

## 2.10. Farmacovigilancia

J. M. RODRÍGUEZ

C. AGUIRRE

M. GARCÍA

R. PALOP

### 1 INTRODUCCIÓN

Existen actividades propias de la Farmacia Hospitalaria que han ido adquiriendo progresiva importancia en los últimos veinte años (por ejemplo, la atención farmacéutica proporcionada a pacientes externos), pero resulta curioso que precisamente la Farmacovigilancia, una actividad eminentemente clínica, haya interesado relativamente poco a los practicantes de esta especialidad, que se ha desarrollado en dicho periodo de tiempo clara y definitivamente orientada hacia el paciente.

Cuando a comienzos de la década de los 80 (lo que representa una eternidad, observando el progreso y evolución que han tenido las actividades farmacéuticas desde entonces) inicia su desarrollo el Sistema Español de Farmacovigilancia, no existían muchos motivos para el optimismo en relación con la posible participación de los farmacéuticos en tales actividades: las mismas parecían reservadas a médicos. Sin embargo, la FEFH promueve la participación de los farmacéuticos de hospital mediante la realización de unos talleres

de Farmacovigilancia realizados en 1987 titulados Farmacovigilancia en los hospitales. Estos talleres fueron seguidos del compromiso de la FEFH con la Farmacovigilancia con la firma de dos convenios con el Ministerio de Sanidad y Consumo, el primero de ellos en 1989 y posteriormente un segundo convenio en 1993. Entre tanto, la Farmacovigilancia es una actividad incluida en todas las actividades de la FEFH, que culminan en 1993 con la creación de unas becas para estancias en el Centro Coordinador de Farmacovigilancia y que se mantienen en la actualidad. Es de destacar que, a partir de 1992, la FEFH promueve un curso sobre Farmacovigilancia en cada una de las zonas en la que se organiza aquella, con la participación de los centros autonómicos de Farmacovigilancia, impartiendo un total de ocho cursos. Así como la convocatoria ese mismo año del premio de Farmacovigilancia. La actividad en materia de Farmacovigilancia que los farmacéuticos de hospital han realizado en estos años hasta el año 1998 fue publicada en la revista Farmacia Hospitalaria, vol. 23 n° 3, en la que se describen 2.550 tarjetas amarillas.

Con posterioridad, las regulaciones legales (estatales o autonómicas) que se han venido publicando sobre Farmacovigilancia, o incluso de la farmacia de modo más general, han recogido no solamente el derecho que asiste a cualquier profesional sanitario para notificar reacciones adversas causadas por medicamentos, sino el deber existente de notificarlas. La participación de los farmacéuticos en dichas tareas quedaba, de este modo, totalmente garantizada.

Sin embargo, si se estudian las Memorias anuales de los Centros autonómicos de Farmacovigilancia, inmediatamente salta a la vista que, de forma bastante universal, el grueso de las notificaciones recibidas proviene de la asistencia primaria. El facultativo hospitalario (médico o farmacéutico) tiene menos tendencia a notificar que el de primaria; a la vista de tales datos (y lo que ellos representan), cabe preguntarse si, al menos, sus notificaciones son de mejor calidad (o de mayor interés para el sistema) que las de asistencia primaria.

Porque el potencial notificador debe preguntarse: ¿qué tipo de reacciones adversas busca, sobre todo, la red internacional de la que el sistema español forma parte? La respuesta es clara: aquellas que han desencadenado la muerte del paciente; del mismo modo, aquellas que le han motivado ingreso hospitalario, o que han puesto en peligro su vida; asimismo, aquellas no descritas antes y, finalmente, las producidas por medicamentos de reciente comercialización. El centro de la diana, a la vista de dichas demandas, se encuentra, la mayor parte de las veces en el hospital, pero los clínicos hospitalarios, al parecer, se encuentran demasiado ocupados como para cumplimentar una tarjeta amarilla, actividad que no parece tan complicada en tiempos de la receta electrónica o de la historia clínica informatizada.

Hay que pensar que existe otra explicación, o tal vez un conjunto de circunstancias que han llevado a una aparente desidia por parte de los farmacéuticos hospitalarios en dicho campo. Recientemente, C. Planells(1) abundaba en el mismo planteamiento, denunciando una situación que consideraba incomprensible: señalaba que apenas existen unidades activas en el campo de la Farmacovigilancia en los Servicios de Farmacia españoles; ni tampoco Manuales de Procedimiento al respecto; ni tan siquiera se produce una rotación de residentes por los Centros Autonómicos (parece que habiéndose incrementado en un año el periodo formativo de los FIR, dicha estan-

cia de, al menos, tres meses debiera ser considerada obligatoria). Finalmente, la autora señalaba que en muy pocas Memorias anuales de los Servicios de Farmacia Hospitalaria se menciona el número de notificaciones enviadas.

Abundando en dicha información, puede constatarse analizando la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) que la misma contiene, en los doce años que van desde 1989 al 2001 (octubre), un total de 4.204 notificaciones procedentes explícitamente de Servicios de Farmacia Hospitalaria. Actualmente todas las Comunidades Autónomas han creado sus Centros, algunos de los cuales son muy activos en la comunicación con los profesionales sanitarios, por lo que en modo alguno puede argumentarse desconocimiento para justificar la escasa participación existente. En efecto: los Servicios de Farmacia ¿tan sólo pueden detectar un total de 350 reacciones anuales, casi una por hospital? Conviene en tal sentido tener en cuenta que de acuerdo con un estudio recientemente publicado por Lacoste-Roussillon et al(2), cada facultativo de primaria observa, al menos, 2,6 reacciones adversas graves cada año, siendo lícito preguntarse si se está llevando a cabo alguna actividad que trate de recogerlas donde se producen o registran: el hospital y su entorno.

Adicionalmente, los mismos datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) indican que de las 4.204 notificaciones 721 fueron graves, casi 60 cada año, bastante menos de una sola por hospital, información que contrasta fuertemente con los datos de Lacoste-Roussillon. O acerca de que 93 fueron mortales (menos de 8 anuales). De dichas reacciones, 428 se referían a asociaciones fármaco-reacción adversa que no habían sido descritas antes.

No puede afirmarse que el grado de participación que tiene la farmacia hospitalaria en las actividades de Farmacovigilancia sea, ni tan siquiera, aceptable; sobre todo si se tiene en cuenta el enorme potencial informativo que poseen los Servicios de Farmacia hospitalarios, a través de procesos pasivos de obtención de datos (por ejemplo, la unidosis informatizada on line), o también a través de procedimientos activos de búsqueda (algunos de los cuales se describirán más adelante) o mediante procesos mixtos.

En las siguientes páginas se exponen algunos procedimientos, a través de los cuales es posible de-

teciar sospechas de reacciones adversas, y que además son potencialmente útiles para los servicios de farmacia hospitalaria. Dado que existe un capítulo en esta obra que, específicamente, versa sobre farmacoepidemiología, aquellos procedimientos en los que se utilicen herramientas epidemiológicas se describirán con bastante menos extensión que otros que no las empleen, para evitar reiteraciones.

Sin embargo, cualquiera de ellos, adaptado a las características de cada centro o en función de las actividades que se realicen, permite obtener un rendimiento (en términos de detección de reacciones adversas) que seguramente resultará muy superior (varios cientos de veces superior) al de la pasada década, no simplemente recogiendo un gran número de reacciones sino, asimismo, recopilando datos de gran calidad, donde ya se ha citado antes cuál es el tipo de información que se busca: reacciones graves, desconocidas o por medicamentos de comercialización reciente. En este sentido debe también tenerse en cuenta que la llegada de nuevos conceptos farmacoterapéuticos, como los anticuerpos monoclonales, o la comercialización de moléculas innovadoras en la terapia de enfermedades crónicas coloca, una vez más, a los Servicios de Farmacia en el centro del proceso y sería lamentable que la oportunidad de intervenir activamente se perdiese.

El proceso de recogida de datos funciona y resulta muy rentable en términos de salud: los ejemplos de la retirada del mercado de algunos fármacos (Tabla 1) es un paradigma de que merece la pena colaborar con el sistema de Farmacovigilancia y ser solidario con los pacientes que aún no han recibido el medicamento, di-

ficulando así que puedan sufrir una reacción adversa en el futuro. El establecimiento de sistemas de prevención de reacciones adversas, que quizá resulta el enfoque más positivamente rentable, conviene plantearlo en los Servicios de Farmacia hospitalaria como un corolario de la actividad farmacéutica en general, donde la intervención creciente del farmacéutico en las actividades de farmacoterapia tiene como objetivo su optimización. La misma debe entenderse no únicamente como un intento de participar en la curación del enfermo, sino de una forma más integral, logrando una mayor rentabilidad de la terapia en términos mixtos de eficacia y seguridad.

Pero no cabe hablar de seguridad si no se conoce el perfil de reacciones adversas de los medicamentos, sobre todo de los nuevos, en el medio autóctono; los ejemplos que se aportan en este capítulo (ebrotidina y cerivastatina) muestran la enorme potencialidad que tiene la actividad de Farmacovigilancia, que bastantes veces consiste en tener los ojos abiertos ante señales que se producen continuamente en el hospital.

Del mismo modo, el conocimiento exacto del perfil de seguridad en los pacientes de nuestro medio permite no tener que mirar hacia otros países a la hora de establecer el mismo, partiendo de datos propios, del mismo modo que se emplean los enfoques bayesianos en farmacocinética clínica. Pero, una vez más, dicho planteamiento es impensable con una intervención tan escasa de los farmacéuticos hospitalarios, quienes tienen una importante responsabilidad en dicho campo.

Tabla 1. Algunos riesgos identificados por el SEFV que dieron lugar a la retirada del medicamento.

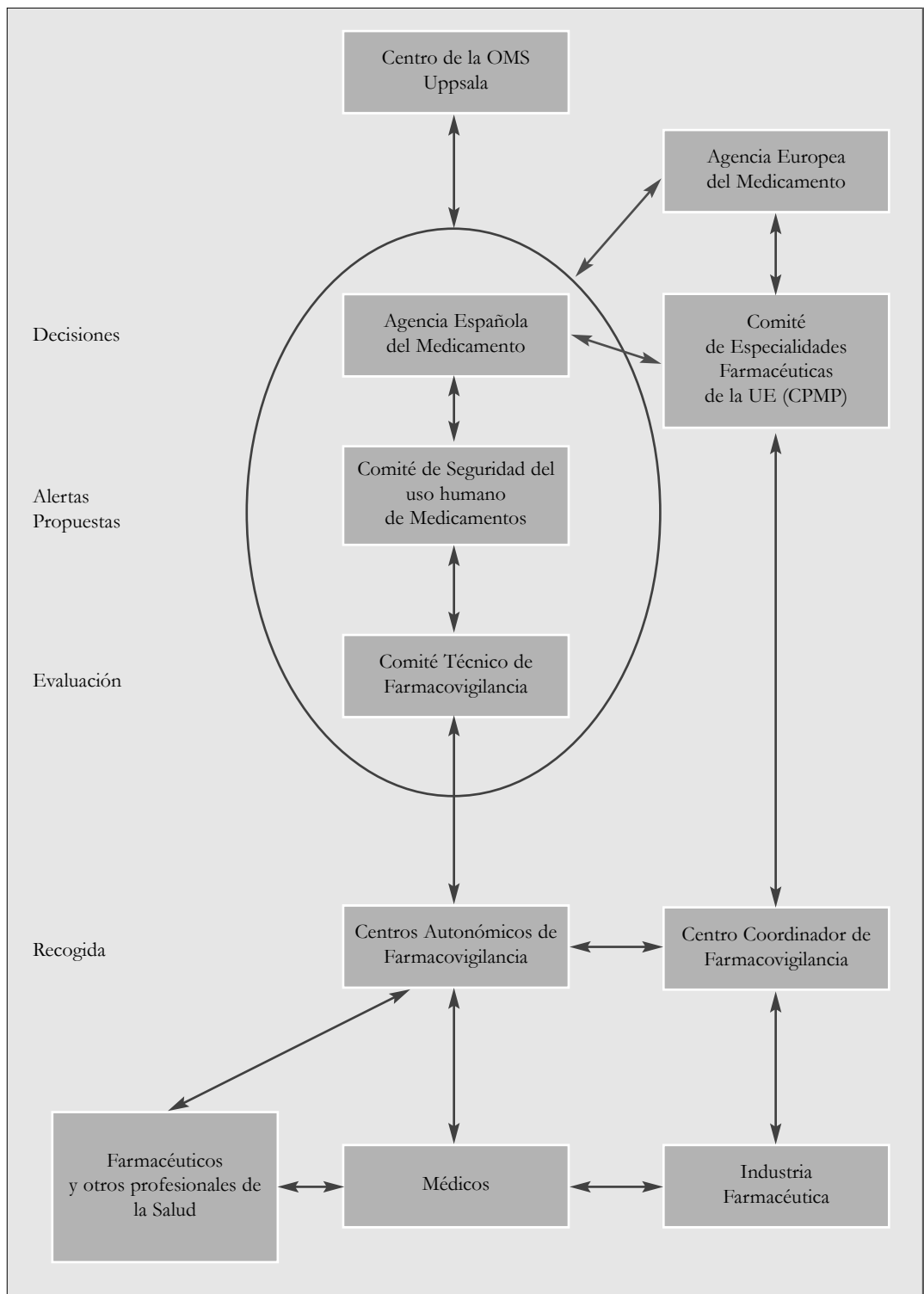
Medicamento	Problema
Bendazaco	Hepatotoxicidad
Cápsulas Dr. Bogas®	Hipertiroidismo
BIOSTAR® crema	Quemaduras locales
Cerivastatina	Rabdomiolisis
Cincofeno	Hepatotoxicidad
Cinepazida	Agranulocitosis
Droxicam	Hepatotoxicidad
Ebrotidina	Hepatotoxicidad
Glafenina	Hipersensibilidad
Gangliósidos	Síndrome Guillain-Barré

## 2 FARMACOVIGILANCIA

### 2.1 Organización de la Farmacovigilancia en España

La Farmacovigilancia en España se articula en torno a dos instituciones básicas, como son el Sistema Español de Farmacovigilancia (que agrupa los esfuerzos de las Comunidades Autónomas y de la Agencia Española del Medicamento en esta materia) y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH), un órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento. Para tener una idea completa acerca del panorama habría que agregar a estos resortes las variadas proyecciones internacionales que la Farmacovigilancia realiza en España, en especial el ámbito europeo (Figura 1).

Figura 1. Organigrama del Sistema Español de Farmacovigilancia.



El Comité de Seguridad de medicamentos de Uso Humano es un órgano colegiado, que asesora a la Agencia Española del Medicamento (AEM) en materia de seguridad de medicamentos. Está formado por 15 vocales: 3 por razón del cargo (Director y Subdirectores Generales de Evaluación y Seguridad de la Agencia Española del Medicamento), 6 nombrados por las administraciones sanitarias de las Comunidades Autónomas y 6 de libre designación. En su seno se evalúan los problemas de seguridad que surgen con los medicamentos comercializados, proponiendo medidas encaminadas a reducir el riesgo detectado. Para cada uno de los temas se designa a un ponente, (experto que puede ser miembro del Comité o ajeno al mismo), quien elabora un informe de evaluación que expone en el seno del Comité para su discusión.

Tal como establece el Estatuto de la AEM, cuando el Comité recomienda que se lleve a cabo una modificación sustancial, revocación o suspensión de la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, es competencia de la Secretaría el informar de oficio al laboratorio farmacéutico interesado sobre su derecho a audiencia ante el Comité. En caso de que el laboratorio farmacéutico desee ejercer este derecho es convocado a la reunión del Comité, en la que debe realizar una exposición oral sobre el asunto objeto de debate.

Los acuerdos que se hayan alcanzado en el seno del Comité, una vez adoptados por la dirección de la Agencia Española del Medicamento, se notifican por escrito a los laboratorios farmacéuticos afectados para su ejecución.

Además de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad, el Comité tiene otras funciones entre las que pueden citarse proponer estudios e investigaciones en materia de Farmacovigilancia, colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia y en la evaluación de estudios post-autorización y prestar asesoramiento técnico a los representantes de la AEM que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la Unión Europea sobre asuntos de Farmacovigilancia.

## 2.2. El Sistema español de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan en España para recoger y elaborar información sobre reacciones adversas a los medicamentos. Se coordina

por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

El SEFV se organiza mediante centros, ubicados en cada una de las 17 Comunidades Autónomas, de cada una de las cuales dependen orgánicamente. Desde los primeros pasos, dados en los años 80, ha sido en 1999 cuando finalmente se ha completado el SEFV. Todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) integran el Comité Técnico de Farmacovigilancia, foro de discusión científica sobre nuevas señales, aspectos metodológicos, etc. La coordinación se realiza a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEM.

Desde 1990 se puso en marcha una base de datos central, denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), con acceso telemático desde cada centro. Permite acumular la información que se notifica, una vez evaluada y codificada. Toda la información es accesible en línea, desde cada Centro de Farmacovigilancia.

Los Laboratorios farmacéuticos, cumpliendo las normativas europeas y españolas sobre Farmacovigilancia, notifican las sospechas de reacción adversa (RAM) que reciben de los profesionales sanitarios, de la literatura científica y de los estudios que se realicen. Si la RAM cumple los requisitos como reacción adversa "grave", se notifica en un plazo máximo de 15 días a la AEM. Su incorporación, aunque tardía, es en la actualidad relevante; así, durante 1998 y 1999, su participación ha superado el 10% del total de notificaciones recibidas en el SEFV, que fueron alrededor de unas 6.000 anuales.

Los CAFV centran su actividad en la interlocución con los profesionales sanitarios de su correspondiente área. Este acercamiento al profesional de la salud es el que justifica el mayor atractivo de este sistema descentralizado.

La actividad principal de los CAFV consiste en proporcionar a los profesionales sanitarios los medios para notificar las sospechas de RAM, y en crear el ambiente científico apropiado para conseguir su colaboración en la identificación de nuevas reacciones adversas. Los centros editan y distribuyen los formularios de notificación, llamados "tarjetas amarillas". Estos formularios, con franqueo en destino, facilitan a los profesionales sanitarios la notificación de sospechas de RAM a medicamentos. Hoy en día, los CAFV también ofrecen (entre otros servicios) números de teléfono, de fax, direcciones de correo electrónico, o páginas en Internet con el fin de facilitar la notificación.

Los Centros publican boletines periódicos, con información sobre Farmacovigilancia, reacciones adversas y divulgan las decisiones reguladoras tomadas por motivos de seguridad. Se trata de una información de retorno, que intenta mejorar día a día el conocimiento y la formación de los profesionales de la salud que manejan los medicamentos. Los Centros también organizan, colaboran y participan en cursos, conferencias, sesiones, etc., sobre Farmacovigilancia que se llevan a cabo en universidades, centros de salud, hospitales, asociaciones científicas y colegios profesionales.

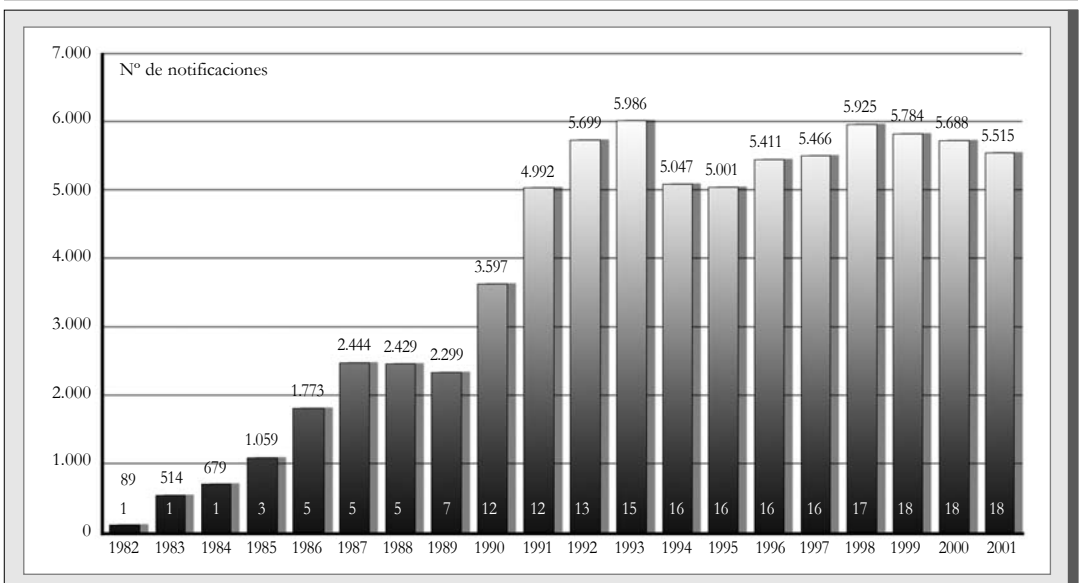
De forma resumida, en este periodo de más de 15 años de actividad del SEFV, hasta septiembre de 2001, se ha recogido un total de 65.122 notificaciones de sospechas de RAM (Figura 2). Contienen información sobre 116.349 sospechas de reacciones adversas, asociadas con un número total de 78.782 fármacos sospechosos. Un 63% de las RAM han sido evaluadas como "leves", un 28% como "moderadas", un 8% se han valorado como "graves" y el 1% restante han sido "mortales". Del número total de notificaciones, un 70% se han notificado por médicos generalistas; un 20% ha sido por médicos de otras especialidades; un 9% por farmacéuticos y el 1% restante se ha notificado por personal de enfermería. En cuanto al nivel asistencial, un 65% han tenido origen extrahospitalario y el restante 35% ha sido intrahospitalario.

Como resultado de las actividades de Farmacovigilancia llevadas a cabo en España, más adelante en el apartado 3.1 se describen los principales problemas de seguridad de medicamentos (aquellos que llevaron a la retirada) en los que la información remitida por los profesionales sanitarios a través del SEFV, mediante la tarjeta amarilla, fue determinante de la alerta.

### 2.3. La integración internacional

España, como miembro de la Unión Europea, debe hacer partícipe a los demás Estados miembros de todos aquellos problemas de seguridad relacionados con medicamentos en los que pueda verse involucrado al menos otro país de la Unión. Existen foros de discusión (el Pharmacovigilance Working Party, constituido por expertos en Farmacovigilancia de todas las agencias reguladoras nacionales), y el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la UE (Committee of Proprietary Medicinal Products, CPMP), al que reporta el primero, y en el que se adoptan las decisiones de alcance comunitario, los procedimientos elaborados para tal finalidad y se viene desarrollando un marco legal cada vez más preciso (la persona interesada puede consultar las referencias citadas en la bibliografía)(3).

Figura 2. Evolución anual del número de notificaciones al SEFV 1982-2001 (octubre). En el interior de cada columna se indica el número de Centros de Farmacovigilancia existentes.



Además, España forma también parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, junto a otros 55 países, y como tal envía periódicamente todas las notificaciones de reacciones adversas detectadas en nuestro país (e incluidas en la base de datos FEDRA) a la base de datos informatizada de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala.

## 2.4. Generación de una alerta.

*Alerta o señal* se define como “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”. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información(4). Las señales de alarma surgen de la acumulación, en número mayor al esperado, de notificaciones espontáneas sobre algún medicamento o problema concreto, y también de la aparición de fenómenos nuevos o graves. Para detectar estas circunstancias, la información contenida en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia es evaluada periódicamente por los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia con el fin de identificar, de forma precoz, posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos (generación de señales de alerta). Dichas señales son discutidas en las reuniones del Comité Técnico de Farmacovigilancia, donde también se debe valorar la pertinencia de proponerlas, como asunto para discusión, en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Cuando un Centro Autonómico de Farmacovigilancia considera que la señal que ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato de todos los Centros Autonómicos y de la Agencia Española del Medicamento (AEM) a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.

A continuación se describen dos casos que resultan ejemplares de cómo la generación de una señal o alerta debido a notificaciones espontáneas al Sistema Español de Farmacovigilancia llevó a la retirada de dos medicamentos: *ebrotidina* y *cervastatina*.

### Ebrotidina

La ebrotidina (Ebrocít®) es un antagonista de los receptores H2, con propiedades antisecretoras (como el resto de antiH2) y citoprotectoras. Fue autorizado para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. La suspensión de su comercialización fue debido a una posible asociación con casos de hepatitis grave.

La sospecha se suscitó a partir de la notificación al Centro de Farmacovigilancia de Andalucía (CFA) de una agrupación temporo espacial (cluster) de 4 casos de hepatitis, posiblemente asociada a ebrotidina, procedentes de un mismo hospital. Al tratarse de una reacción adversa a medicamentos (RAM) grave (ingreso hospitalario) y desconocida, y ante la posibilidad de que fuera producida por un medicamento de reciente comercialización, dicho Centro analizó la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia, observando que a fecha de 4-mayo-98 la proporción de RAM de naturaleza hepática notificadas para ebrotidina era del 83% (15/18 TA) mientras que la proporción de RAM hepáticas para cimetidina, ranitidina y famotidina era del 5%(5).

Estos datos, junto a un análisis descriptivo de los primeros 15 casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia fueron presentados por el CFA al Comité Técnico del SEFV, donde se planteó la potencial trascendencia sanitaria del tema como posible nueva señal.

Desde entonces, la aparición progresiva de más notificaciones fue reforzando la sospecha inicial, bien por parte de las notificaciones espontáneas procedentes de diferentes Centros de Farmacovigilancia de Comunidades Autónomas, así como por los 9 casos recogidos gracias al registro sistemático de RAM hepáticas asociadas a medicamentos que lleva a cabo el Grupo Andaluz para el Estudio de la Hepatotoxicidad.

En 22 casos se dispuso de la suficiente información para poder clasificar el tipo de lesión hepática: hepatocelular (o citolítico) 13 (59%); colestásico 4 (18%) y mixto en 5 (23%). En cuanto a los fármacos sospechosos: ebrotidina 9 (33%); ebrotidina + antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 3 (11%); ebrotidina + AINE + otros fármacos 11 (41%) y ebrotidina + otros fármacos no AINE 4 (15%). La mayoría fueron graves, pues en 21 casos (78%) la RAM motivó ingreso hospitalario y el resto precisó asistencia extrahospitalaria.

Con carácter extraordinario se reunió el Comité Permanente de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (actualmente llamado Comité de Seguridad de

Medicamentos de Uso Humano) para evaluar el problema y el propio laboratorio fabricante, de acuerdo con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, decidieron la suspensión de comercialización de la especialidad Ebrocit®, “debido a las notificaciones al SEFV de sospechas de posibles reacciones adversas de tipo hepático en tratamientos prolongados y administrado conjuntamente con AINE, aunque no se ha demostrado totalmente la imputabilidad del producto en los mismos”.

#### Cerivastatina

La cerivastatina es un hipolipemiante, inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis del colesterol. Fue comercializada para el “tratamiento de la hipercolesterolemia primaria en pacientes que no responden adecuadamente a una dieta apropiada”. La suspensión de la comercialización fue debida a casos de rabdomiolisis, especialmente cuando fue utilizada en asociación con gemfibrozilo.

El Centro de Farmacovigilancia de Andalucía, a raíz de un caso recibido, “revisó las notificaciones existentes en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y detectó (inicialmente) 34 casos de rabdomiolisis asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo”<sup>\*</sup> y lo puso en conocimiento de la Agencia Española del Medicamento, la cual en una nota informativa de Comunicación sobre riesgos de medicamentos señalaba: “Aunque la rabdomiolisis es una reacción adversa bien conocida, que aparece asociada al uso de las estatinas, el número de rabdomiolisis recogidas en España a través de la notificación espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estatinas. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos están actualmente evaluando si esto se debe a un mayor riesgo de rabdomiolisis asociado a cerivastatina”. Además añadía que “la cerivastatina no debe utilizarse en com-

binación con gemfibrozilo, ya que esta asociación aumenta el riesgo de rabdomiolisis”, y que “se deberá tener especial cuidado cuando se administre junto con medicamentos que inhiben la isoenzima 3A4 del citocromo P450” e ir: “aumentando gradualmente la dosis diaria no sobrepasando la dosis máxima diaria (0,4 mg)”<sup>\*\*</sup>.

La Agencia Española del Medicamento (AEM) emitió un segunda Comunicación sobre riesgos de medicamentos afirmando: “en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas formuladas con cerivastatina. Se incluye como contraindicación absoluta la administración concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo”<sup>\*\*\*</sup>.

Finalmente la AEM, a solicitud del laboratorio farmacéutico Bayer, suspendió temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo cerivastatina, señalándose en una nueva nota de comunicación de riesgos<sup>\*\*\*\*</sup>: “el motivo radica en que, a pesar de las precauciones adoptadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países en que se comercializa cerivastatina, se sigue detectando el uso asociado de cerivastatina y gemfibrozilo. La asociación de estos dos principios activos aumenta el riesgo de rabdomiolisis, trastorno cuya gravedad hace que el balance beneficio/riesgo del tratamiento con cerivastatina sea desfavorable”.

En estos dos ejemplos hay que señalar algunas diferencias; cabe destacar que al ser la ebrotidina un medicamento de origen español y no comercializado en otros países, las decisiones se tomaron por la Agencia Española del Medicamento; en cambio, la cerivastatina fue comercializada en la Unión Europea mediante un sistema de registro conocido como “Reconocimiento Mutuo”, en el que un país europeo actúa de país de referencia para el resto. En este caso, el Reino Unido evaluó inicialmente la autorización solicitada, y posteriormente todos los países europeos admitieron las

\* Diario “El Correo”, 24 de agosto de 2001. Página 58.

\*\* Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. 30 de mayo de 2001.

\*\*\* Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. 2 de julio de 2001.

\*\*\*\* Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. 8 de agosto de 2001.



condiciones de autorización. En la fase posautorización, el Reino Unido siguió siendo el país de referencia para evaluar los datos de Farmacovigilancia.

Conclusiones de carácter general:

- 1) La Farmacovigilancia tiene un papel fundamental en la protección de la salud pública.
- 2) El valor de la notificación de series de casos en la generación de nuevas hipótesis (RAM desconocidas).
- 3) La utilidad del sistema de notificación espontánea de RAM (tarjeta amarilla) para identificar posibles nuevas señales (particularmente, en RAM de baja incidencia) y canalizar de forma sistemática toda información disponible, a partir de la cual puedan tomarse eventualmente medidas informativas o reguladoras.
- 4) De especial interés son las notificaciones de RAM graves e inesperadas por fármacos de reciente comercialización.

## 2.5. La evaluación de la relación de causalidad en Farmacovigilancia

El diagnóstico etiológico del origen medicamentoso de una reacción adversa no dispone de pruebas específicas; por ello, en general, suele realizarse por exclusión y no pasa del carácter de sospecha. La única certidumbre a este respecto la da la reexposición del paciente y la reaparición del cuadro (positive rechallenge). Esta información, por diversas razones (fundamentalmente éticas) sólo está disponible en un número limitado de casos.

Con la finalidad de analizar la fuerza de la relación causal entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa, y a la vez conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes algoritmos. Un algoritmo es, en síntesis, un conjunto de preguntas que pretenden "calificar" cada sospecha de relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad. Hay publicados hasta 20 diferentes, si bien esta abundancia, en la práctica, no constituye un problema ya que cada país utiliza uno sólo, que se ha convertido en el algoritmo oficial del sistema y la integración de los datos en la base internacional de Uppsala es posible ya que existe una correspondencia bastante estrecha entre los diversos algoritmos.

Para realizar la imputabilidad (relación de causalidad fármaco-reacción adversa) el SEFV utiliza cinco criterios:

1. Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
2. Criterio bibliográfico (efecto indeseable conocido o no).
3. Evolución tras la retirada del medicamento.
4. Efecto de la readministración.
5. Existencia de causa alternativa, explicación no medicamentosa.

En los Anexos de este capítulo se incluye el algoritmo oficial del SEFV.

## 3 INTEGRACIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA EN LA ACTIVIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

### 3.1 Sistemas de notificación voluntaria de reacciones adversas asociadas a medicamentos en el hospital

De acuerdo con Vallvé(6), puede decirse que existen dos tipos de notificación voluntaria: la comunicación sistematizada y la no sistematizada. Hasta el año 1964 en que por primera vez un estado, Gran Bretaña, introdujo el programa de la "tarjeta amarilla" (que puede considerarse como el primer intento de comunicación sistemática de reacciones adversas asociadas a medicamentos), la única forma de comunicación voluntaria fue la no sistematizada. Históricamente, en general la mayoría de las revistas biomédicas han incluido, e incluyen, en alguno de sus apartados, en forma de cartas al director, notas clínicas u otras, la descripción de efectos indeseables asociados a los medicamentos. Excede el interés de este capítulo el analizar este tipo de comunicación, en forma de publicación, pero sí conviene precisar, entre otras matizaciones, que no es incompatible con su comunicación sistematizada, así como el hecho de que muchas revistas incluso exigen para su publicación que previamente se comunique a los Centros de Farmacovigilancia; también interesa reseñar que éstos, al menos en España, revisan periódicamente los casos comunicados por profesionales españoles en las revistas y extraen de ellas los que no les han sido comunicados, cuando contienen la información mínima para hacerlo.

En general, se considera a la notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios ("tarjeta amarilla") como el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conoci-

dos. La finalidad de estos sistemas es: a) facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes, b) recoger y validar dicha información, y c) registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de “señales”. En todo el proceso se asegura la confidencialidad (del paciente y del notificador).

Las ventajas y limitaciones de la notificación espontánea se muestran en la Tabla 2. Los principales valores de este método son por una parte su sencillez y por otra su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. Su principal desventaja es la infranotificación; así, por ejemplo, en el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% y en algún estudio se ha visto que sólo el 4% de los casos de ingreso hospitalario asociado a medicamentos fue espontáneamente comunicado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente(7). Esta circunstancia hace que, por definición, el número de casos registrados de una asociación medicamento-reacción represente sólo una pequeña parte de lo que existe en la realidad. El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves y a las que involucran a medicamentos nuevos (primeros cinco años desde su autorización), sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. Por otra parte, es importante señalar que al profesional sanitario únicamente se le pide la sospecha de que el medicamento ha podido participar

en la aparición de cualquier cuadro clínico. El centro correspondiente se encargará de evaluar el grado de relación causal, de acuerdo con el algoritmo oficial del Sistema Español de Farmacovigilancia, descrito en el apartado anterior.

Es importante subrayar que, a pesar de todas las limitaciones (señaladas anteriormente) de las que adolece el sistema de “tarjeta amarilla”, su contribución en España ha sido fundamental (y prácticamente única) en todos los riesgos identificados por el SEFV que han dado lugar a la retirada del medicamento. En la Tabla 1 se describen todas ellas, pudiendo afirmarse que la identificación del riesgo y la decisión de retirada se tomó en todos los casos (quizás con la excepción de la cinepazida), sobre la base de la notificación espontánea, mediante tarjeta amarilla, sin que otros métodos de Farmacovigilancia con mayor fuerza de asociación en términos epidemiológicos, como los que se describen en el apartado 4, contribuyeran a la generación de la alerta o a la decisión.

### 3.2. Estudios de monitorización intensiva en hospitales

A lo largo de las diferentes exposiciones de este capítulo se ha puesto de manifiesto el valor elevado de los hospitales como observatorio capaz de recoger datos de Farmacovigilancia de gran trascendencia para el sistema. No es de extrañar, por consiguiente, que desde hace muchos años se hayan venido implantando nu-

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de la notificación espontánea.

Ventajas	Limitaciones
Método sencillo	Infranotificación. La principal consecuencia es la disminución de la sensibilidad
Abarca a toda la población	No permite cuantificar incidencias
Rapidez en la detección	La tasa de notificación no es constante
Abarca a todos los medicamentos desde el comienzo de su comercialización	Difícil detección de reacciones adversas de aparición retardada
No interfiere con los hábitos de prescripción	Sesgo de selección. Medicamentos nuevos
Permite detectar reacciones adversas poco frecuentes	

merosas herramientas destinadas a lograr dicho objetivo, algunas de las cuales han resultado ser enormemente prolíficas en término de cantidad de reacciones adversas graves, o de perfiles comparativos de reacciones adversas entre miembros de un mismo grupo farmacológico, o incluso de reacciones adversas no descritas antes.

Sin embargo, muchas veces se ha cuestionado la rentabilidad de dichas actividades, llevadas a cabo de un modo sistemático, ya que implican la existencia de una red estable de observadores, vinculada a Servicios clínicos que realizan básicamente otras actividades, que podrían considerarse prioritarias. En este sentido, el Hospital con sus pacientes se convertiría en una gigantesca cohorte, cuyo manejo resulta a veces complejo.

El denominado Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) surgió en la década de los 70, recogiendo información sobre diagnósticos al alta y detalles de las historias de 25.000 pacientes consecutivos en hospitales de Massachusetts. Formaron parte del estudio 24 hospitales, que cubrían el 45% de las camas del área de Boston, con casi tres millones de habitantes. Dichos datos permitieron llevar a cabo un número amplio de subanálisis epidemiológicos (casos y controles) para asociar tratamientos con patologías yatrogénicas(8).

Se trató de un planteamiento pionero para la época, pero que tuvo que evolucionar a causa de los elevados costes económicos relacionados con intervenciones directas; fue evolucionando hacia análisis de bases de datos, aunque con las limitaciones tecnológicas de la época.

Mucha de la información que se obtuvo ha pasado a formar parte del acervo de la Farmacovigilancia: sangrado por heparina, potenciado por acetilsalicílico; sedación excesiva por flurazepam en ancianos; fenitoína e hipoalbuminemia; tetraciclinas y aumentos en la urea plasmática; interacciones con anticoagulantes orales; erupción cutánea y metamizol; y finalmente hemorragias gastrointestinales producidas por medicamentos, tema que se encuentra lejos de estar cerrado a pesar del tiempo transcurrido.

Con todo, conviene resaltar que la información generada a partir de dicho estudio supone, debido a su diseño observacional, una fuente de señales con las limitaciones inherentes al mismo.

El análisis de los medicamentos recibidos tres meses antes del ingreso también aportó informaciones útiles (por ejemplo, en relación con el abuso crónico de

analgésicos); un hallazgo colateral consistió en la relación negativa hallada entre el consumo regular de ácido acetilsalicílico y el infarto, que más tarde ha tenido tanta trascendencia. Asimismo se descubrieron datos acerca del efecto negativo del tabaco, del alcohol o del café.

Como se ha mencionado antes, el planteamiento del BCDSP evolucionó hacia el análisis de bases de datos de prescripciones; se estudiaron los datos del Group Health Cooperative (localizado en el área de Seattle, del que formaban parte 280.000 miembros, con acceso libre a medicamentos y hospitales). Se obtuvo información acerca de la relación entre reemplazamiento hormonal y cáncer, o entre fármacos y malformaciones congénitas.

Muchos de los datos citados antes condujeron al diseño de estudios de casos y controles ad hoc (por ejemplo, el que relaciona la toma de estrógenos y la enfermedad vascular, tema que todavía en 2001 sigue vigente).

Un planteamiento similar, pero con ciertas particularidades, partió de hospitales británicos, donde se constituyó el grupo denominado MEMO (Medicines Evaluation Monitoring Group), que se encargó de elaborar una base de datos conteniendo pacientes y fármacos, de tal modo que permitiese la identificación de: pacientes que hayan recibido un determinado medicamento y, de forma subsecuente, aquellos que hayan sufrido una reacción adversa asociada con dicha administración.

La existencia de métodos que recojan las prescripciones y que validen la administración por enfermería, asociada a la actividad de los farmacéuticos de sala al reponer los stocks, permitan que la base de datos recogiese la situación real; sin embargo rápidamente se puso de manifiesto que la información a tratar era relevante tan sólo para aquellos medicamentos prescritos con suficiente frecuencia, siendo preciso crear una red de hospitales con metodología idéntica para garantizar un suficiente número de datos referentes a productos poco prescritos. Así surgió el denominado "sistema Aberdeen-Dundee" que puede ser un modelo igualmente válido que el BCDSP. En este sentido, una vez más se pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo programas coordinados, que abarquen un número suficiente de camas hospitalarias.

El valor de una base de datos está relacionado con la calidad de los datos con los que la misma se alimenta; es fundamental que los informes de los pacientes contengan toda la información relevante y que exista algún

mecanismo para garantizar el control de calidad en el proceso de transcripción de las órdenes, cuando la misma se lleve a cabo, que es lo habitual en la actualidad; son los mismos problemas con los que se encuentra cualquier base de datos en los hospitales españoles y ponerlo de manifiesto fue trascendente para el MEMO.

El sistema Aberden-Dundee se desarrolló, al revés del BCDSP, para validar hipótesis, no para detectar a r reacciones adversas que previamente no se sospecharan, aunque la base de datos existente también ha sido explotada en ocasiones con dicho objetivo. También han podido verificarse informaciones, tan simples y admitidas generalmente, como son que cuanto mayor es el número de medicamentos que recibe un paciente, tanto más probable resulta que desarrolle una reacción adversa; o que las reacciones adversas son una de las causas más frecuentemente productoras de alargamiento de las estancias.

Existe, finalmente, la posibilidad de monitorizar, de un modo continuo, todos los acontecimientos que les suceden a enfermos de una determinada unidad o planta; dicha actividad puede llevarse a cabo de muchos modos, a través de personal de enfermería específicamente entrenado, mediante farmacéuticos de sala, o empleando enfoques mixtos. Del mismo modo, se pueden monitorizar de forma más o menos directa a pacientes atendidos en Servicios de Urgencia, en Radiología, en Nefrología o en cualquier otro área; y el enfoque puede consistir en analizar a todos los atendidos, o solamente a determinados grupos, que tienen en común el recibir algún medicamento o grupo de ellos (por ejemplo, antirretrovirales), o sufrir de alguna patología concreta (diagnósticos alertantes).

Dicha monitorización puede plantearse de diversas formas: visitas diarias del monitor, alertas a través de medios informáticos más o menos automatizados, etc. Lógicamente, cuanto mayor es la necesidad de personal para realizar la tarea, los costes aumentan espectacularmente y el rendimiento global de la actividad se resiente. En consecuencia, los diversos programas que se han implantado en diferentes hospitales han tenido casi siempre un proyecto de investigación detrás (FIS, etc.), sin que los planteamientos hayan intentado el mantenimiento de la actividad en periodos dilatados de tiempo, o integrada dentro de la dinámica puramente asistencial.

### 3.3. Explotación de datos informatizados

#### 3.3.1. Unidosis

Actualmente, gracias a la implantación, más o menos generalizada, del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria, los Servicios de Farmacia disponen de información inmediata y directa sobre el uso de medicamentos en el hospital. Disponer de un programa informático que respalde el sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, donde se transcriban las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, permite seguir la calidad de la farmacoterapia, tener un historial farmacológico del paciente, detección de RAM y otros procesos. La idea consiste en aprovechar el conocimiento que tiene el farmacéutico de la farmacoterapia que reciben los pacientes, desde la infraestructura que proporcionan los sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitaria para la detección de RAM.

Entre los distintos métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia en los hospitales como son: métodos epidemiológicos, vigilancia intensiva y notificación voluntaria, existen métodos indirectos que permiten identificar RAM y de esta forma aumentar los índices de detección y notificación procedente de hospitales.

Cuanto mayor sea la cantidad de información obtenida de la orden médica que se transcriba al programa informático de distribución de medicamentos de dosis unitaria (alergias, diagnóstico, medicación administrada puntualmente al paciente, etc.) mayores serán los métodos que podremos utilizar para la detección de RAM.

Monitorización de fármacos alertantes de posibles efectos adversos

Este método consiste en la identificación de prescripciones alertantes al revisarlas en el proceso de validación y seguimiento del paciente en la dispensación en dosis unitarias. Por "prescripciones alertantes" se entienden aquellas cuya prescripción puede estar motivada secuencialmente por el tratamiento de un efecto adverso en un paciente concreto y entre las que se puede incluir las prescripciones de antídotos de fármacos, de antihistamínicos, la interrupción brusca de tratamientos y reducción de la dosis(1). Gracias al programa informático de distribución de medicamentos en dosis unitarias podemos obtener listados de pacientes a los que se ha prescrito fármacos alertantes (Tabla 3) de efectos adversos, posteriormente, se revisa la orden médica del paciente para ver si el fármaco se ha empleado para tratar

Tabla 3. Fármacos alertantes.

- Adrenalina
- Dantroleno
- Antihistamínicos
- Diazepam IV
- Corticoides IV o tópicos
- Fenitoína IV
- Fitomenadiona
- Naloxona
- Protamina
- Resinas de intercambio iónico
- Loperamida
- Acetilcisteína-antídoto
- Flumazenilo

un efecto adverso. Las sospechas de RAM se comprueban con la historia clínica acudiendo a planta, teniendo en cuenta causas alternativas a la prescripción alertante y a las manifestaciones clínicas del paciente.

#### Monitorización de diagnósticos alertantes

Otra técnica para la detección de RAM consiste en seleccionar, de todos los diagnósticos de pacientes que ingresan a diario por urgencias, aquellos correspondientes a ciertos "diagnósticos alertantes". Estos diagnósticos se definen como aquellos más sospechosos de estar relacionados con una RAM y, por tanto, susceptibles de ser investigados posteriormente. De acuerdo con este criterio de selección de pacientes, se acude a la planta de hospitalización donde se revisa exhaustivamente la historia clínica (enfermedad actual, hoja de enfermería, órdenes de tratamiento, resultados de laboratorio, etc). En caso positivo se comenta con el personal sanitario implicado y se entrevista al paciente, con el objeto de conocer la historia medicamentosa previa al ingreso; este paso es muy importante debido a que, a veces, algunos medicamentos no aparecen recogidos en la historia clínica y otros en cambio figuran de modo incompleto. Por este motivo, un estudio que no sea prospectivo pierde validez debido a los importantes sesgos cometidos a la hora de relacionar medicamentos como responsables de las manifestaciones clínicas que padece el paciente(1). También se recogen pruebas analíticas y pruebas diagnósticas que permitan descartar otras causas alternativas distintas a los medicamentos implicados. En todo

este proceso existen una serie de pasos intermedios, que incluyen documentación del caso y consulta con los clínicos para la confirmación o no de la sospecha. La Tabla 4 recoge un listado de algunos diagnósticos alertantes(7).

#### Monitorización de alergias

En esta fase de implantar sistemas que ayuden a identificar a pacientes con RAM durante la hospitalización, se puede señalar como fuente de detección la monitorización de alergias. Las alergias, anotadas en las órdenes médicas de tratamiento farmacológico, se registran en el sistema informático de unidosis, de tal manera que al introducir el número de historia del paciente siempre aparezca este dato en la pantalla (incluso en posteriores ingresos). Así, diariamente se obtiene un listado en el que se refleja todos los pacientes con alergias junto con la medicación que están recibiendo. Un farmacéutico (o un sistema experto) revisa el listado y envía un informe al médico responsable en caso de detectar alguna probabilidad de reacción alérgica. El inconveniente de este método es que se depende de que el médico anote la alergia en la orden médica de tratamiento farmacológico.

#### Monitorización de interacciones medicamentosas de importancia clínica

Consiste en detectar el mayor número de posibles interacciones medicamentosas existentes en el tratamiento farmacológico de los pacientes, bien a través del

Tabla 4. Relación de algunos diagnósticos alertantes.

- |                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| - Eritema multiforme      | - Melenas                  |
| - Erupción cutánea        | - Rectorragia              |
| - Urticaria               | - Hemorragia digestiva     |
| - Prurito                 | - Hematemesis              |
| - Mialgia                 | - Pancreatitis             |
| - Miopatía                | - Hiponatremia             |
| - Ataxia                  | - Hiper e hipotase-<br>mia |
| - Confusión               | - Hiper e hipoglucemia     |
| - Distonía, disquinesia   | - Edema                    |
| - Temblor                 | - Arritmia                 |
| - Vértigo, mareo          | - Trombocitopenia          |
| - Cefalea                 | - Leucopenia               |
| - Náuseas, vómitos        | - Shock anafiláctico       |
| - Intoxicación digitalica | - Broncoespasmo            |

sistema informatizado de distribución de medicamentos en dosis unitaria o con la ayuda de un programa auxiliar, de tal forma que se pueda detectar aquellas interacciones predeterminadas, teniendo como base datos fiables de la literatura. Es bien conocido que, a medida que aumenta el número de medicamentos que recibe un paciente de forma concomitante, se incrementa el riesgo de sufrir una reacción adversa. Del mismo modo sucede a medida que los pacientes están sujetos a estancias más prolongadas, o cuando la muestra se refiere a personas de edad avanzada. De esta forma parece que la utilización de posibles interacciones entre medicamentos como señal podría resultar un método válido para detectar pacientes susceptibles de sufrir reacciones adversas en el hospital. Algunos ejemplos serían: ácido acetilsalicílico-heparina; los dos principios activos usados concomitantemente aumentan el riesgo de hemorragia. Amiodarona-digoxina y digoxina-furosemida; el uso conjunto potencia la cardiotoxicidad.

Uso de los datos del laboratorio para la detección y prevención de reacciones adversas a medicamentos

El laboratorio de bioquímica es un departamento del hospital que se puede aprovechar para la detección y prevención de RAM. Llevando un control diario automatizado de los tratamientos, a través de la unidosis, cruzándolos con datos proporcionados por el laboratorio (creatinina, potasio, etc.) se pueden identificar prescripciones de dosis excesivas: por ejemplo, de un aminoglucósido en un paciente con función renal deteriorada; o de benzodiazepinas en pacientes de edad avanzada. Puede asimismo ayudar a identificar aquellos pacientes que tengan prescrita una dosis inapropiada, o un medicamento inadecuado en función de sus características fisiopatológicas. Otra aplicación puede ser, por ejemplo, identificar pacientes con niveles elevados de potasio y en tratamiento con IECA, lo que puede dar lugar a hiperpotasemia.

En la sección de farmacocinética del Servicio de Farmacia, el análisis de los pacientes que presenten concentraciones tóxicas de fármacos (digoxina, fenitoína, gentamicina, etc.) puede ayudar a identificar posibles RAM y sobre todo a acometer el desarrollo de medidas preventivas para evitarlas.

Otro sistema de identificar RAM es a través de la solicitud de pruebas diagnósticas para ciertos tipos de efectos adversos, como la solicitud de toxina Clo-

tridium difficile en el servicio de Microbiología, ante la sospecha clínica en pacientes con posible diarrea asociada a antimicrobianos. La información se recibe a partir de los resultados de las solicitudes de realización de la prueba de Clostridium difficile, combinándola con el tratamiento antimicrobiano que recibe el paciente, proporcionado por la unidosis. Si hay una sospecha de RAM se revisa la historia clínica y se lleva un seguimiento del paciente(1).

#### Otros métodos

Detección de tratamientos duplicados. A través de los datos informatizados de unidosis se puede obtener listados de tratamientos de pacientes que tienen dos o más medicamentos de un mismo grupo terapéutico. Ejemplo: paciente asmático que ingresa por urgencias y le prescriben salbutamol sin suspenderle el formoterol que trae de casa; o varios AINE de forma concomitante.

Seguimiento de determinados efectos adversos diana y la revisión de fármacos habitualmente implicados en su producción (por ejemplo, detección de convulsiones en pacientes en tratamiento con imipenem o quinolonas).

### 3.3.2. Utilización del Conjunto Mínimo

#### Básico de Datos (CMBD) en Farmacovigilancia

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) es un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta, que recoge datos administrativos, clínicos, demográficos y proporciona datos sobre el paciente, su entorno, la institución que lo atiende y su proceso asistencial. Las variables de carácter médico (diagnóstico principal, otros diagnósticos, procedimiento quirúrgico y otros procedimientos diagnósticos-terapéuticos) se codifican según la Clasificación Internacional de las Enfermedades-9-Modificación Clínica (CIE-9-MC). Su uso es obligado en el conjunto de los hospitales del sistema público de salud (SNS).

Entre las 22 variables (48 campos) de que consta el CMBD, se encuentran algunas de mayor interés relativo por sus potenciales aplicaciones en Farmacovigilancia. Existe una variable que registra la causa externa que ha provocado el diagnóstico principal o los otros diagnósticos. Siempre se utiliza como clasificación complementaria al diagnóstico principal y a los otros diagnósticos; según el rango de valores E930-E949.9, es

posible conocer el subgrupo terapéutico que ha ocasionado el efecto adverso (a las dosis habituales en terapéutica). Con los datos actuales del Sistema Español de Farmacovigilancia se puede comprobar una infranotificación de RAM graves, como consecuencia de la escasa notificación de origen hospitalario; a la vista de dicha situación cabe utilizar la herramienta CBMD para la detección de dichas reacciones(9).

Las posibles utilidades del CBMD en Farmacovigilancia se describen a continuación:

1. Detección de las reacciones adversas. Identificación de pacientes que tienen un código de diagnóstico CIE-9-MC de efecto adverso a un fármaco. Consiste en seleccionar historias clínicas en las que figuren algunos de los códigos (E995.2, E930.0-E949.9), que son los que corresponden a los efectos adversos producidos por medicamentos cuando se utilizan en dosis terapéuticas; es decir, detección de reacciones adversas a medicamentos a través de los diagnósticos de alta. El CMBD tiene un carácter complementario respecto a la notificación espontánea de reacciones adversas.
2. Pueden contribuir a aumentar el número de notificaciones graves registradas en FEDRA.
3. Generación de señales. El CMBD también permite realizar consultas más sensibles, p. e., identificar una patología con independencia de que conste o no como causa externa una RAM. Si a partir de dicha búsqueda se procede a una revisión sistemática retrospectiva de las historias clínicas, pueden encontrarse asociaciones fármaco-reacción que resulten desconocidas en aquel momento.
4. Amplificación de señales y estimación de incidencia. Cuando se detecta en el SEFV una posible nueva señal, con objeto de poder amplificarla o de efectuar de forma ágil una aproximación sobre la incidencia de la misma puede ser de gran utilidad la identificación de potenciales casos mediante el CMBD, para proceder de forma sistemática a la revisión de las correspondientes historias clínicas. Ej.: a partir de la supervisión de las historias clínicas con diagnóstico de coagulopatía obstétrica en el CMBD se identificaron en 1998 los casos expuestos a dinoprostona; al conocer el número de casos y el consumo de dinoprostona durante dicho periodo, pudo estimarse la incidencia de coagulación intravascular disemina-

da, asociada a dinoprostona, en el Hospital Maternal Virgen del Rocío de Sevilla.

5. Realización de estudios en fase IV. El CMBD se codifica una vez el paciente ha sido dado de alta; por lo tanto, el diseño del estudio tendrá un carácter retrospectivo y limitante, particularmente en cuanto a la exposición a los fármacos preingreso.

Por otra parte, muchos hospitales tienen también informatizados los diagnósticos que motivan el ingreso hospitalario desde que éste se produce; a partir de esta información se han desarrollado distintos programas específicos de Farmacovigilancia: supervisión sistemática de una selección de diagnósticos de ingreso o de patologías raras, como agranulocitosis, síndrome de Lyell, con un diseño caso-población. En este tipo de estudios se consigue obtener una anamnesis farmacológica completa y, por consiguiente, mayor calidad de información, pero son más costosos de llevar a cabo.

6. Evaluación económica de los ingresos hospitalarios por RAM.

Es posible estimar el coste que generan los ingresos por RAM utilizando el CMBD, así como para determinadas RAM (como, por ejemplo, la hemorragia gastrointestinal)(10); dado que se conocen los riesgos relativos de los distintos AINE, pueden hacerse estimaciones sobre la proporción de los ingresos (y costes) potencialmente evitables, en caso de haberse prescrito fármacos alternativos más seguros.

Las RAM que causan ingreso o prolongación de estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas motivada en parte por la baja participación de la mayoría de profesionales de hospital. En este contexto, además de promover la notificación espontánea de RAM graves, tanto desde atención primaria como sobre todo desde el ámbito hospitalario, debería rentabilizarse el CMBD como fuente de información de RAM graves.

#### 4 OTROS MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA

##### 4.1. Estudio de casos y controles

En este tipo de estudios, siguiendo a De Abajo et al.(11), los pacientes son seleccionados según presenten o no una enfermedad determinada. Los casos serán pacientes con la enfermedad y los controles pa-

cientes seleccionados aleatoriamente de la misma población fuente de la que surgen los casos y que no presentan la enfermedad en el momento de su selección. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo (ventana de exposición), previo al inicio de la enfermedad (día índice), para los casos (o un día aleatorio para los controles). La determinación del día índice y de la ventana de exposición es crucial, y debe obedecer a criterios clínicos y epidemiológicos.

La exposición previa a los medicamentos se puede obtener mediante entrevistas al paciente (a través de un cuestionario estructurado) o bien a través de la revisión de su historia clínica. El método de obtención de dicha información deberá ser, en todo, igual en los casos que en los controles, para evitar sesgos de información.

Este diseño es especialmente útil cuando se quiere estudiar reacciones adversas poco frecuentes o que requieren periodos largos de exposición o inducción para producirse, ya que se garantiza la inclusión de un número suficiente de casos sin necesidad de seguir a todos los sujetos de la población fuente de la que derivan, como ocurriría si se eligiera un diseño de tipo cohorte. Otra ventaja de los estudios de casos y controles es que permiten analizar la asociación de la enfermedad con diversos factores simultáneamente.

Su principal dificultad estriba en la selección adecuada del grupo control. Como se ha dicho, los controles deben ser una muestra de la población fuente que da origen a los casos, pero lo difícil, a veces, es trasladar esta idea a un procedimiento operativo de selección. Es interesante comprobar que los estudios de casos y controles se pueden conceptualizar como un estudio de cohorte en el que la experiencia de exposición persona-tiempo de los denominadores de incidencia se ha muestreado, en vez de haberla contabilizado en su totalidad. Si la distribución de la exposición y de los posibles factores de confusión entre los controles es representativa de su distribución en la población fuente (lo cual sólo se puede asegurar si el muestreo es aleatorio), se puede hacer una estimación no sesgada del riesgo relativo de una enfermedad asociada a un medicamento en la población fuente, sin conocer los denominadores de incidencia en dicha población, ya que la fracción de muestreo es la misma entre los expuestos y los no expuestos. Es frecuente utilizar en los estudios de casos y controles una medida de asociación, conocida como razón de ventaja, o más comúnmente por su tér-

mino inglés odds ratio (OR); pero si los controles se han muestreado de forma aleatoria de la población fuente, se demuestra fácilmente que OR y RR coinciden.

$$RR = \frac{I_c}{I_o} = \frac{a/P_1}{c/P_o} = \frac{a/P_1 \cdot f}{c/P_o \cdot f} = \frac{a/P}{c/P} = \frac{a \cdot P}{c \cdot P} = OR$$

Donde a = casos expuestos y c = casos no expuestos; P<sub>1</sub> = Población fuente expuesta; P<sub>o</sub> = Población fuente no expuesta; f = Fracción de muestreo; b = controles expuestos y d = controles no expuestos.

El problema surge cuando no se cuenta con una población fuente identificada, desde la que realizar un muestreo aleatorio. Para estas situaciones se recurre a estrategias subrogadas de selección de controles, asumiendo que el procedimiento es independiente de la exposición; es decir, que la fracción de muestreo es la misma entre los expuestos que entre los no expuestos. La validez del estudio queda depositada, pues, en la validez de dicha asunción, lo cual con frecuencia no es fácilmente demostrable.

Como se deduce de la discusión precedente, los estudios de casos y controles no permiten estimar medidas de frecuencia (incidencia o riesgo absoluto) de forma directa, ya que se desconoce la fracción de muestreo y, por tanto, el denominador.

## 4.2. Estudio de cohortes

Una cohorte es un conjunto de individuos que son participantes de un determinado acontecimiento en un momento dado; en Farmacovigilancia hay que hablar de un conjunto de pacientes, identificados, tratados con medicamentos o no pero seguidos desde el principio con el objetivo de recoger efectos adversos(12).

La población que la forma puede pertenecer a un área geográfica (por ejemplo, la cohorte de Framingham o los pacientes ingresados en un hospital, que provienen de su área de influencia), tener en común una determinada patología (por ejemplo, hemorragia digestiva), o el ser tratados con un determinado medicamento o grupo de ellos (por ejemplo, los tratados con coxib).

En consecuencia, muchos estudios de cohorte se superponen o resultan homologables con aquellas investigaciones epidemiológicas que emplean bases de datos (de prescripción, hospitalarias, etc.). En este sentido, existen cohortes sin intervención (puramente ob-



servacionales) y aquellas que se crean artificialmente (por ejemplo, cuando se lleva a cabo la incitación a la prescripción por parte de los laboratorios farmacéuticos). Incluso puede recurrirse a la selección de ciertos miembros de la cohorte (cuando ésta resulta excesivamente numerosa en términos de cantidad de pacientes) por medio de un sorteo; cuando dicho sorteo incluye a pacientes tratados y no tratados, el método se acerca al ensayo clínico, si bien entonces puede hablarse de dos cohortes: pacientes expuestos y no expuestos.

Las cohortes pueden ser prospectivas, donde los miembros se identifican y posteriormente se les sigue, o históricas (antes llamadas retrospectivas); un seguimiento continuado desde el pasado, que continúa en el futuro, puede caracterizar una cohorte llamada ambispectiva.

La duración del seguimiento debe plantearse en función del problema que define la cohorte, es decir, aquella cuestión de seguridad que se desea aclarar. El tema resulta crucial en el momento del diseño del seguimiento, ya que existen reacciones adversas casi instantáneas (por ejemplo, un shock anafiláctico, la aparición de convulsiones, la aparición de trastornos del ritmo cardíaco o la irritación local causada por la administración parenteral), mientras que otras se desarrollan con rapidez (en días o en horas), como es el caso de la insuficiencia renal aguda o los trastornos hidroelectrolíticos; sin embargo, deben transcurrir meses o años para que se produzca una insuficiencia renal crónica o una osteoporosis; por no hablar de la producción de tumores, que requiere muchos años de seguimiento.

En Farmacovigilancia, por lo general puede intentarse responder mediante estudios de cohortes a cuestiones como: identificación de reacciones adversas, descripción de la forma en que se produjeron y los factores que aparecían asociados, comparación entre la tolerancia de varios medicamentos o evaluación de una posible relación entre la exposición y el efecto adverso.

Las cohortes presentan escaso valor para recoger reacciones adversas nuevas; son más útiles para detectar reacciones sospechadas o temidas a partir de datos previos (por ejemplo, de tarjeta amarilla) o del propio mecanismo de acción farmacológico del producto.

Las cohortes observacionales resultan, por tanto, el mejor método para estimar con precisión el riesgo absoluto de que se produzca una reacción (o, al menos, la tasa por unidad de tiempo). El riesgo relativo podría estimarse posteriormente, a partir de dicha información; la cohorte permite saber si un producto determinado

puede producir una reacción adversa determinada; la frecuencia con la que lo hace o su comparación, en su caso, con un tratamiento de referencia.

Como sucede a menudo en programas de investigación (y un estudio de cohorte debe plantearse como tal), es preciso responder antes de su inicio a cuestiones acerca de la calidad en su diseño, de la pertinencia de los datos que se desea obtener y si en realidad no existe otro modo de contestar a la pregunta que se encuentra en el origen de la investigación.

#### **4.3. Sistemas relacionados con el prescription-event monitoring (PEM)**

El sistema PEM nació en Gran Bretaña, como tantos otros métodos de Farmacovigilancia(8). Es un sistema activo de búsqueda de acontecimientos relacionados con la prescripción, que se basa en el manejo de copias de las prescripciones de determinados medicamentos que se desea monitorizar. Según el esquema empleado, de cada prescripción se obtienen dos copias, una de las cuales se destina a la agencia que monitoriza, mientras que la segunda se une a un documento más complejo, en el que se registran los acontecimientos que ha tenido el paciente, previamente identificado por la primera copia.

Para PEM se debe definir lo que es un acontecimiento (event): cualquier diagnóstico nuevo, o razón para acudir a la consulta, o cualquier deterioro o mejora de una determinada patología, o una reacción adversa, o cualquier otro tipo de queja que el médico considere importante.

En el fondo, se trata de confeccionar una base de datos de prescripciones/pacientes/acontecimientos, diferente a aquellas que explotan simplemente las de prescripciones, en el sentido de que únicamente se fija la atención en determinados productos y se hace de forma prospectiva.

Permite comparaciones entre medicamentos con efectos terapéuticos similares, así como conformar hipótesis generadas a través de otros sistemas de obtención de señales.

#### **4.4. Utilización de bases de datos en Farmacovigilancia**

El término bases de datos resulta confuso, ya que admite diversas acepciones y se emplea en cada contexto en muy diferentes sentidos. A los efectos de su utilización

como método de Farmacovigilancia conviene precisar que se refiere a su uso para la investigación de los efectos adversos de los medicamentos. Para que una base de datos automatizada pueda ser usada en la investigación en Farmacovigilancia es imprescindible que contenga, siguiendo el criterio de García Rodríguez(13), tres tipos de datos: demográficos (fecha de nacimiento, sexo, periodo de seguimiento y estado vital), del consumo de medicamentos (medicamento, dosis, presentación, fechas de comienzo y final) y de acontecimientos clínicos (diagnósticos, consultas a especialistas, ingresos hospitalarios). Con una perspectiva de desarrollo histórico es preciso decir que estos tres tipos de datos han estado, y están, generalmente separados en la mayor parte de los registros informatizados y a su vez contenidos dentro de bases de datos diferentes y no diseñadas para su uso farmacoepidemiológico. Por ello ha sido difícil utilizarlos con fines de Farmacovigilancia. Inicialmente, se desarrollaron técnicas de conexión de registros (record-linkage) para realizar dichos estudios, las cuales se describen a continuación. Posteriormente, en paralelo al desarrollo de la informatización de las consultas médicas y en el registro informatizado de la documentación clínica, se ha producido un cambio sustancial en las técnicas de trabajo farmacoepidemiológico, ya que en el diseño de algunas de estas bases se tuvo en cuenta su utilización para la investigación. De entre las diversas bases de datos existentes en el mundo se ha elegido, como ejemplo para una descripción más detallada, la General Practice Research Database (GPRD) de Gran Bretaña y el proyecto BIFAP, por ser este último de origen y ámbito español.

#### Record-linkage

La aparición de reacciones adversas inesperadas durante la década de los 70 hizo emerger numerosos sistemas de vinculación prescripción-reacción adversa, basados en la integración en una sola historia de todos los acontecimientos que le sucedían a una determinada persona; inicialmente, el record linkage juntaba registros de nacimientos, muertes, admisiones hospitalarias, etc., en una base de datos localizada en Oxford desde 1962. Posteriormente, la misma se amplió a casi 2 millones de personas y se planteó su empleo para, también, poderse aplicar a la detección de

reacciones adversas por medicamentos.

La existencia misma de las bases de datos de pacientes y prescripciones no es una garantía de que

puedan emplearse con el objetivo citado; de aquí que los primeros estudios se llevaran a cabo en países con un elevado nivel de organización en la sanidad, como los países escandinavos (donde apenas se han llevado a cabo últimamente análisis al respecto) o Gran Bretaña; también cumplieran con dicho perfil determinadas organizaciones de seguros médicos pre-pagados, como el Kaiser-Permanent Medical Center de San Francisco, que disponen de farmacias propias; el Group Health Co-operative de Puget Sound (en Seattle, Estados Unidos) también dispone de una base de datos utilizable, y también se han llevado a cabo estudios en la beneficencia pública americana (Medicaid), siempre con un planteamiento similar.

Este último programa es el denominado COMPASSTM (Computerized On-Line Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System), que cruza datos de prescripciones con características del paciente, analíticas y patologías. Permite llevar a cabo estudios de cohorte, análisis de reexposiciones positivas, secuencia temporal de la toma del medicamento (con las lógicas limitaciones de tratarse de un registro de recetas), etc. Permite mantener una cohorte pediátrica (más de 12 millones de niños), otra de ancianos y la valoración del riesgo de malformaciones fetales, por poner algunos ejemplos.

Las limitaciones del planteamiento son las mismas de cualquier estudio que emplee bases de datos: no es una buena herramienta para estudiar reacciones adversas muy raras o por medicamentos poco prescritos; no refleja la influencia de factores como el hábito de fumar, la ocupación o la dieta; existe un retraso (a veces muy marcado) entre la utilización del medicamento y el manejo de los datos; la población que atiende no es representativa, al tratarse en este caso de pacientes pobres aunque otras bases de datos adolecen de sesgos parecidos. Finalmente, es necesario depurar a menudo la base de datos, que contiene errores.

En Gran Bretaña pudo aprovecharse la conexión entre la facturación de recetas y las bases de datos de pacientes; los datos recogidos de los mismos consistían en datos demográficos y las recetas se grababan a partir de calcos. Se introducían asimismo informaciones sobre morbilidad y mortalidad, ingresos hospitalarios o fallecimientos.

Como sucede siempre que se llevan a cabo estas actividades, los cruces informativos entre bases de datos pueden conducir:

- 1) A producir hipótesis sobre reacciones adversas, al detectar efectos insospechados, que proceden de la búsqueda sistemática.
- 2) A validar hipótesis, a través de estudios ad hoc.
- 3) A comprobar la seguridad de ciertos medicamentos.
- 4) A analizar la utilización de los medicamentos (hábitos de prescripción).
- 5) A valorar la eficacia de ciertos medicamentos, o beneficios inesperados de los mismos.

Del mismo modo, para extraer de la actividad todos sus potenciales beneficios, se requiere:

1. Cooperación de los médicos.
2. Confidencialidad.
3. Importante aporte de fondos, para crear y mantener la base de datos.

#### GPRD

La General Practice Research Database (GPRD) es un archivo de historias clínicas de la población atendida por médicos de asistencia primaria en Gran Bretaña, que comenzó a desarrollarse a finales de los años ochenta; inicialmente surgió como aplicación informática desarrollada por una empresa privada, y desde octubre de 1999 está gestionada por la Medicines Control Agency, equivalente británico de la Agencia Española del Medicamento. Actualmente, introducen datos en la GPRD alrededor de 1.500 médicos generalistas, pertenecientes a unos 400 equipos de primaria, que cubren una población de más de tres millones de personas. El médico informatiza la mayor parte de la información clínica de sus pacientes, la cual en un sistema clásico es habitualmente guardada en papel, incluyendo datos demográficos, diagnósticos realizados por el médico de primaria y especialistas, diagnósticos derivados de hospitalizaciones y datos detallados de los tratamientos prescritos. La información introducida es siempre de carácter anónimo. Utilizando esta base de datos se han realizado, entre otros, estudios de Farmacovigilancia como son la estimación del riesgo de afectación hepática relacionada con amoxicilina (0,3 por 10.000 prescripciones) y amoxicilina-ácido clavulánico (1,7 por 10.000 prescripciones)(11). Otro estudio estimó el riesgo de hemorragia digestiva asociada a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), riesgo que por sí sólo se consideró bajo (1 por cada 8.000 prescripciones) pero que aumentaba

de forma importante si a la vez se consumía algún AINE(14). Por otra parte, la GPRD también ha servido para realizar estudios de efectividad. Así, por ejemplo, en un estudio comparativo de ranitidina, cimetidina y omeprazol en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con un episodio previo de hemorragia digestiva alta (HDA) por ulcus, se pudo comprobar que el omeprazol era la alternativa más efectiva en la reducción de recurrencias de HDA.

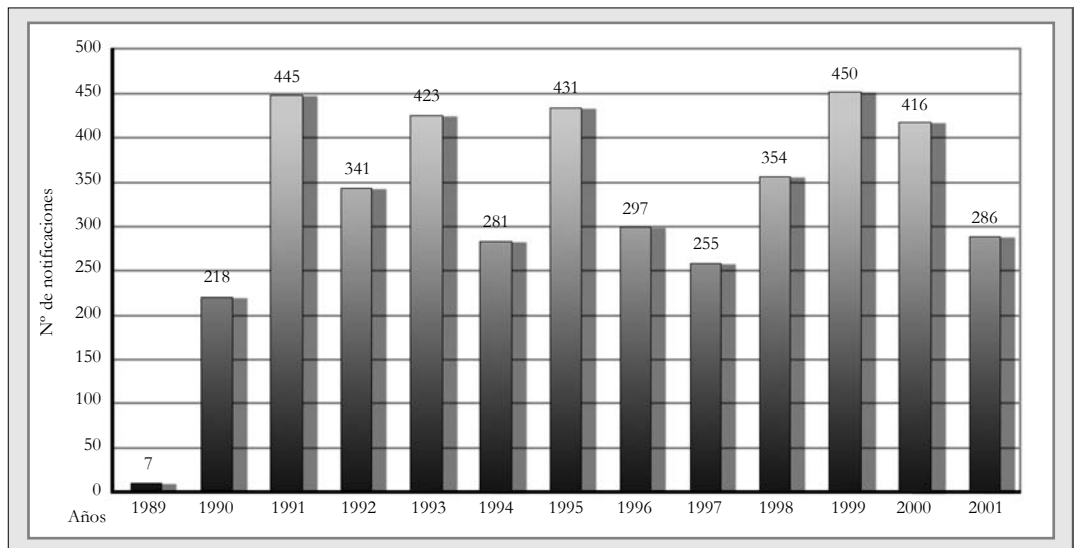
#### BIFAP

El proyecto BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) pretende crear una base de datos similar a la descrita anteriormente, pero en el ámbito de la asistencia primaria española. Es promovido conjuntamente por la Agencia Española del Medicamento ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)) y el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE) y cuenta con el apoyo de dos de las sociedades españolas de atención primaria, SEMFYC y SEMERGEN, con las que se ha firmado un convenio de colaboración y que están representadas en el Comité Científico. Un aspecto importante es la total garantía de confidencialidad, para lo cual se aplica un procedimiento disociativo que rompe el vínculo entre los datos de identificación personal y los datos clínicos relativos a la salud. El proyecto está abierto a cualquier médico de primaria que puede participar, de forma personal, individual y voluntariamente. Existe un formulario de petición de información en la página web ([www.bifap.org](http://www.bifap.org)).

#### 5 ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA A LA FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA (1989-2001 hasta octubre)

En el periodo desde 1989 al 2001 (octubre), la contribución de los Servicios de Farmacia al SEFV fue de un total de 4.204 notificaciones de sospechas de RAM, Figura 3, sobre el total de 65.122 notificaciones registradas en FEDRA (6,45%). De ellas, 1.535 (37%) fueron evaluadas como "leves", 1.855 (44%) como "moderadas", 721 (17%) como "graves" y 93 (2%) como "mortales". En cuanto al grado de conocimiento en la literatura de la asociación medicamento-reacción, 3.479 (83%) fueron conocidas, de 293 (7%) existían referencias de casos, 428 (10%) eran desconocidas en el momento de la notificación y en 4 la información farmacológica estaba en contra de dicha asociación.

Figura 3. Evolución del número de notificaciones de los Servicios de Farmacia Hospitalaria al SEFV. Periodo 1989-2001 (octubre).



En cuanto a la procedencia de las notificaciones por Comunidades Autónomas destaca el dato que el 62% del total fue notificado por tres Comunidades: Andalucía, Cataluña y Comunidad Autónoma Vasca.

El Servicio de Farmacia es muchas veces el inductor de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y en estas ocasiones su papel no está reflejado, puesto que no se puede introducir en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) dos notificadores para una misma notificación. Debería existir un registro en los Servicios de Farmacia para poder contabilizar estas aportaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Planells C. Presentación. El farmacéutico hospitalario 2001; n° 123.
2. Lacoste-Roussillon C, Pouyane P, Haramburu F, et al. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:458-62.
3. Grupo IFAS. Nuevas perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Jarpyo. Madrid, 1998.
4. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2000.
5. Anónimo. Retirada de la ebrotidina por su posible asociación a casos de hepatitis grave. *Alerta de Farmacovigilancia* 1998; 18:1-4.
6. Vallé C. Seguridad y medicamentos-reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la Farmacovigilancia. JR Prous, S.A. Barcelona, 1987.
7. Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, et al. Monitorización en un servicio de urgencias de reacciones adversas causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin* 1998; 111:92-98.
8. Inman WHW. Monitoring for drug safety, MTD Press Limited, Lancaster, England, 1996.
9. Torelló J. Papel del CMBDH en Farmacovigilancia. Ventajas y limitaciones de una herramienta infrautilizada. *Arch Fac Med Zaragoza* 2001; 41 (supl. I): 24-28
10. García M, Martínez MJ, Ibarra O, et al. Coste de la hemorragia digestiva alta en pacientes ingresados. Libro de resúmenes, V Jornadas de gestión y evaluación de costes sanitarios, Bilbao 8-10 noviembre de 2000; 52.
11. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. En: El ensayo clínico en España (García AG y Gandía L eds). Farmaindustria, Madrid, 2001, pp. 191-216.
12. Bégaud B, Chaslerie A, Fourrier A, et al. Etu-

- des de cohortes en pharmacovigilance, 2<sup>a</sup> ed. ARME- Pharmacovigilance editions. Bordeaux, 1995.
13. Elguero J, Pérez Gutthann S. Bases de datos en farmacología y terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 18). Ediciones Doyma, Barcelona, 1996.
14. De Abajo FJ, Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319 (7217):1106-9.

## ANEXO 1

## Facsímil de la tarjeta amarilla.

**CONFIDENCIAL / IZKUTUKOA**  
**NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO**  
**SENDAGAI BATEN ERANTZUN EZBEHARREZKOAREN SUSMOA**

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).

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

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

1. Mesedez, merkatuan oraintu sartuak diren sendagai eta beste farmako batzuren aurreko erantzun ezbeharrezko guztien berri eman (txertoak, gai estomatologiko edo kirurgikoak, DIU, josketak, ukipen lenteak eta isurkiak ere sendagatzat hartu behar dira).

2. Idatz ezazu lehen lehorrak zuk erantzunaren eragile izatearen susmagarrien deritzozun farmakoaren izena. Jar ezazu ikurtxo bat sendagairik susmagarrienen izenen ondoan, bat baino gehiago dela uste izanez gero.

3. Eman itzazu arteragoko hiru hilabeteetan hartutako farmako guztien izenak, automedikatzu hartutakoak ere bai, jaio aurretiko malformazioetarako, eman itzazu haurdun izaneko denbora osoan hartutako farmakoaren izenak.

4. Eskatzen dizugun informazioaren atalen bat ez ezagutzeagatik, ez berri emateari utzi.

Por favor, cortar por la línea de puntos / Mesedez, puntuzko lerrotik ebaki.

**NOMBRE DEL PACIENTE / GAIXOAREN IZENA**      **SEXO/SEXUA**      **EDAD/ADINA**      **PESO/PSUA (Kg.)**

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados.)      (Erantzunen bat errepikatu dien jakiteko, jar itzazu ospitaleratutako gaixoen historia zenbakia.)

MEDICAMENTO (S) / SENDAGAI (K) * <small>(Indique el nombre comercial) (Jar ezazu merkatal izena)</small>	Dosis diaria y vía de adminis. Eguneroko dosia eta hurbidea	Fechas / Datak		Motivo de la prescripción Preskripzioaren zergatia
		Comienzo Hasi	Final Amaitu	
<small>(Véase nota 2) (Ikus bedi 2. Oharra)</small>				

\*Para las vacunas, indique número de lote / Txertoetan, jar ezazu lote zenbakia.

REACCIONES / ERANTZUNAK	Fechas / Datak		Desenlace / Buktsera mota (P, B, mortal, secuelas, etc.) (Adib. heriotza, osatuta, ondorioak, etab.)
	Comienzo Hasi	Final Amaitu	

OBSERVACIONES ADICIONALES / OHAR ERANSGARRIAK

PERSONA QUE NOTIFICA / BERRIEMALEA    Médico/Medikua     Farmacéutico/Farmazialaria     A.T.S./O.T.L.

Nombre / Izena: .....

Dirección / Helbidea: .....

Población / Udalerria: .....

Teléfono / Telefonoa: .....      Fecha / Data: .....      Firma / Izenpea: .....

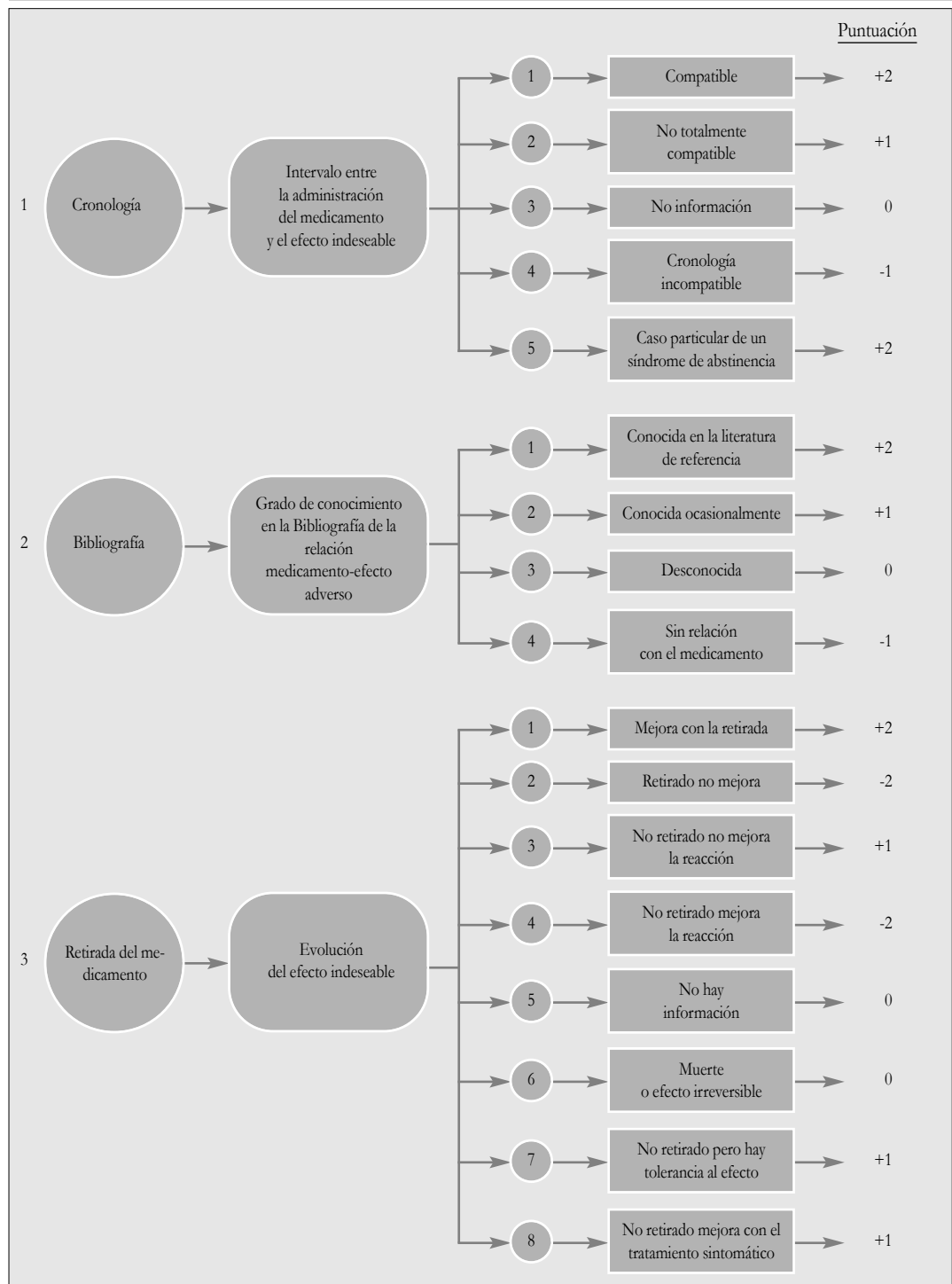
Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas  / Si desea información adicional

Mesedez, gurutze batez adieraz / Txartel gehiago behar dut  / Informazio gehiago gura dut

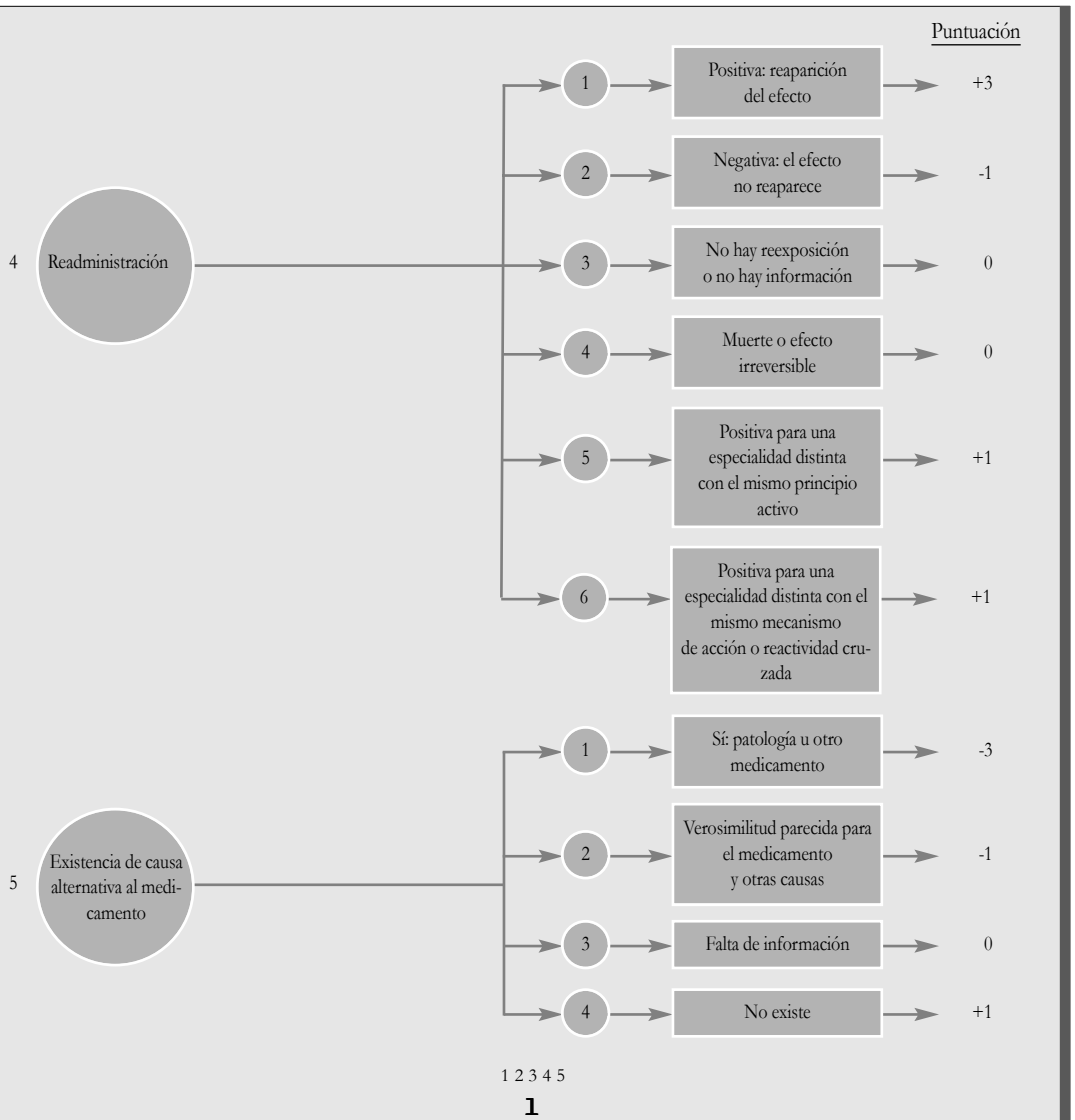
**PEGUESE POR AQUI**

## ANEXO 2

## Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia.



Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (continuación).



1 2 3 4 5

**1**

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