2002-2004) | ↑ NERA del 28% (2002) al 66% (2004) ↑ 73% Servicios ↑ medio/Servicio:7,3 |
| Castel JM ⁴ et al. <i>Drug Safety 2003;26(14): 1049-55</i> | E. longitudinal prospectivo Análisis de series temporales (Cataluña) | a) Distribución Boletín FV + TA b) Inclusión TA en talonarios de recetas | Volumen de notificación (↑ medio mensual) [1983-1995] | a) ↑ 9,4 (1º mes) ↑ 12,3 (2º mes) y ↑ 6,3 (3º mes) b) ↑19,8 |
| Castillo JR ⁵ et al <i>III Jornadas FV Toledo (2002)</i> | E. longitudinal prospectivo (Sistema Sanitario Público de Andalucía) | Administrativa Inclusión TA 1:5 talonarios de recetas | Volumen de notificación Indicadores cualitativos (2001) | 24% total TA [93% MEH] Aportación por provincia: x:49,1(DE:16,5) 38% nuevos notificadores 65% antiguos notificadores <%graves: OR:3,9(2,2-6,9) |
| Centro Andaluz Farmacovigilancia ⁶ <i>Alerta de FV nº36 (2007)</i> | E. longitudinal prospectivo (Sistema Sanitario Público de Andalucía) | Administrativa Inclusión en objetivos CP SAS [AP, AE] ≥ 9TA/10 ⁵ /año ≥ 5TA/10 ⁵ /año | Volumen de notificación (2006 vs 2005) | AP: ↑ 37% ≥5,2TA/10 ⁵ /año AE: ↑ 68% ≥6,8TA/10 ⁵ /año |

¿ Dicho incremento se acompaña de una
mejoría relevante y sostenida en el tiempo,
en cuanto a los indicadores de calidad más
vinculados a los principales objetivos del
programa internacional de farmacovigilancia
de la OMS ?

Programa de intervención en una U. Gestión Clínica

- ❖ Plan de impulso de FV 'proactiva' en distintas UGC de los HHUU Virgen del Rocío desarrollado por el Servicio de Farmacología Clínica (CAFV)
- Iniciativa propia de UCAMI (notificación TA como OVI)
- Indicador de tasa de notificación en Contrato Programa de Atención Especializada del SAS (2006-2008)
- Registro de AA, EM y RAM como requisito para la acreditación de UGC (Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía)

Características asistenciales de la UCAMI

Dotación de Recursos

| | |
|--------------------------|-----|
| Camas de Hospitalización | 121 |
| Consultas externas | 6 |
| Consulta en H.D.I | 1 |

Actividad de Hospitalización

| | 2005 | 2006 |
|-------------------------|--------|--------|
| Ingresos Programados | 527 | 415 |
| Ingresos Urgentes | 2.754 | 3.063 |
| Ingresos por Traslados | 582 | 778 |
| Ingresos Totales | 3.863 | 4.256 |
| Estancias Totales | 30.316 | 32.344 |
| Exitus | 434 | 458 |
| Porcentaje de Ocupación | 87,89% | 91,84% |
| Estancia Media | 7,85 | 7,60 |

Actividad de Consultas

| | 2005 | 2006 |
|-------------------------------|--------|--------|
| Primeras Consultas | 4.042 | 4.151 |
| Consultas Sucesivas | 16.112 | 13.396 |
| Total Consultas | 20.154 | 17.547 |
| Relación sucesivas / primeras | 3,99 | 3,23 |

Hospitalización Domiciliaria

| | 2005 | 2006 |
|-----------------------------|--------|--------|
| Ingresos en la Unidad | 844 | 757 |
| Altas de la Unidad | 859 | 747 |
| Estancias generadas | 15.088 | 12.674 |
| Estancia Media en domicilio | 17,88 | 16,74 |
| Visitas facultativos | 3.957 | 3.507 |
| Visitas enfermería | 7.076 | 4.274 |
| Total visitas domiciliarias | 11.033 | 7.781 |

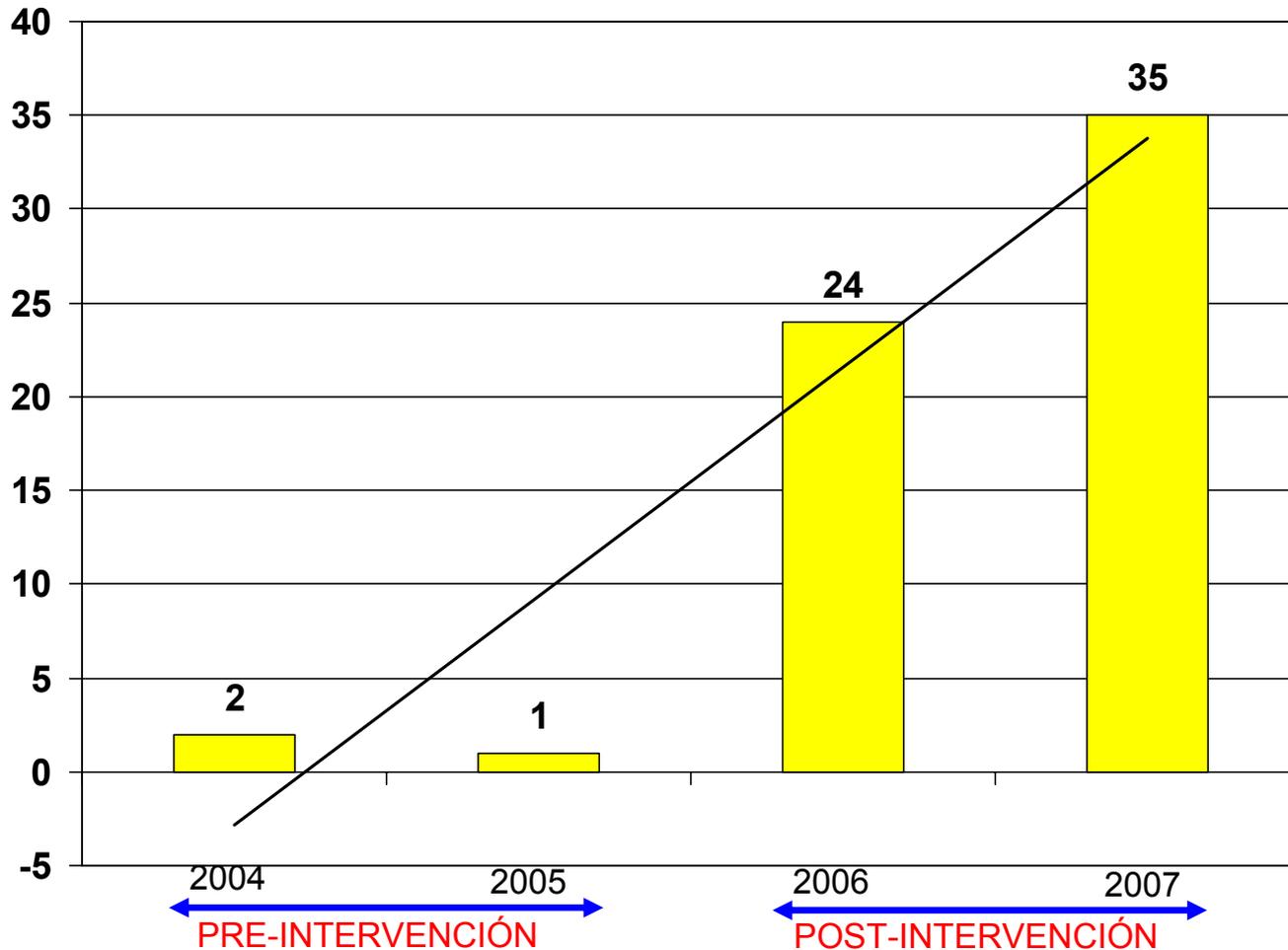
- Continuidad asistencial entre APS y AE
- Patología crónicas (proceso pluripatológico)

Tabla 2. Descripción del programa de farmacovigilancia

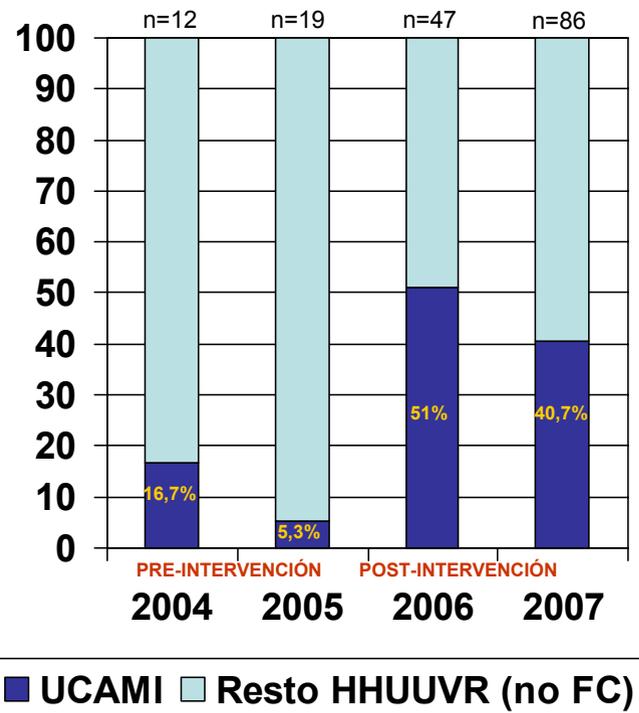
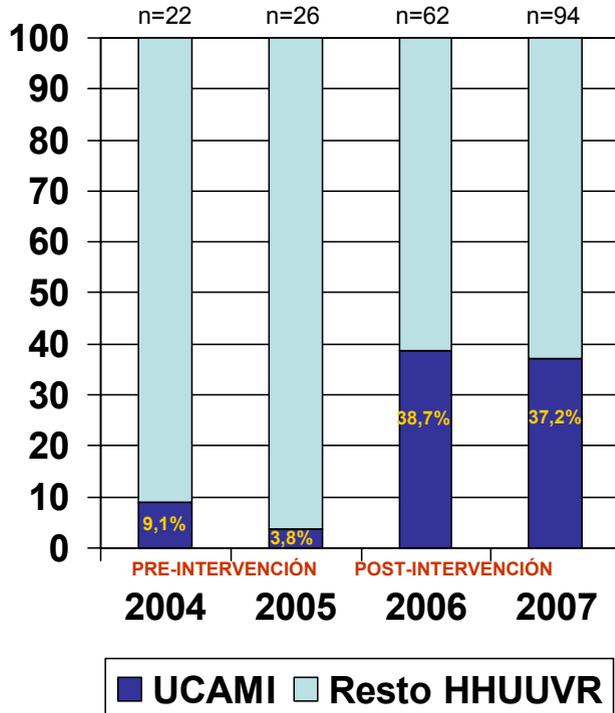
Actividades desarrolladas

- Difusión de un folleto explicativo sobre el programa farmacovigilancia
- Sesiones formativas e informativas
 - Farmacovigilancia (justificación, rendimiento, perspectivas) 15-3-06
 - Análisis y difusión de resultados año 2006 (7-3-07)
 - Sesión de actualización terapéutica (8-2-08)
 - Análisis y difusión de resultados año 2007 (18-4-08)
- Distribución de tarjetas amarillas en los despachos médicos.
- Colocación de carteles (cómo notificar y qué notificar)
- Medidas para facilitar y promover la notificación
 - TA, fax, mail, teléfono
 - visita personal facultativo SFC/CAFV (1-2 días semana/a demanda)
- Información de retorno individualizada de cada notificación (21%, 2006)
- Difusión de todas las Notas Informativas de la AEMyPS mediante correo electrónico: 10 (2006) y 20 (2007)
- Información en cuanto al indicador de farmacovigilancia (nº TA y porcentaje de crecimiento interanual) con periodicidad anual

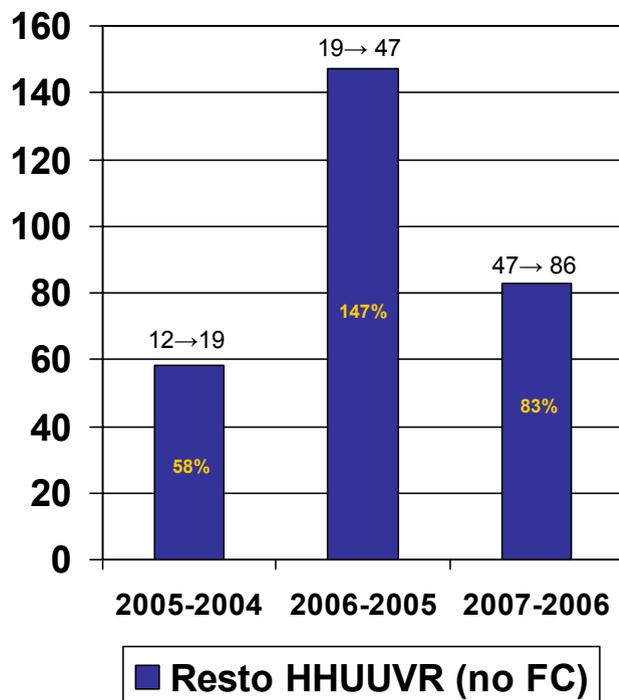
Número RAM notificadas por UCAMI al CAFV



Evolución temporal de la contribución de UCAMI respecto al total de TA notificadas en HHUUVR



Evolución temporal del porcentaje de crecimiento anual de notificaciones de TA en UCAMI y en el resto HHUUVR (excluidas las procedentes de farmacología clínica)



| años | n° TA | (%) |
|-------|---------|---------|
| 05-04 | 2 → 1 | ↓ 50 |
| 06-05 | 1 → 24 | ↑ 2.300 |
| 07-06 | 24 → 35 | ↑ 46 |

Notificaciones UCAMI

Tabla 3. Distribución según edad y sexo

| Criterio | 2006 (n=24) | 2007 (n=34) |
|--------------------|-------------|-------------|
| Edad | (años) | (años) |
| - P_{75} | 79 | 78 |
| - P_{50} | 70 | 77 |
| - P_{25} | 55 | 62 |
| Sexo | | |
| - Masculino | 38% | 35% |
| - Femenino | 62% | 65% |
| Edad y sexo | (años) | (años) |
| Masculino | | |
| - P_{75} | 74 | 78 |
| - P_{50} | 71 | 75 |
| - P_{25} | 48 | 51 |
| Femenino | | |
| - P_{75} | 82 | 79 |
| - P_{50} | 69 | 77 |
| - P_{25} | 56 | 67 |

Tabla 4. Principales características de las RAM notificadas

| Criterio | 2006 (n=24) | 2007 (n=34) |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Graves | 88% | 82% |
| - <i>Causa de ingreso</i> | 46% | 71% |
| - <i>Amenaza vital</i> | 8% | 21% |
| - <i>Mortal</i> | - | 7% |
| Conocimiento previo | | |
| - <i>Poco conocidas</i> | 8% | 9% |
| - <i>Desconocidas</i> | - | 3% |
| Causas alternativas | | |
| - <i>≤ Verosimilitud</i> | 21% | 26% |
| - <i>> Verosimilitud</i> | 4% | - |
| - <i>Falta información</i> | 17% | 6% |

-Exhaustiva información disponible (SIDCA)

-Complejidad diagnóstica (pluripatológico)

Tabla 5. Distribución por órgano de las RAM notificadas

| Órgano | 2006 (n=36) | 2007 (n=68) |
|---------------------|-------------|-------------|
| Cutáneas | 22% | 9% |
| Psiquiátricas | 14% | 3% |
| Sistema Nervioso | 14% | 9% |
| Hematológicas | 11% | 19% |
| Metabolismo | 11% | 3% |
| Digestivo | 8% | 15% |
| Respiratorio | 6% | 9% |
| Musculoesqueléticas | 6% | 1% |
| Hepáticas | 6% | 4% |
| Cardiovasculares | 3% | 11% |
| Otras | - | 17% |

Tabla 6. Distribución por grupo terapéutico de los fármacos sospechosos

| Grupo ATC | 2006 (n=39) | 2007 (n=79) |
|--|-------------|-------------|
| Cardiovascular (C) | 23% | 23% |
| Sistema Nervioso (N) | 15% | 20% |
| Sangre (B) | 15% | 18% |
| Aparato Locomotor (M) | - | 9% |
| Aparato Digestivo (A) | 8% | 9% |
| Antiinfecciosos (J) | 28% | 6% |
| Otros | - | 6% |
| Antineoplásicos e inmunosupresores (L) | 10% | 5% |
| Respiratorio (R) | - | 3% |
| Órganos Sentidos (S) | - | 1% |

Tabla 7. Otras características de interés de las RAM notificadas

| Criterio | 2006 (n=24) | 2007 (n=34) |
|------------------------------|-------------|-------------|
| Interacciones farmacológicas | 29% | 21% |
| Más de un fármaco sospechoso | 42% | 41% |
| Reexposición positiva | 4% | 6% |
| Factores contribuyentes | 13% | 29% |

Ejemplos de notificaciones con especial interés

| Criterio | R. adversa/s-medicamento/s |
|--|--|
| Posible nueva señal | <i>Eritrodermia psoriásica/Empeoramiento de psoriasis</i> por efalizumab (como causa de ingreso) [2] |
| Interacciones por fármacos de uso frecuente (potencialmente prevenibles) | <p>Hiponatremia con clínica neurológica (agitación, confusión) [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuréticos + ISRS - diuréticos + oxcarbazepina - diuréticos + escitalopram <p>Síndrome serotoninérgico [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paroxetina + mirtazapina <p>Hiperpotasemia [2]/taquicardia ventricular [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - espironolactona + IECA + IRA <p>Trastornos hematológicos [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - warfarina/acenocumarol + levofloxacino/moxifloxacino |
| RAM conocidas con reexposición positiva (prevenibles) | <p>Ileo paralítico [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - clozapina + risperidona <p>Edema angioneurótico por enalapril [1]</p> |
| RAM poco conocidas | Flutter auricular paroxístico por zoledrónico i.v. (goserelina, latanoprost) [1] |
| RAM graves conocidas por nuevos medicamentos | <p>E. pulmonar intersticial por erlotinib [1]</p> <p>Derrame pleural por imatinib [1]</p> |

Tabla 8. Notificaciones con factores contribuyentes (2006-2007)

Insuficiencia renal: 8/13 (61%)

- hematoma pared abdominal (enoxaparina)
- hematoma en miembro superior derecho (enoxaparina)
- prolongación INR (acenocumarol, moxifloxacino)
- hiperpotasemia (enalapril, candesartan, espironolactona)
- hiperpotasemia (enalapril, hidroclorotiazida+amilorida)
- fibrilación ventricular e hiperpotasemia (enalapril, espironolactona)
- bradiarritmia, escape nodal, intoxicación digitalica(digoxina, amiodarona)
- síndrome hipersensibilidad general (alopurinol)

Enfermedades digestivas: 3/13 (23%)

- HGI, anemia (acenocumarol) [úlceras pépticas]
- HGI, anemia (warfarina) [angioplasia gastrointestinal]
- HGI, anemia (acenocumarol) [neoplasia estómago/duodeno]

Exacerbación infecciosa de EPOC: 1/13 (8%)

- descompensación respiratoria aguda (triazolam)

Senilidad: 1/13 (8%)

- rotura tendón de Aquiles (levofloxacino)

Tabla 9. Señales generadas desde el CAFV (1990-2007)

| FARMACO | RAM | MED. REGULADORA | AÑO |
|----------------------|----------------------|------------------|-------|
| GAMMAGARD | HEPATITIS INFECCIOSA | RETIRADA | 1994 |
| SUCRALFATO | BEZOAR | MODIFICACIÓN FT | 1996 |
| EBROTIDINA | HEPATOTOXICIDAD GR. | RETIRADA | 1998 |
| <u>DINOPROSTONA</u> | CID | MODIFICACIÓN FT | 2000 |
| <u>CERIVASTATINA</u> | RABDOMIOLISIS | RETIRADA | 2001 |
| ROFECOXIB* | HTA/EHTA | MODIFICACIÓN FT* | 2001 |
| INTERGEL | PERITONITIS QUIMICA | RETIRADA | 2003 |
| BIFOSFONAT. IV | OSTEONECROSIS MAX. | MODIFICACIÓN FT | 2005 |
| ARANESP | NEUROLÓGICAS/PSIQ. | MODIFICACIÓN FT | 2006 |
| <u>MESOTERAPIA</u> | A.APLÁSICA/FALLO HEP | RETIRADA | 2007 |
| <u>EFALIZUMAB</u> | EMP.GRAVE PSORIASIS | EN EVALUACIÓN | 07-08 |
| <u>ENBREL</u> | ↓ TIEMPO EFECTIVIDAD | EN EVALUACIÓN | 07-08 |

En azul cluster generado *total* o *parcialmente* en los HHUUVR

Tabla 10. Proporción de señales del CAFV generadas desde HHUUVR

| período | % respecto al total (1990-2007) | % respecto a cada período |
|-----------|------------------------------------|------------------------------|
| 1990-2005 | 3-5/12 (25%-42%) | 3-5/8 (38%-63%) |
| 2006-2007 | 1-3/12 (8%-25%) | 1-3/4 (25%-75%) |

- Durante los 18 años de funcionamiento del CAFV, se generaron 6-8 señales desde los HHUUVR, lo que supone el 50-67% del total.

Tabla 11. Tasa de señales del CAFV generadas desde HHUUVR

| período | tasa anual de generación de señales |
|-----------|-------------------------------------|
| 1990-2005 | 3-5/16 años 0,19-0,31/año |
| 2006-2007 | 0,5-1,5/año |

- Desde la implantación del programa de farmacovigilancia '*proactiva*' y/o inclusión de indicadores de FV en CP y/o en los procesos de acreditación en las Unidades de Gestión Clínica, la tasa de generación de señales ha aumentado en 1,6-7,9 respecto a la tasa de los 16 años anteriores.

Consideraciones finales

- Promover la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos:
 - *Actividades de tipo educativo*
 - *Medidas administrativas*
 - *Comunicación personal con los clínicos*
- Desarrollar estrategias dirigidas a alcanzar una mayor eficiencia en cuanto a la identificación y gestión de RAM de especial interés clínico-epidemiológico, más que a un aumento indiscriminado del volumen de notificación.
- Potenciar la realización de estudios observacionales a partir de bases de datos sanitarias, a ser posible de forma organizada e integrada en el SEFV, con objeto de optimizar su rendimiento en protección de salud pública.