
**NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE REACCIONES
ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL:
IDENTIFICACIÓN DE OBSTÁCULOS Y ANÁLISIS DE
UNA INTERVENCIÓN DE MEJORA**

Memoria presentada por M. Gloria Cereza García, para la obtención del título de Doctora en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Directora de la tesis doctoral: Dra. M. Antonieta Agustí Escasany

Barcelona, 2015

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Àrea de Ciències Mèdiques i de la Salut

Facultat de Medicina



Universitat Autònoma de Barcelona



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

La Dra. M Antonieta Agustí Escasany, professora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA: Que la present tesi doctoral, presentada per M Gloria Cereza García, amb títol: "Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en el hospital: identificación de obstáculos y análisis de una intervención de mejora", ha estat realitzada sota la seva direcció.

I per a què consti als efectes oportuns, signa el present certificat a Barcelona, 19 d'octubre de 2015.

M Antonieta Agustí Escasany



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Memòria presentada per M Gloria Cereza García per a optar al grau de Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

El treball "Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en el hospital: identificación de obstáculos y análisis de una intervención de mejora" ha estat realitzat al Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Unitat Docent de la Vall d'Hebron, sota la Direcció de la Dra. M Antonieta Agustí Escasany.

Barcelona, 19 d'octubre de 2015.

Doctoranda

M Gloria Cereza García

"Casi todo lo que realice será insignificante, pero es muy importante que lo haga."

Mahatma Gandhi

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Hasta llegar a este momento, el camino recorrido ha sido largo, y muchas las personas que me han acompañado y que, de uno u otro modo, han influido en hacer posible la presentación de mi tesis. A todos, gracias.

A mi directora de tesis, la Dra. Antònia Agustí, quiero expresarle mi agradecimiento por su dedicación, confianza, y estímulo durante el camino, por ayudarme a que esta tesis llegue a buen puerto, contribuyendo también con su exigencia y tenacidad.

Esta tesis recoge también el esfuerzo de muchos profesionales y, en particular, el de todos y cada uno de los firmantes de las publicaciones que forman parte de esta memoria, sin cuya participación, no habrían sido posibles. Gracias a todos ellos y, en especial, a la Dra. Consuelo Pedrós, por tantas y tantas horas de trayectoria profesional y de trabajo compartido; y al Dr. Antonio Vallano, por sus acertadas aportaciones.

Al Profesor Joan-Ramon Laporte y a la Dra. Dolors Capellà, por despertar mi interés en la farmacología clínica y en la farmacovigilancia ya desde mi época de estudiante; y al Dr. Albert Figueras, por reafirmar ese interés durante mi residencia.

A todos los compañeros y compañeras de la Fundació Institut Català de Farmacologia y del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron que, de un modo u otro, me han dado su apoyo en la elaboración de esta tesis.

Y, por supuesto, a mi familia, por estar siempre a mi lado. A Jesús, mi marido, mi compañero de vida, mi amigo, por su apoyo incondicional y su comprensión, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar, por hacer un buen equipo, por tantas cosas.... A Patricia y a Pablo, nuestros hijos, por la paciencia y la ilusión con la que han vivido todas las horas cedidas, y que ha supuesto un estímulo para hacer realidad este proyecto. A Vicente y María Teresa, mis padres, mi gran oportunidad, por tanto y por todo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	15
Importancia de las reacciones adversas a medicamentos.....	17
Farmacovigilancia: la actividad y sus orígenes.....	20
El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano	23
La notificación espontánea	24
La infranotificación de reacciones adversas	26
La farmacovigilancia en el hospital	28
Actividades de farmacovigilancia en el Hospital Vall d’Hebron.....	30
Justificación e hipótesis.....	32
OBJETIVOS.....	33
MATERIAL Y MÉTODOS	37
Metodología del estudio para la identificación de obstáculos a la notificación espontánea y sus posibles soluciones.	39
Metodología del estudio de intervención para mejorar la notificación espontánea de RAM en el Hospital Vall d’Hebron. Impacto y características de las notificaciones.....	41
Diseño del estudio.....	41
Fuente de los datos y criterios de inclusión.....	41
Variables analizadas	41
Intervención realizada.....	43
Análisis estadístico	44
RESULTADOS	47
Artículo 1. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(6): 653-658.....	51
Artículo 2. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians. A time series analysis in Spain. Drug Safety 2009; 32(1): 77-93.....	59
Artículo 3. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 937-945.....	69
DISCUSIÓN.....	81
Sobre el análisis de los obstáculos que limitan la notificación espontánea de RAM en el Hospital Vall d’Hebron y las posibles soluciones	83
Sobre el efecto y resultados de la estrategia de intervención en la mejora de la notificación espontánea.....	89
Sobre el efecto de la intervención en las características de las notificaciones	91

Edad y sexo de los pacientes	92
Demanda asistencial	92
Gravedad y desenlace	93
Tipo de reacciones adversas y fármacos sospechosos.....	93
Reacciones adversas a medicamentos de reciente comercialización.....	95
Asociaciones fármaco-reacción.....	95
Señales y problemas de seguridad identificados	96
Limitaciones y fortalezas de los estudios	98
Continuidad de la intervención en el Hospital Vall d’Hebron	100
Reflexiones	102
CONCLUSIONES	105
BIBLIOGRAFÍA.....	109
ANEXO I. Diapositivas de las sesiones	123
ANEXO II. Cartel recordatorio	133
ANEXO III. Opinión de los médicos sobre las actividades formativas de farmacovigilancia	137
ANEXO IV. Tablas de seguimiento de la intervención	145

LISTADO DE ABREVIATURAS

AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AFR:	Asociación fármaco-reacción
ARIMA:	<i>Auto-Regressive Integrated Moving Average</i>
CAFV:	Centro Autonómico de Farmacovigilancia
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> - Agencia Europea de Medicamentos
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FEDRA:	Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas
HUVH:	Hospital Universitario Vall d'Hebron
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PFvH:	Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria
RAM:	Reacción adversa a medicamentos
SEFV-H:	Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
UE:	Unión Europea

INTRODUCCIÓN

Importancia de las reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población, suponen un importante consumo de recursos sanitarios, y tienen un claro impacto sobre los indicadores de calidad de la prestación asistencial.

Desde los años 70, se define como reacción adversa cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a las dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.¹

En diversos estudios se ha constatado que las reacciones adversas a medicamentos son causa de una proporción significativa de los ingresos hospitalarios en servicios médicos. Sin embargo, las estimaciones obtenidas han sido muy variables, desde el 1,1% a el 16,8%.²⁻⁷ La variabilidad de las cifras obtenidas en los diversos estudios es atribuible sobre todo a diferencias metodológicas en relación al diseño, las poblaciones estudiadas, los criterios de inclusión de pacientes y la propia definición de RAM aplicada, los métodos de evaluación de la causalidad, el periodo de estudio y los servicios incluidos.⁸ Por otra parte, el hecho de que las RAM puedan dar lugar a prácticamente cualquier tipo de patología, y que a su vez no tengan una expresividad clínica que las diferencie de otras enfermedades, ha determinado que en la mayoría de los estudios se obtengan infraestimaciones de su frecuencia.⁹

En cuanto a la incidencia y la gravedad de las RAM entre pacientes hospitalizados, los resultados obtenidos en los estudios también han sido muy variables, con incidencias

de entre el 2,4 y el 18% de los pacientes ingresados.^{2,10-11} Entre un 6 y un 34% de estas RAM fueron graves,^{2,12} y entre un 1 y un 8% fueron mortales.^{2,12} La repercusión de padecer una reacción adversa sobre la duración de la estancia hospitalaria fue de entre 2,2 y 9 días de prolongación de la hospitalización.¹⁰⁻¹²

En un metanálisis de 39 estudios prospectivos de farmacovigilancia hospitalaria realizados a lo largo de 32 años, se estimó que en el año 1994 unas 106.000 personas habrían fallecido en EEUU a causa de reacciones adversas a medicamentos, cifra que significó el 4,6% del total de fallecimientos por todas las causas ese año, y situó a las reacciones adversas a medicamentos como la cuarta causa de muerte, tras la cardiopatía isquémica, el cáncer y el ictus, y por delante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y los accidentes de tráfico.² Este mismo estudio estimó una mortalidad del 0,32% para todas las reacciones adversas hospitalarias, tanto las que motivaron el ingreso como las que ocurrieron en pacientes hospitalizados.

Además de su impacto sobre la salud, las RAM incrementan la carga asistencial, con su consiguiente repercusión en términos de costes sanitarios. En EEUU se ha calculado que el coste de los efectos indeseados por medicamentos es de 76.600 millones de dólares, de los que 47.000 corresponderían a las RAM ocurridas en pacientes hospitalizados. Esta cifra es comparable al coste anual de la atención a la diabetes (45.200 millones de dólares) y equivale a casi la mitad del coste anual de atención a la cardiopatía isquémica (117.000 millones de dólares).¹³ Estudios realizados en otros países de la UE han dado estimaciones similares de impacto económico de la iatrogenia por medicamentos.^{3,14} Aunque el coste económico de las RAM ha sido escasamente evaluado, en estudios heterogéneos y con limitaciones metodológicas, todos ellos ponen de relieve que generan significativos costes sanitarios directos a nivel hospitalario.¹⁵

Un aspecto clave de las reacciones adversas es, que muchas de ellas son potencialmente prevenibles. Según se ha observado en diferentes estudios, entre un 79 y un 100% de los ingresos a causa de reacciones adversas serían evitables por tratarse de reacciones de tipo A^{6,7}, es decir relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento y dependientes de la dosis.¹⁶

Los medicamentos son esenciales y ampliamente utilizados en la atención sanitaria. El consumo de medicamentos en España es muy elevado y algunos informes sitúan a España como el segundo país mayor consumidor de medicamentos.¹⁷ Atendiendo a este elevado consumo y, puesto que todos los medicamentos pueden causar reacciones adversas, fácilmente se intuye que la iatrogenia que producen constituye un serio problema de salud pública, tanto por las repercusiones en términos de morbimortalidad, como en términos de gasto sanitario.

En respuesta a este problema, las autoridades sanitarias han incorporado los problemas de seguridad de los medicamentos como un elemento fundamental en las decisiones reguladoras sobre el mercado farmacéutico y priorizan las actividades de farmacovigilancia, entre ellas el óptimo funcionamiento de los sistemas nacionales de notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas a medicamentos.¹⁸

Por otra parte, el uso seguro de los medicamentos es uno de los elementos básicos para ofrecer una asistencia sanitaria de calidad, por lo que las instituciones sanitarias deben potenciar las actividades de farmacovigilancia encaminadas a la detección y prevención de las reacciones adversas, para ofrecer a los pacientes la mejor atención posible.

Farmacovigilancia: la actividad y sus orígenes

La farmacovigilancia se define como una actividad de salud pública cuyos objetivos son la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados.^{18,19} Constituye en definitiva, un concepto muy amplio, que abarca las diferentes acciones realizadas desde el análisis de riesgos a la gestión de los mismos. Tiene cuatro objetivos principales. El primero de ellos es identificar nuevas reacciones adversas de los medicamentos, y en este aspecto, más adelante veremos porqué la notificación espontánea es fundamental. Una vez identificado un nuevo riesgo, este debe ser cuantificado y evaluado para, posteriormente, ser gestionado. La gestión del riesgo integra todas aquellas actividades dirigidas a la prevención, desde la comunicación a las autoridades reguladoras, a los profesionales sanitarios y a los pacientes, al desarrollo de estrategias de prevención para minimizar los riesgos de los medicamentos y optimizar sus beneficios. Desde un punto de vista regulador, la farmacovigilancia está orientada a la toma de decisiones por parte de las autoridades, que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable y retirar aquellos para los que se evidencia una relación beneficio-riesgo desfavorable. Desde un punto de vista clínico, está claramente orientada a evitar riesgos a los pacientes tratados con medicamentos, maximizando los beneficios que pueden ofrecer.

Cuando se comercializa un medicamento, tras ser valorado en las diferentes fases de investigación clínica, se dispone de información suficiente para considerar favorable su relación beneficio-riesgo. Sin embargo, las limitaciones de los ensayos clínicos determinan que en el momento de la comercialización de un nuevo medicamento, el conocimiento de su perfil de seguridad sea limitado y deba considerarse provisional. El uso del medicamento fuera de las condiciones del ensayo clínico permitirá identificar nuevos riesgos asociados a su uso. Solo cuando el medicamento sea utilizado ampliamente en la práctica clínica será posible identificar las reacciones adversas menos frecuentes, las que ocurren en poblaciones de pacientes más heterogéneas o

aquellas que se desarrollan tras largos períodos de exposición. De aquí la necesidad de disponer de un sistema capaz de identificar con la mayor rapidez posible las reacciones adversas de los medicamentos tras su comercialización, y que los someta a una continúa evaluación beneficio-riesgo.²⁰ Este sistema es la farmacovigilancia, que en definitiva intenta completar la inevitablemente incompleta evaluación de la seguridad del medicamento en el momento en que se inicia su uso en terapéutica.

El origen histórico de esta actividad en Europa, nos traslada a finales de la década de los 50, cuando en Alemania se produjo un brote de una malformación congénita extraordinariamente rara, la focomelia. En una carta al Editor publicada en la revista *The Lancet*, el 16 de diciembre de 1961, el pediatra australiano Dr. McBirde expuso que había observado un incremento en la frecuencia de aparición de malformaciones en las extremidades en recién nacidos, y que un común denominador parecía ser el consumo de talidomida por parte de sus madres.²¹ Sugería por primera vez una relación entre el consumo de talidomida – un nuevo hipnosedante que se consideraba más seguro que los barbitúricos – y la aparición de tales malformaciones, y lanzaba una pregunta a los lectores: *“Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?”* Este hecho ejemplifica el valor de dar a conocer casos aislados que llaman la atención de un médico que sospecha que algún medicamento puede estar implicado en el cuadro clínico que observa en un paciente, y apunta a la utilidad de la reunión de series casos de características similares para generar hipótesis de causalidad.

Posteriormente, el pediatra alemán Dr. Lenz atribuyó la aparición del brote al uso de talidomida durante el embarazo, tras la realización de un estudio de casos y controles.²² La talidomida se retiró del mercado en Alemania en 1962, y sucesivamente en otros países, entre ellos España.

La tragedia de la talidomida alertó y sensibilizó al mundo entero sobre los riesgos de los medicamentos, y desde los años sesenta existe una mayor preocupación por la seguridad de los medicamentos y por la relación entre los beneficios y los riesgos potenciales asociados a su uso. En su momento esto se tradujo en mayores exigencias por parte de las autoridades sanitarias de los gobiernos, en cuanto a la realización por parte de los laboratorios farmacéuticos de pruebas de toxicidad más exhaustivas de los medicamentos en animales, en exigir ensayos clínicos controlados para demostrar eficacia y seguridad antes de la comercialización de un nuevo medicamento y, también, en el desarrollo de estrategias para identificar, cuantificar, evaluar y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos, tales como los sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas, conformando el origen de lo que hoy se conoce como farmacovigilancia.

Entre 1961 y 1965, se establecieron sistemas de recogida de información acerca de sospechas de reacciones adversas a medicamentos basados en la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios en Australia, Canadá, Checoslovaquia, Irlanda, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y Alemania Occidental. En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS), inició un programa piloto de monitorización de medicamentos que centralizaba la información reunida por diferentes países sobre reacciones adversas a medicamentos tras la comercialización de los mismos. Al núcleo inicial del programa se fueron incorporando más países, creándose en 1970, el Programa Internacional de monitorización de reacciones adversas a medicamentos, con el objetivo de identificar lo antes posible problemas de toxicidad. En 1978, la OMS suscribió un acuerdo con el gobierno sueco para el desarrollo y coordinación de este programa, estableciendo su sede en Uppsala.²³ El principal método utilizado por los distintos países para la recogida de información sobre la toxicidad de los medicamentos después de su comercialización era entonces, y sigue siendo hoy en día, la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. Actualmente participan en el programa internacional 150 países y la base de datos internacional de farmacovigilancia contiene información de más de 9 millones de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), creado en 1983, integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan para recoger y elaborar información sobre reacciones adversas a medicamentos. El SEFV-H está coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con todas las Comunidades Autónomas, a través de los 17 Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV).²⁴

Aunque en 1973, con la publicación de una Orden Ministerial se pretendió dar los primeros pasos para organizar un programa de farmacovigilancia en España, fue una iniciativa particular la que tuvo continuidad y sentó las bases para la organización del actual sistema de farmacovigilancia. El núcleo inicial de este sistema lo constituyó un proyecto de investigación de la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, ubicada en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, para poner en funcionamiento un programa de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos en Cataluña. El proyecto se inició en octubre de 1982, financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias y patrocinado por varias instituciones sanitarias y académicas catalanas. En 1983 el Ministerio de Sanidad y Consumo asumió el programa y designó a la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, como centro nacional. Hasta 1991, el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña coordinó el programa español y lo representó en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.^{25,26}

La actividad de los CAFV del SEFV-H se basa principalmente en las tareas relacionadas con la difusión del sistema de notificación espontánea, conocido como Programa de la Tarjeta Amarilla, y la gestión y análisis de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas realizadas fundamentalmente por los profesionales sanitarios, con objeto de identificar nuevos riesgos de los medicamentos. Tras su evaluación, la información

contenida en las notificaciones se codifica y almacena en la base de datos nacional de reacciones adversas del SEFV-H (FEDRA – Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas).

En sus más de 30 años de existencia, el SEFV-H ha contribuido de manera significativa a poner de relieve el impacto de las reacciones adversas sobre la salud, ha identificado numerosas reacciones adversas previamente desconocidas, y ha contribuido a caracterizar el curso clínico, el impacto en la salud y el pronóstico de reacciones adversas, y a optimizar la seguridad del mercado farmacéutico. Tenemos ejemplos en las retiradas del droxicam y la ebrotidina por hepatotoxicidad, y de la cerivastatina por rabdomiolisis.²⁷ A su vez el SEFV-H contribuye de manera significativa al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.²⁸

La notificación espontánea

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es un método de gran valor para generar señales en farmacovigilancia, y es el más utilizado para identificar nuevos problemas de seguridad después de la comercialización de los medicamentos.^{23,25}

La notificación de casos clínicos individuales de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y la reunión de series de pacientes que presentan en común una patología y una exposición farmacológica previa, permite lo que en farmacovigilancia se denomina detección de señales, y es el objetivo principal de los sistemas de notificación espontánea. Se define como señal la hipótesis sobre una posible relación causal entre una reacción adversa y un fármaco cuando esta relación es previamente desconocida o está documentada de forma incompleta.²⁹

Las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, tras ser evaluadas e incorporadas a una base de datos, permiten una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, y constituyen uno de los mejores métodos de farmacovigilancia para generar señales o nuevos problemas de toxicidad sobre reacciones adversas inesperadas o poco frecuentes. Puesto que el objetivo principal de un sistema de notificación espontánea es detectar aquellas reacciones adversas a medicamentos que podrían indicar un problema relevante de salud pública, todas las notificaciones recibidas son revisadas y analizadas para generar "señales" o "alertas" de asociaciones fármaco-reacción graves y desconocidas.³⁰

Se trata de un método con reconocidas ventajas, como su sencillez y relativo bajo coste, y que permite el seguimiento de las reacciones adversas que se presenten con cualquier medicamento y en todos los grupos de población, sin interferir en los hábitos de prescripción.²³ Sin embargo, un problema bien conocido del sistema de notificación espontánea y que supone una de sus principales limitaciones es la infranotificación de reacciones adversas, lo que disminuye la sensibilidad del método, puede retrasar la detección de nuevas señales y hacer que el sistema sea más sensible a la notificación selectiva.³¹⁻³³

El número de notificaciones recibidas es uno de los factores que determina la eficiencia de un sistema de notificación espontánea y éste, a su vez, depende de la participación de los profesionales sanitarios. La calidad de las notificaciones, en cuanto a la información clínica relevante que contienen y en términos de eficiencia en la generación de señales, también es un factor determinante, siendo en este sentido de especial interés en farmacovigilancia la notificación de reacciones adversas graves, previamente desconocidas o asociadas al uso de medicamentos de reciente comercialización.³⁴ Puesto que el sistema tiene como primer eslabón al profesional sanitario comprometido, conocedor del programa de farmacovigilancia y que notifica, es fácil intuir la importancia de su implicación en el funcionamiento del sistema.

La infranotificación de reacciones adversas

Aunque la infranotificación es un problema conocido, no se sabe con exactitud cuál es la proporción de reacciones adversas que no se notifica a los sistemas de farmacovigilancia. Los datos disponibles sobre la magnitud de la infranotificación varían según el método utilizado para cuantificarla, el ámbito asistencial en el que se estudia –en atención primaria o en el hospital–, del tipo o gravedad de la reacción, o de los medicamentos estudiados. En una revisión sistemática de 37 estudios realizados en 12 países, en los que se proporcionaba una estimación numérica de la infranotificación que permitía calcular la proporción de reacciones adversas notificadas entre las detectadas en diversos estudios de monitorización intensiva, se estimó una tasa mediana de infranotificación del 94%.³² Esta revisión incluyó un estudio realizado en España en el que se estimó una tasa de infranotificación superior al 99% entre los médicos de atención primaria de la comunidad autónoma de Castilla y León.³⁵

En un estudio sobre el grado de participación de los profesionales sanitarios, en el que se analizaron datos de 10 CAFV desde su puesta en funcionamiento hasta 2003, se observó que la proporción de médicos y farmacéuticos colegiados que notificaron al menos una vez, se situaba en un promedio de 7,2%.³⁶

Esta elevada tasa de infranotificación impide una correcta cuantificación de los riesgos y retrasa la identificación de señales de alerta, lo cual puede tener importantes repercusiones en salud pública. Aumentar el número de notificaciones y la calidad de los datos aportados en ellas, facilita una evaluación adecuada de las reacciones adversas notificadas, que son a menudo la primera señal de un potencial problema de seguridad con un medicamento.³⁷

La infranotificación pone de relieve que desde la propia sospecha hasta la notificación efectiva, son muchos los obstáculos, los factores que determinan que tan solo una pequeña proporción de las reacciones adversas sean notificadas. Descritos ya desde

los primeros años de funcionamiento de los sistemas de notificación espontánea por Inman, figuran los “sietes pecados capitales del notificador”³⁸: complacencia (creencia de que sólo se comercializan medicamentos seguros), miedo a verse implicados en denuncias o investigaciones, culpabilidad por dañar al paciente con el medicamento prescrito, ambición por reunir y publicar series de casos, ignorancia del procedimiento para notificar, vergüenza por notificar meras sospechas, e indiferencia (una mezcla de falta de tiempo, desinterés, falta de formularios de notificación y otras excusas).

Diversos estudios han reflejado una serie de obstáculos a la notificación espontánea de RAM por parte de los médicos, tales como el desconocimiento, la falta de tiempo debido a la carga de trabajo, la incerteza acerca de la causalidad del medicamento, dificultades en el acceso a los formularios de notificación, desconocimiento sobre qué se debe notificar y la utilidad de los sistemas de notificación espontánea, que se asocian con un alto grado de infranotificación.³⁹⁻⁴⁹ Una revisión sistemática de 45 estudios en los que se han analizado estos aspectos, revela como factor más frecuentemente asociado a no notificar reacciones adversas, el desconocimiento sobre el funcionamiento de la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios, puesto de manifiesto en un 95% de los estudios.⁵⁰

Puesto que la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos sigue siendo la piedra angular en la que se basa la farmacovigilancia postcomercialización de los medicamentos,^{51,52} conseguir la participación de los profesionales sanitarios es un objetivo prioritario para mejorar la eficiencia del método, y para ello se han aplicado diversas estrategias educativas o de otra índole. La eficacia de intervenciones destinadas a aumentar la participación de los médicos en la notificación de reacciones adversas⁵³⁻⁶² ha sido evaluada en numerosos estudios. En general, se observa que el impacto sobre la mejora en la notificación es mayor cuando la intervención utiliza estrategias combinadas.⁶³

A pesar del valor de la notificación espontánea en la identificación de nuevas reacciones adversas, además de la infranotificación, la experiencia con éste método no tardó en poner de manifiesto otras de sus limitaciones, y en particular la imposibilidad de cuantificar los riesgos.^{23,26} Para ello, la farmacovigilancia emplea diversos tipos de estudios farmacoepidemiológicos observacionales, descriptivos o analíticos e incluso ensayos clínicos y metanálisis.

En el ámbito hospitalario, y en respuesta a la necesidad de complementar los sistemas de notificación espontánea en la detección y cuantificación de las reacciones adversas, a mediados de los años 60 se inició el desarrollo de nuevos métodos de farmacovigilancia. Entre otras estrategias, se pusieron en marcha sistemas de monitorización intensiva de RAM que motivan atención en urgencias o el ingreso hospitalario, o que ocurren durante la hospitalización.⁶⁴ Este tipo de estudios son los que han permitido dimensionar el impacto de las reacciones adversas que se ha comentado al inicio.

La farmacovigilancia en el hospital

La farmacovigilancia hospitalaria utiliza diversos métodos de identificación de reacciones adversas a medicamentos con el objetivo de detectar aquellas que motivan la utilización de recursos sanitarios en el hospital. Los métodos y sistemas tradicionalmente utilizados han sido la notificación espontánea, la monitorización intensiva de los ingresos hospitalarios y, más recientemente, enfoques orientados a la explotación de las bases de datos y sistemas de información del hospital.⁶⁵ El hospital es un buen observatorio de la iatrogenia producida por medicamentos utilizados en atención primaria, y además, determinadas características de las reacciones adversas que precisan atención hospitalaria hacen que la identificación y notificación de reacciones adversas en los hospitales sea de especial interés. El hospital es el lugar en el que se atienden las reacciones adversas graves, es donde generalmente se utilizan nuevos medicamentos innovadores, las reacciones adversas se pueden detectar y

seguir desde sus primeras manifestaciones y la información que se puede recoger acerca de las mismas para realizar la notificación y posterior evaluación puede ser más precisa.

Aunque no se han encontrado grandes diferencias en cuanto a la magnitud de la infranotificación entre la asistencia primaria y los hospitales³², la tradición de notificar reacciones adversas a medicamentos en los hospitales es escasa^{32,66}. En los datos reunidos por el SEFV hasta finales del año 2003 se constató una escasa representación de casos procedentes del ámbito hospitalario, inferior a un 25% de las notificaciones espontáneas realizadas por profesionales sanitarios. Esto contrasta con la realidad de que las reacciones adversas constituyen una importante causa de morbimortalidad en el ámbito hospitalario, como así lo indican los datos epidemiológicos sobre incidencia de RAM en éste ámbito, obtenidos en estudios basados en la monitorización intensiva y en la identificación sistemática de casos de RAM.

Aunque la detección sistemática de reacciones adversas a medicamentos en el hospital ofrece la oportunidad de detectar reacciones adversas graves o a medicamentos de reciente comercialización, de especial interés en farmacovigilancia; todavía los nuevos riesgos son a menudo identificados por los sistemas de notificación espontánea.⁶⁷ Un ejemplo reciente en nuestro entorno lo tenemos en la identificación del riesgo de hipomagnesemia por inhibidores de la bomba de protones.⁶⁸ Por lo tanto, es necesario contar con una mayor participación de los médicos de los hospitales en esta actividad.

Actividades de farmacovigilancia en el Hospital Vall d'Hebron

El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron lleva a cabo desde su creación, en 1983, el Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria (PFvH), un programa que pretende identificar reacciones adversas a medicamentos que motivan atención en el hospital, ya sea en urgencias, motiven el ingreso, o bien ocurran durante la hospitalización.

La identificación de reacciones adversas se basa por una parte, en la revisión diaria de los diagnósticos de ingreso a partir de una lista cerrada de diagnósticos que pueden ser reacciones adversas a medicamentos,^{69,70} y también a través de la notificación espontánea por parte de los médicos del hospital.

Así pues, los casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos que cuentan con un método de identificación más sistematizado son aquellos que motivan el ingreso hospitalario. Sin embargo, la notificación espontánea constituye el único método que permite identificar casos de reacciones adversas que motiven atención en urgencias, o las que aparezcan durante la hospitalización.

Esta actividad se realiza en estrecha colaboración con el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña. Todos los casos identificados son notificados, y después de la evaluación de causalidad realizada siguiendo los métodos del SEFH-H,²⁶ quedan incluidos en la base de datos FEDRA, y están disponibles para la generación de señales.

Globalmente, el número de casos de sospecha de RAM detectados por el PFvH estaba muy lejos del que sería esperable en base a la incidencia estimada del RAMs en el ámbito hospitalario. Con este Programa se identificaban un promedio de 135 casos anuales, sobre todo a través de la revisión sistemática de diagnósticos de ingreso, y la contribución de la notificación espontánea era escasa.⁷¹ Esto ponía de manifiesto la

poca participación de los médicos del Hospital Vall d'Hebron en la notificación espontánea.

Conscientes de la relevante infranotificación en nuestro hospital, y de la especial importancia de las reacciones adversas procedentes del ámbito hospitalario, por su gravedad, por implicar a medicamentos de uso hospitalario y por la calidad de la información disponible acerca de los casos, se percibió la oportunidad de dar un impulso a esta actividad en el Hospital Vall d'Hebron, a raíz de la publicación, en julio de 2002, del primer Real Decreto 711/2002 de farmacovigilancia,⁷² que recogía las nuevas directivas y reglamentos europeos en esta materia.⁷³

El Real Decreto que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, además de regular las actividades del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, establece la farmacovigilancia como una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes implicados, y define de manera explícita y detallada las responsabilidades de los profesionales sanitarios. Entre esas responsabilidades, figura la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas a los Centros de Farmacovigilancia.

Para difundir esta novedad legislativa entre los profesionales del hospital, el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron, punto de contacto en el hospital para cualquier cuestión relacionada con la farmacovigilancia, informó de la nueva legislación a la Comisión Farmacoterapéutica y a las Direcciones asistenciales de las tres áreas del hospital (General, Traumatología y Maternoinfantil), y propuso organizar la presentación de las novedades legislativas a los diferentes servicios y unidades clínicas del hospital, y dar un impulso a las actividades de farmacovigilancia.

Justificación e hipótesis

La notificación espontánea es un método de farmacovigilancia que permite identificar nuevas reacciones adversas a medicamentos, y cuya principal limitación es la infranotificación. En el ámbito hospitalario es especialmente importante combatirla porque podría impedir o retrasar la identificación de reacciones adversas graves, o problemas de seguridad con medicamentos de uso restringido e innovadores. Aunque se han realizado estudios para conocer los motivos de la infranotificación, son pocos los realizados en hospitales españoles. Además, se desconocían las posibles razones por las que los médicos del Hospital Vall d'Hebron apenas notificaban.

Puesto que el grado de conocimiento sobre la farmacovigilancia y la actitud de los médicos hacia la notificación espontánea son algunos de los factores considerados determinantes de la infranotificación, la realización de un estudio encaminado a conocer mejor cuáles eran los principales motivos por los que notifican pocas reacciones adversas a medicamentos y las posibles soluciones sugeridas por los propios médicos, ayudaría además de a determinar y conocer las causas de la infranotificación en el hospital, a diseñar mejor una estrategia de intervención dirigida a estimular esta actividad en nuestro hospital.

La realización de una intervención basada en superar los obstáculos identificados y en seguir las propias soluciones apuntadas por los médicos, permitiría incrementar el número de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas en el hospital, la calidad de las notificaciones en términos de utilidad para la generación de señales, y aumentar la eficiencia de la notificación espontánea en nuestro centro.

OBJETIVOS

1. Identificar y describir las percepciones, actitudes y opiniones de los médicos del Hospital Vall d'Hebron acerca de los obstáculos que les impiden notificar reacciones adversas a medicamentos y las posibles soluciones a los mismos.

2. Diseñar y aplicar una estrategia de intervención orientada a estimular la notificación espontánea por parte de los médicos del hospital.

3. Evaluar el efecto de la intervención llevada a cabo sobre la participación de los médicos del hospital en la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Para conseguir este objetivo se definieron los objetivos específicos siguientes:

3.1 Comparar los resultados obtenidos antes y durante la intervención.

3.2. Evaluar el efecto de la intervención sobre el número de notificaciones recibidas, y sobre el número de notificaciones de reacciones adversas graves, inesperadas o asociadas a nuevos medicamentos.

3.3 Evaluar el efecto de la intervención sobre las características de las reacciones adversas notificadas, los medicamentos implicados y sobre la generación de señales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Metodología del estudio para la identificación de obstáculos a la notificación espontánea y sus posibles soluciones.

Para obtener información sobre los obstáculos que limitan la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos por parte de los médicos del Hospital Vall d'Hebron y sus posibles soluciones, se realizó un estudio cualitativo de grupos focales que nos permitiese orientar intervenciones de mejora.

Se eligió una técnica de investigación cualitativa por tratarse de un enfoque metodológico que nos permitiría identificar el punto de vista de los médicos sobre diferentes aspectos de la farmacovigilancia y facilitaría la generación de ideas entre los participantes. La técnica cualitativa del estudio fue la metodología de grupos focales, de los que se obtiene información a través de entrevistas colectivas y semiestructuradas. Este tipo de entrevistas aprovecha la comunicación entre los participantes para generar nueva información, y es especialmente útil para explorar experiencias, conocimientos y actitudes.^{74,75}

Los grupos focales se condujeron entre los médicos de diferentes especialidades médicas. Se utilizó un modelo teórico de muestreo y la composición de los grupos fue 'natural' (grupos preexistentes) con el objetivo de dar homogeneidad dentro de cada grupo. Formaban parte de los diferentes grupos focales los médicos (de plantilla y residentes en formación) que trabajaban juntos en el mismo servicio médico del hospital. Todos los médicos aceptaron participar en el estudio.

Se formaron quince grupos focales, en los que participaron 208 médicos de las siguientes especialidades médicas: Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Cuidados Intensivos, Cardiología, Hematología, Hepatología, Aparato Digestivo,

Neumología, Nefrología, Neurología, Oncología, Dermatología y Reumatología y otras Enfermedades Sistémicas.

Los grupos focales se llevaron a cabo en 6 meses (entre diciembre de 2002 y mayo de 2003). Las sesiones tuvieron un carácter distendido y duraron entre 1 y 2 h. Cada sesión de grupo focal consistió, en primer lugar, en una breve introducción presentada por un farmacólogo clínico especializado en farmacovigilancia, en la que se describieron los objetivos de la farmacovigilancia y las utilidades de la notificación espontánea de reacciones adversas, y también se informaba de los recientes cambios legislativos en farmacovigilancia en Europa y España.^{72,73} En este contexto, se invitó a los participantes a debatir, de acuerdo a su punto de vista y a sus experiencias, sobre los problemas en la notificación espontánea de reacciones adversas y las posibles formas de resolver estos problemas. Todos los grupos de discusión fueron ayudados por otros farmacólogos clínicos cuyo papel era introducir temas, hacer preguntas y fomentar la participación de todos los miembros del grupo. Para ello se disponía de una lista guía de obstáculos y soluciones.

A todos los participantes se les aclaró que el propósito del estudio no era auditar la práctica, sino entender cuál era su percepción sobre las dificultades que tenían para notificar reacciones adversas y sobre qué sería necesario para mejorar. Para generar el debate, se utilizaron preguntas abiertas en ambas áreas de interés: la identificación de problemas y las posibles soluciones. Tres observadores diferentes, todos ellos farmacólogos clínicos, tomaron notas sobre los temas que emergían en la discusión y compararon sus notas entre sí para aclarar las respuestas y asegurar que las transcripciones eran completas. Para explorar y entender las opiniones de los médicos surgidas en cada sesión, se realizó un análisis abierto del contenido. Este método no utiliza categorías de análisis predeterminadas y permite la incorporación de temas y aspectos relevantes que se desprenden de los datos obtenidos para guiar la codificación y facilitar una más detallada comprensión del contexto y de los procesos relacionados con el problema. Se trata de un proceso de análisis inductivo e iterativo

que busca todas las interpretaciones relevantes y continúa hasta que no surge nueva información.

Metodología del estudio de intervención para mejorar la notificación espontánea de RAM en el Hospital Vall d'Hebron. Impacto y características de las notificaciones

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio longitudinal desde enero de 1998 hasta diciembre de 2005 en el área general del Hospital Vall d'Hebron para evaluar la eficacia de una intervención dirigida a aumentar la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos por parte de los médicos del hospital al Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria.

El área general del hospital cuenta con aproximadamente 700 camas, con más de 500 médicos y farmacéuticos de plantilla, y más de 200 médicos y farmacéuticos en formación.

Fuente de los datos y criterios de inclusión

Los datos se obtuvieron a partir de la base de datos del Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria (PFvH). Se analizaron las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos incluidas en el PFvH durante el período de estudio y se seleccionaron las notificaciones espontáneas realizadas por los médicos del hospital.

VARIABLES ANALIZADAS

Las variables analizadas fueron el número de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas, la fecha de su notificación, las características demográficas de los pacientes (el género y la edad), las reacciones adversas notificadas, los fármacos implicados, los medicamentos de reciente comercialización, la gravedad de la reacción

adversa, la demanda asistencial originada por la reacción adversa, el conocimiento previo de la asociación fármaco-reacción, así como las principales señales identificadas.

Para la evaluación de la causalidad de los casos, se aplicaron los métodos del Sistema Español de Farmacovigilancia.²⁶

Las reacciones adversas se clasificaron por órganos y sistemas según la terminología WHOART (*WHO Adverse Reactions Terminology*) de la Organización Mundial de la Salud.

Los fármacos sospechosos fueron agrupados en grupos terapéuticos de acuerdo con la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC). Se definieron como nuevos medicamentos, aquellos que habían sido comercializados durante los cinco años previos al momento de inicio de la RAM.

La gravedad de las reacciones adversas se clasificó de acuerdo a los criterios de la UE y los casos fueron clasificados como graves (reacciones adversas mortales, que amenazan la vida del paciente, que requieren hospitalización o alargan el ingreso hospitalario, ocasionan una incapacidad persistente o significativa, dan lugar a una anomalía congénita o defecto de nacimiento, o son consideradas médicamente significativas) o como no graves (los casos restantes).⁷³

El desenlace de las reacciones adversas se clasificó en recuperación, recuperación con secuelas permanentes, mortal o desconocido.

Según la demanda asistencial, los casos fueron clasificados en aquellos que requieren ingreso hospitalario, los que se producen durante la hospitalización, los que requieren atención en urgencias, y los casos atendidos en las consultas externas.

El conocimiento previo de las reacciones adversas se clasificó de acuerdo al algoritmo de causalidad del SEFV en asociaciones fármaco-reacción (AFR) conocidas, y AFR poco conocidas, desconocidas o inesperadas.⁷⁶

Intervención realizada

A partir de diciembre de 2002, el Servicio de Farmacología Clínica inició una serie de actividades encaminadas a estimular la notificación espontánea por parte de los médicos del hospital. En el diseño de la estrategia de intervención se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos en el estudio previo.

En diversos servicios clínicos (15), el equipo de farmacovigilancia del hospital presentó una primera sesión informativa a los médicos, sobre los objetivos de la farmacovigilancia, la utilidad de la notificación espontánea de reacciones adversas, un resumen de las actividades de farmacovigilancia del hospital, del Centro de Farmacovigilancia de Cataluña y del Sistema Español de Farmacovigilancia, las diferentes vías disponibles para notificar RAM, y los recientes cambios en las normativas legales sobre farmacovigilancia en la UE y España.^{72,73}

Además, de forma mantenida, se realizaron sesiones periódicas en cada servicio clínico (dos veces al año), ofreciendo información sobre temas de farmacovigilancia y remarcando la importancia de notificar las reacciones adversas graves, desconocidas o a nuevos medicamentos. Estas sesiones duraban entre 45 y 60 minutos, y el temario general consistió en una breve explicación de los resultados obtenidos por el Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria (en la que se incluía el número de RAM detectadas en todo el hospital y en el servicio clínico específico y discusión de sus características principales); potenciales señales identificadas a través del PFvH y alertas de seguridad sobre reacciones adversas a medicamentos emitidas por diferentes organismos reguladores (la Agencia Española del Medicamento, la Agencia Europea de Medicamentos [EMA], la FDA de EE.UU. y otros). En el Anexo I, se adjuntan como ejemplo la primera y una de las sesiones periódicas posteriores.

También se diseñaron y distribuyeron por las salas del hospital carteles recordatorios con el número de teléfono de contacto del equipo de farmacovigilancia encargado del PFvH del hospital y una relación de las reacciones adversas más importantes que se deben notificar (graves, desconocidas y las relacionadas con los nuevos medicamentos). Este cartel se adjunta en el Anexo II de esta memoria.

A partir de 2004, la notificación espontánea de reacciones adversas al PFvH fue incluida en los acuerdos de gestión entre la gerencia del hospital y diversos servicios clínicos, en el marco de la dirección por objetivos. El acuerdo entre la gerencia del hospital y los médicos abarcaba diferentes compromisos vinculados a incentivos económicos.

Uno de los objetivos a conseguir por los médicos era aumentar su participación en el PFvH, incrementando el número de notificaciones espontáneas de RAM realizadas. Los incentivos económicos a la notificación se integraron a otros objetivos clínicos a tres niveles: (1) institucional, del conjunto del hospital; (2) del servicio o equipo clínico; y (3) del médico individual. El incentivo económico obtenido fue variable según los objetivos alcanzados, y constituía aproximadamente entre el 5 y el 7% del salario del médico. El incentivo económico vinculado a la notificación espontánea de RAM representaba menos del 10% del total de incentivos acordado y, de promedio, menos del 1% del salario del médico.

Análisis estadístico

Se analizó la diferencia en el número de notificaciones espontáneas realizadas entre dos períodos. El primer período se definió como previo a la intervención (de 1998 a 2002) y el segundo período durante la intervención (de 2003 a 2005). La intervención se puso en marcha en diciembre de 2002. También se analizaron los cambios en el número de notificaciones espontáneas de reacciones adversas graves, desconocidas y asociadas a nuevos medicamentos. Además, se analizaron los cambios entre los dos

períodos con respecto a las siguientes variables: las características demográficas de los pacientes, como el género y la edad; las reacciones adversas notificadas, la demanda asistencial que originaron, los fármacos sospechosos implicados en las reacciones adversas, y en particular los recientemente comercializados, las asociaciones fármaco-reacción más frecuentes y las principales señales identificadas.

Aunque el PFvH se creó a principios de los años ochenta, para la comparación sólo se seleccionó el período de los 5 años previos a la intervención. Se realizó un análisis de series temporales con el modelo ARIMA (*Auto-Regressive Integrated Moving Average*) para análisis de intervención, con el fin de cuantificar el impacto de la intervención. Se analizó el número de notificaciones espontáneas de cada mes, desde enero de 1998 hasta diciembre de 2005, con un total de 96 observaciones. Para establecer el patrón serie, se estudiaron la estacionalidad, la homogeneidad de las observaciones, las variaciones y las tendencias para ambos periodos. Se exploró la presencia de errores autorregresivos y promedios móviles. La bondad del ajuste de las estimaciones fue verificada mediante las pruebas estadísticas de Ljung-Box y Dickey-Fuller aumentada.⁷⁷

El análisis descriptivo de las variables continuas se realizó por medio de la mediana y el rango, y las diferencias estadísticas se evaluaron por medio de la Prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas se describieron con porcentajes; y las diferencias estadísticas se evaluaron mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). La significación estadística se fijó en un nivel de 0,05, a dos colas. El análisis estadístico se realizó utilizando los paquetes estadísticos SAS versión 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA.) y SPSS versión 15.0 (SPSS. Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Las publicaciones que se incluyen en esta tesis doctoral han sido fruto de una línea de investigación iniciada en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron y el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña, con el propósito de estimular la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos por parte de los médicos y aumentar la eficiencia de este método de farmacovigilancia.

Vallano A, Cereza G, Pedrós C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(6): 653-658.

En esta primera publicación se presenta el estudio realizado para conocer cuáles eran las percepciones, actitudes y opiniones de los médicos del Hospital Vall d'Hebron acerca de las causas por las que su participación en la notificación espontánea de reacciones adversas es baja y sobre de qué manera se podrían resolver los problemas identificados. Recoge los resultados del estudio cualitativo de grupos focales que nos permitió identificar y describir las percepciones y opiniones de los médicos del hospital sobre los problemas que les dificultan la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos y las estrategias de mejora propuestas.⁷⁸

Tomando como base los resultados de este primer estudio, se diseñó una estrategia de intervención dirigida a estimular la notificación de reacciones adversas por parte de los médicos del hospital. Uno de los principales obstáculos a la notificación hacía referencia a la organización de las actividades de farmacovigilancia hospitalaria y ponía de manifiesto la necesidad de difundir los objetivos y las utilidades del sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos entre los clínicos del hospital y de mantener una relación fluida y continuada entre los potenciales notificadores y los responsables de farmacovigilancia.

Pedrós C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians. A time series analysis in Spain. Drug Safety 2009; 32(1): 77-93.

La segunda publicación ofrece los resultados del análisis de series temporales para evaluar el efecto de la intervención llevada a cabo para conseguir una mayor participación en el programa de notificación espontánea de reacciones adversas, tanto a nivel cuantitativo como cualitativo. La estrategia de intervención se basó en actividades de formación en farmacovigilancia, de información sobre novedades en farmacovigilancia y de información elaborada de retorno mantenidas, y en actividades de apoyo a la notificación y de incentivación económica.⁷⁹

Cereza G, Agustí A, Pedrós C, Vallano A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 937-945.

Con el objetivo de analizar si la información generada fue útil para la generación de señales de farmacovigilancia, se hizo el análisis descriptivo detallado de las principales características de las notificaciones espontáneas antes y después de la intervención, de las reacciones adversas y los medicamentos implicados y las señales y problemas de seguridad identificados. Los resultados de este estudio se recogen en esta tercera publicación.⁸⁰

A continuación, los resultados de estos estudios se presentan en los originales y se ponen en perspectiva en la discusión.

DISCUSIÓN

Sobre el análisis de los obstáculos que limitan la notificación espontánea de RAM en el Hospital Vall d'Hebron y las posibles soluciones

Las sesiones de grupos focales nos permitieron identificar y analizar cuáles eran los obstáculos que limitaban la participación de los médicos de nuestro hospital en la notificación espontánea de RAM, y cuáles podrían ser, en su opinión, las soluciones que la facilitarían. La preocupación por analizar el porqué de la infranotificación de reacciones adversas se refleja en diversos estudios previos, basados principalmente en encuestas, que han evaluado la opinión de los médicos sobre los problemas con los que se encuentran^{39-43,45-47,57} y que condicionan su comportamiento en relación a la notificación.

En opinión de los médicos participantes en nuestro estudio, los principales problemas que hacen que su participación en esta actividad sea escasa estuvieron relacionados con la actividad asistencial; en particular, la carga de trabajo que suponen las actividades clínicas habituales, y estrechamente relacionado con ello, la falta de tiempo para completar el formulario de notificación, el dejarlo para otro momento y el olvido. También expresaron como barreras importantes, diferentes aspectos relacionados con la organización del Programa de Farmacovigilancia en el hospital, desde el desconocimiento del mismo, a los problemas de acceso a las tarjetas amarillas y de contacto con los responsables de esta actividad. Por otra parte, los médicos manifestaron que, aunque incluyen la causa medicamentosa en el diagnóstico diferencial de las patologías que atienden y sospechan reacciones adversas, la incerteza sobre el diagnóstico hace que no se notifiquen. En mucha menor medida, los problemas relacionados con posibles conflictos éticos y legales derivados de la notificación de RAM, también les suponían una limitación.

Estos resultados son similares a los de otros estudios que han descrito, como principales obstáculos a la notificación de reacciones adversas por parte de los médicos: la falta de tiempo para notificar debido a la carga de trabajo de las actividades clínicas,^{39-41,43,45} la falta de información acerca del sistema de notificación espontánea,^{39,42,43,45} la falta de disponibilidad de tarjetas amarillas,^{41,42,57} la incerteza acerca de la causalidad de la reacción adversa sospechada^{43,47} y las dudas sobre el compromiso de confidencialidad de la relación entre el médico y el paciente.^{39,42} Sin embargo, la mayoría de estos estudios no se habían centrado en el ámbito hospitalario. De hecho, hasta la realización de nuestro estudio, sólo identificamos un estudio realizado en hospitales docentes irlandeses, en el que se había analizado específicamente la opinión de los médicos en base a una encuesta con un cuestionario.⁵⁷ Este estudio identificó como factores limitantes más importantes, la falta de disponibilidad de tarjetas amarillas, la carga de trabajo, y el desconocimiento sobre cómo notificar.

Es interesante resaltar que algunos estudios en los que se analizaron opiniones tanto de médicos de atención primaria como de hospitales, mostraron que los profesionales del hospital son menos conocedores de la utilidad y el funcionamiento del sistema de notificación espontánea que sus homólogos en atención primaria.^{39,40} Esto puede determinar que la infranotificación sea más marcada entre los médicos del ámbito hospitalario, lo que supone un problema importante, puesto que las reacciones adversas más graves son atendidas generalmente en los hospitales, y son éstas las que pueden comprometer en mayor medida la salud pública. De aquí uno de los aspectos que muestran la relevancia de identificar las causas de la baja participación de los médicos del hospital.

Nos llamó la atención la presencia de algunas ideas equivocadas en relación con la notificación espontánea de RAM, que podrían evitarse fácilmente con una formación apropiada. Por ejemplo, muchos médicos pensaban que no podían notificar sin la confirmación de que informan de una verdadera reacción adversa, o sin poder

determinar cuál de los fármacos que toma el paciente es el responsable, cuando no es así. También identifican como problema la falta de recursos para encontrar información que les ayude a establecer que se trata de una reacción adversa. Por lo tanto, en la formación en farmacovigilancia es necesario insistir en que es precisamente la sospecha de una posible reacción adversa el objeto de máximo interés por parte de un sistema de notificación espontánea. Si se tiene presente que el objetivo principal de un sistema de notificación espontánea es precisamente identificar reacciones adversas desconocidas e inesperadas, es obvio que sólo se puede conseguir si el médico no espera a tener la certeza acerca de la relación de causalidad entre el efecto que interpreta como posible RAM y el medicamento.

Aunque la mayoría de los médicos afirmó conocer el programa de farmacovigilancia del hospital, muchos manifestaron no estar familiarizados con los métodos, objetivos y utilidades de la farmacovigilancia, y en particular del sistema de notificación espontánea. En este sentido, también ha sido descrito como factor limitante, un aspecto concreto como es la no percepción de la importancia de la contribución a través de la notificación individual de un caso de reacción adversa, en la construcción del conocimiento sobre la relación-beneficio riesgo de los medicamentos en la práctica real.^{39,46} Aunque no surgió formalmente en nuestro estudio, este aspecto puede estar presente puesto que algún médico expresó sus dudas sobre la fiabilidad del proceso de identificación de señales. Entre los menos familiarizados con el programa, el hecho de que no hubiese un sistema establecido de retroalimentación de las actividades de farmacovigilancia, suponía una especial dificultad.

Al hilo del interés en identificar obstáculos, también ha habido interés en conocer qué aspectos facilitan notificación espontánea. A finales de los años 90 se publicaron los resultados de un estudio que exploró los motivos que favorecen la notificación de RAM desde el punto de vista de 177 profesionales sanitarios, médicos y farmacéuticos, de 12 países, entre ellos 36 españoles.⁸¹ Las principales razones argumentadas por los profesionales fueron el interés por contribuir al conocimiento médico, que se tratase

de una reacción adversa previamente desconocida para el notificador, que se tratase de una reacción a un nuevo medicamento, que hubiese una asociación evidente entre el fármaco y la reacción, y que se tratase de una reacción grave. Estas razones, además de la necesidad de construir el perfil de seguridad de los medicamentos y que se tratase de una reacción adversa inusual, también fueron expresadas por los médicos de algunos hospitales irlandeses.⁵⁷ En este sentido, muchos de los médicos que participaron en nuestro estudio querían creer que, a pesar de la sobrecarga de trabajo y la falta de tiempo, notificaban los casos de reacciones adversas graves.

A diferencia de los estudios previos realizados a través de cuestionarios más o menos estructurados, la metodología cualitativa que nosotros empleamos permitió que los médicos expresasen cuál, en su opinión, debería ser la mejor manera de resolver los obstáculos identificados, para facilitar su participación en la notificación espontánea. Lógicamente las propuestas realizadas por los médicos estaban estrechamente relacionadas con los problemas que previamente habían expresado.

Destacaron las que se referían a facilitar al máximo los medios para poder notificar, a facilitar el proceso de notificación, y a establecer un contacto más estrecho entre ellos y los responsables del programa de farmacovigilancia hospitalaria y del Centro de Farmacovigilancia. Todos los médicos consideraron que favorecería la participación el poder notificar por teléfono, aspecto que también fue mencionado por la mayoría de los médicos en otros estudios,⁴⁷ o mediante el uso de correo electrónico o la notificación online. En realidad todos estos medios ya estaban disponibles para realizar las notificaciones desde hace muchos años, luego esta barrera podía reflejar desconocimiento o bien tratarse de una excusa, que quedaría englobada en lo que Inman denominó “letargia”.

Entre las propuestas para facilitar el proceso de notificación se expresó la necesidad de recordatorios, bien a través de carteles con teléfonos u otras formas de contacto o,

mucho más interesante, a través de formas de relación más directas como disponer de médicos de referencia tanto del servicio clínico como del servicio de Farmacología Clínica para cuestiones de farmacovigilancia, e incluso pases de visita conjuntos a pacientes en los que se sospecha que presentan una reacción adversa y realización de sesiones de discusión de casos clínicos de reacciones adversas. Puesto que consideran que notificar todo sería inabordable, también propusieron definir prioridades en cuanto a tipo de reacciones adversas y medicamentos a notificar, incluso adaptadas a las características de los diferentes servicios clínicos. Aunque la necesidad de clarificar los criterios para notificar entre los médicos de hospital ya se ha visto reflejada en otros estudios,⁴⁰ su adaptación al tipo de patologías y medicamentos empleados en las diferentes especialidades médicas, no ha sido planteado previamente.

Otro gran bloque de propuestas de los médicos fue mejorar la información sobre farmacovigilancia, desde ofrecer información específica sobre una sospecha de reacción adversa concreta y su evaluación de causalidad, a ofrecer retroalimentación sobre las actividades de farmacovigilancia hospitalaria y las reacciones adversas identificadas en el hospital, así como otras informaciones que les permitan estar actualizados respecto a los problemas de seguridad de los medicamentos.

Los cambios sugeridos por los médicos de nuestro hospital apuntan a que los esfuerzos para conseguir una mayor implicación deben dirigirse a un enfoque más práctico de la farmacovigilancia y a generar una relación fluida y positiva entre los médicos del hospital y los responsables de las actividades de farmacovigilancia. Una buena relación entre los potenciales notificadores y los centros de farmacovigilancia es uno de los aspectos clásicamente reconocido como un fuerte estímulo a la notificación⁸¹, y en definitiva las propuestas de los médicos ponen de relieve la importancia que supone para ellos el acercamiento, y denotan la necesidad de información y formación continua en diferentes aspectos de la farmacovigilancia y de una comunicación regular.

De hecho, los expertos en farmacovigilancia, pueden ayudar a los médicos en su actividad clínica cuando sospechan una reacción adversa en casos particulares y, además, pueden ofrecer información actualizada sobre los riesgos identificados a través del sistema de notificación espontánea, haciendo más comprensible para los médicos su importancia, funcionamiento, objetivos y utilidades, generando una cultura favorable a la notificación.⁴³ Como consecuencia se podría conseguir un aumento cuantitativo de las notificaciones de reacciones adversas realizadas por los médicos del hospital, así como una mejora en la calidad de las notificaciones en cuanto a su gravedad, grado de conocimiento previo o su asociación con nuevos medicamentos.⁴³ La implementación de estas medidas en el hospital podría aumentar la eficiencia del sistema de notificación espontánea como generador de señales. No obstante, podría incrementar la carga de trabajo para el Centro de Farmacovigilancia, y podría ser necesario destinar mayores recursos para el manejo adecuado de un mayor volumen de información sobre reacciones adversas a medicamentos.

En resumen, los diferentes obstáculos percibidos por los médicos del hospital constituyen un factor importante en la infranotificación de RAM y abordarlos, máxime con las acciones propuestas por ellos mismos, podría dar lugar a una mejora en la notificación espontánea. Una relación más estrecha entre los médicos, los responsables de las actividades de farmacovigilancia en el hospital y el centro de farmacovigilancia, que les puede motivar e impedir el olvido de una actividad que no tienen integrada en su práctica habitual ni supone para ellos una prioridad, se sugieren como formas de solución a estos problemas.

En el diseño de la estrategia de intervención se tuvieron en cuenta los obstáculos que los médicos habían expresado, en particular la necesidad de formación sobre el sistema de notificación espontánea y de información sobre diferentes aspectos de la farmacovigilancia y la seguridad de los medicamentos, que se tradujo en la realización de las sesiones. La dirección por objetivos empleada en la gestión hospitalaria fue la que permitió incorporar los incentivos económicos en el modelo de intervención.

Sobre el efecto y resultados de la estrategia de intervención en la mejora de la notificación espontánea

La intervención realizada, basada en la combinación de acuerdos de gestión sanitaria entre la dirección del hospital y los médicos, así como de acciones informativas y formativas, consiguió una mejora de su participación en la notificación espontánea de reacciones adversas. Además, el efecto conseguido durante el desarrollo de la intervención fue continuo y progresivo. No sólo aumentó la cantidad, se triplicó el número total de notificaciones de sospecha de reacciones adversas realizadas en el período de intervención respecto al periodo previo, sino también la calidad de las notificaciones, puesto que aumentó el número de notificaciones de reacciones adversas graves, que aumentó más de seis veces; de reacciones adversas desconocidas, que se cuadruplicó; y de reacciones adversas asociadas a medicamentos de reciente comercialización, que se triplicó.

El efecto de intervenciones informativas y formativas en la notificación espontánea de reacciones adversas ha sido analizado en diversos estudios.⁵³⁻⁶⁰ Entre las múltiples intervenciones estudiadas figuran la elaboración y difusión de boletines sobre reacciones adversas, presentaciones orales, programas formativos vinculados a créditos de formación, recordatorios verbales, anuncios, algún tipo de retroalimentación tras la notificación⁸² y la coordinación entre médicos y farmacéuticos de hospitales. También se ha evaluado, aunque en menor medida, el efecto de algún tipo de incentivo económico en la tasa de notificación de reacciones adversas.^{61,62}

Como características diferenciales específicas de nuestro estudio, respecto a otros, resaltar que se evaluó el efecto de una intervención combinada, que incluía no sólo las actividades informativas y formativas, sino también incentivos económicos, y que además fue aplicada de manera continua a lo largo de tres años. Por otra parte, el método de análisis de resultados que empleamos fue distinto al utilizado en otros estudios observacionales, puesto que se utilizó un análisis de series temporales. Sólo un estudio había utilizado este método previamente.⁶⁰ A pesar de estas diferencias en

el tipo de intervención y en la metodología del estudio, los resultados que obtuvimos fueron similares a los de los demás estudios, que mostraron una mejora de la notificación espontánea de reacciones adversas. Sin embargo, no sabemos cuál es la contribución de cada aspecto en el efecto positivo obtenido tras la intervención (es decir, que intensidad del efecto de mejora se debe a los incentivos económicos y que parte a las actividades informativas, formativas, y de retroalimentación sobre diferentes aspectos de farmacovigilancia). Para obtener respuestas en este sentido son necesarios estudios que comparen entre sí diferentes estrategias para mejorar la participación de los profesionales en la notificación espontánea de las RAM, considerando incluso aspectos de coste-eficiencia.

La magnitud de los cambios en el incremento del número de notificaciones fue menor que en otros estudios,^{55,56,58} pero en el nuestro los cambios fueron constantes y progresivos durante el desarrollo de la intervención. La duración del efecto de la intervención es otro aspecto clave a tener en cuenta. Según una reciente revisión sistemática, nuestro estudio es el que ofrece una medición de la duración del efecto a más largo plazo, de tres años;⁶³ no obstante, estos cambios podrían revertir si se abandonasen las actividades de intervención. En otros estudios, el efecto de la intervención formativa se empezó a atenuar después de 1 año y se prolongó durante no más de 2 años.^{55,57-59} También se ha demostrado que los incentivos económicos se asocian inicialmente a un aumento del número de notificaciones, pero la tasa de notificación vuelve a la basal tras la retirada del incentivo.^{61,62}

Por otra parte, lo importante no es sólo aumentar el número de notificaciones sino también su calidad. Algunos estudios han demostrado que los estímulos formativos o económicos pueden influir tanto en la tasa de notificación espontánea como en la proporción de notificaciones de reacciones adversas graves^{58,62} o de especial interés en farmacovigilancia (por ejemplo, reacciones adversas desconocidas y asociadas a nuevos medicamentos).^{58,59}

En nuestro estudio, el aumento del número de notificaciones no fue a expensas de casos de escaso interés; al contrario, se produjo un importante aumento en la

proporción de notificaciones de reacciones adversas graves y en el número absoluto de notificaciones de especial interés. Por supuesto, la información que se les daba a los médicos sobre cuáles son las principales reacciones adversas que deben ser notificadas y los recordatorios periódicos pueden estar relacionados con estos resultados.

Puesto que el objetivo principal de los sistemas de notificación espontánea es la detección de señales o nuevos problemas de seguridad de los medicamentos, es crucial que el aumento en el número de notificaciones no se produzca a expensas de un aumento de “ruido”.^{37,83} En nuestro caso podemos decir que tras la intervención, esto se había conseguido en nuestro hospital, había aumentado el número de notificaciones, y también la proporción de notificaciones de especial interés en farmacovigilancia.

Pero, puesto que conseguir un mayor número de notificaciones espontáneas no implica necesariamente una identificación de señales más eficiente, era necesario evaluar si esa mejora cuantitativa y cualitativa tenía un impacto sobre el número de señales o de problemas de seguridad identificados, y la rapidez en su reconocimiento. Este aspecto no parecía haber sido abordado previamente en otros estudios. Por otra parte, en general, había pocos estudios en los que se describiese qué tipo de reacciones adversas se identificaban a través de notificación espontánea en el ámbito hospitalario.⁸⁴⁻⁸⁹

Sobre el efecto de la intervención en las características de las notificaciones

Hasta donde pudimos comprobar, nuestro estudio fue el primero en evaluar el efecto de una intervención sobre las características específicas de las reacciones adversas notificadas en un entorno hospitalario, los medicamentos implicados y el número de señales identificadas. Nuestros resultados han demostrado que la mejora en la notificación espontánea de reacciones adversas realizadas a raíz de la intervención nos permitió detectar varias señales y problemas de seguridad.

Edad y sexo de los pacientes

En nuestro estudio no se observó un efecto de la intervención respecto al sexo y la edad de los pacientes descritos en las notificaciones recibidas. Tanto la proporción de mujeres y hombres (entorno al 50%), como la mediana de edad (64 años), se mantuvieron en ambos períodos de estudio.

Demanda asistencial

Por otra parte, durante el periodo de intervención aumentaron en número absoluto, tanto las notificaciones espontáneas de reacciones adversas que habían motivado el ingreso hospitalario como las ocurridas durante la hospitalización; pero no aumentó la notificación de reacciones adversas atendidas en el servicio de urgencias. Vale la pena destacar que en el segundo período empezaron a notificarse casos identificados en las consultas ambulatorias del hospital. En este sentido, el efecto de la intervención fue evidente, ya que en las sesiones se había informado a los médicos de que podían notificar reacciones adversas sospechadas en cualquier entorno asistencial. Y pone de manifiesto que la notificación espontánea permite identificar reacciones adversas en ámbitos en los que no se realizan estudios de farmacovigilancia más específicos, y que requieren dedicación de mayores recursos. El que no hubiese un aumento de la notificación de reacciones adversas atendidas en urgencias a pesar de la intervención, se podría atribuir a la intensa presión asistencial, especialmente marcada a este nivel, la falta de tiempo y otras prioridades clínicas, que ya habían sido argumentadas como potenciales obstáculos a la notificación espontánea de reacciones adversas por los médicos de nuestro hospital.⁷⁸ Esto sugiere que para conseguir un aumento de las notificaciones procedentes de esta área asistencial pueden ser necesarias otras estrategias específicas.⁸⁹

Gravedad y desenlace

Como ya se ha comentado, la intervención si tuvo una influencia positiva sobre la notificación de reacciones adversas graves, que en términos absolutos aumentó más de seis veces. Además se identificaron más casos de reacciones adversas que dejaron secuelas y más casos que tuvieron un desenlace mortal.

Tipo de reacciones adversas y fármacos sospechosos

El perfil de las reacciones adversas y de los medicamentos implicados varía en función del método de identificación empleado, e incluso varía ampliamente entre los estudios que emplean un mismo método en función, por ejemplo de los servicios en los que se llevan a cabo. En los estudios que incluyen principal o exclusivamente hospitalizaciones relacionadas con reacciones adversas, los antiinflamatorios no esteroideos que causan sangrado gastrointestinal están ampliamente representados, seguidos por los medicamentos cardiovasculares y los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, en los estudios realizados en pacientes hospitalizados, destacan los antiinfecciosos y antibacterianos, que muy a menudo causan reacciones adversas (principalmente alérgicas), así como opioides, medicamentos cardiovasculares y anticoagulantes.⁶⁵

Los resultados de nuestro estudio muestran que durante el periodo de intervención aumentó la notificación de todo tipo de reacciones adversas y grupos farmacológicos. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron similares en ambos periodos, pero en el periodo de intervención aumentó la notificación de algunos tipos de reacciones adversas que apenas habían sido notificados en el primer periodo. Las reacciones cutáneas fueron las más frecuentemente notificadas en ambos periodos; las reacciones cardiovasculares, hematológicas, neurológicas y gastrointestinales también fueron frecuentemente notificadas en ambos periodos. Sin embargo, en el segundo periodo se observó un aumento en la notificación de trastornos endocrinológicos, urinarios y de reacciones hepáticas.

Aunque no evalúan el efecto de una intervención, algunos estudios publicados sí describen el perfil de reacciones adversas identificadas en el ámbito hospitalario a través de la notificación espontánea.⁸⁶⁻⁹¹ Al igual que en el nuestro, en la mayoría de estos estudios, las reacciones dermatológicas fueron las más frecuentes⁸⁷⁻⁹⁰ y la erupción cutánea fue la reacción adversa más notificada.^{87,88} También se notificaron con frecuencia reacciones adversas neurológicas, gastrointestinales y hematológicas. Sin embargo, y a diferencia del nuestro, es interesante destacar que en otros estudios rara vez se notifican trastornos endocrinos y urinarios. En nuestra opinión, la intervención podría ser responsable del aumento de la notificación de este tipo de reacciones adversas en el segundo período. Nuevos estudios deben llevarse a cabo para analizar el efecto de diferentes intervenciones sobre las características de las reacciones adversas notificadas espontáneamente.

En cuanto al efecto de la intervención sobre los subgrupos terapéuticos correspondientes a los medicamentos implicados como sospechosos en las notificaciones espontáneas realizadas, se observó un aumento en el periodo de intervención en la mayoría de ellos. Los antibióticos sistémicos, los antitrombóticos y los medicamentos cardiovasculares fueron los subgrupos terapéuticos más comúnmente involucrados en las notificaciones en ambos períodos. Estos subgrupos terapéuticos fueron también los más frecuentes en otros estudios que evaluaron los medicamentos implicados en notificaciones espontáneas de reacciones adversas en hospitales.^{88,89,91} En nuestro estudio, los cambios más destacables entre ambos períodos fueron el incremento en la proporción de inmunoestimulantes, de inmunosupresores y de psicoanalépticos. Además, los antineoplásicos, un subgrupo terapéutico destacado en otros estudios,^{87,89,90} también aumentaron durante la intervención. Igual que con el tipo de reacciones adversas notificadas, las diferencias en el perfil de medicamentos sospechosos entre los dos períodos, sugieren que la intervención permitió identificar reacciones adversas a medicamentos implicados con poca frecuencia en el primero.

Resultaría interesante evaluar el efecto de otras intervenciones sobre el perfil de órganos afectados por las reacciones adversas y los grupos de medicamentos implicados en las notificaciones espontáneas.

Reacciones adversas a medicamentos de reciente comercialización

Aunque en ambos periodos de estudio la proporción de exposiciones sospechosas a nuevos medicamentos fue similar y se situó alrededor del 10% del total de exposiciones sospechosas, en el segundo periodo aumentó tanto el número absoluto de exposiciones sospechosas como el número de principios activos a nuevos medicamentos.

Uno de los principales objetivos de la notificación espontánea de reacciones adversas es detectar problemas de seguridad relacionados con nuevos medicamentos. Sorprendentemente, este aspecto no había sido analizado en los estudios publicados sobre la notificación espontánea en los hospitales.

Asociaciones fármaco-reacción

La mayoría de las asociaciones fármaco-reacción notificadas en ambos periodos de estudio eran reacciones bien conocidas, y estaban relacionadas con medicamentos con una amplia experiencia de uso. Entre estas asociaciones destacaron la hemorragia por enoxaparina, la hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico y el hipertiroidismo por amiodarona. Lejos de no tener valor, la notificación de reacciones adversas conocidas puede ser útil para identificar los problemas locales o en subgrupos específicos de población en relación con el uso de determinados fármacos. Por ejemplo, en nuestro hospital, la identificación de hemorragias relacionadas con el uso de heparinas de bajo peso molecular, condujo a un análisis de los casos graves con el fin de identificar posibles factores de riesgo.⁹²

Más allá de que al aumentar el volumen de notificaciones aumenta también el número de asociaciones fármaco-reacción de todo tipo, de que durante el segundo periodo cambia el perfil de las más frecuentemente notificadas, y de que en ambos periodos mayoritariamente se trata de reacciones adversas descritas y conocidas para los medicamentos implicados, es relevante destacar que la intervención permitió aumentar la notificación de reacciones adversas poco conocidas o desconocidas. Con ello, la probabilidad de identificar señales aumenta.

Señales y problemas de seguridad identificados

A partir de los casos notificados durante el primer periodo no se identificaron señales. En el segundo, dos casos graves que describían asociaciones fármaco-reacción hasta entonces desconocidas o poco conocidas fueron considerados señales y, tras su evaluación, requirieron la adopción de medidas reguladoras por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Nuestro estudio mostró que durante la intervención aumentó el número de exposiciones sospechosas a medicamentos de reciente comercialización y el número de casos graves, incluidos los que tienen un desenlace mortal. De hecho, una de las señales identificadas hacía referencia a una reacción grave asociada a un medicamento recientemente comercializado, la drotrecogina alfa activada, y surgió a partir de la notificación de una hemorragia intracraneal mortal asociada a su uso. Además, el caso ocurrió en un paciente que había sido sometido recientemente a una cirugía, aspecto que motivó una revisión de los datos de seguridad de este medicamento en la población quirúrgica y la solicitud de adopción de medidas reguladoras relacionadas con las condiciones de uso autorizadas para este medicamento. En consecuencia, la AEMPS propuso cambios en las condiciones de uso autorizadas de drotrecogina alfa a nivel europeo. Estas propuestas contribuyeron a la actualización de las condiciones de uso autorizadas y de las contraindicaciones de este medicamento.⁹³

Por otra parte, en el periodo de intervención se notificaron dos reacciones previamente desconocidas y asociadas a medicamentos antiguos, que cumplían la definición de señal y dieron lugar a decisiones reguladoras por parte de la AEMPS.

La primera señal se identificó a raíz de la notificación de un caso de pseudoproteinuria asociada al uso de succinato de gelatina o gelafundina (gelatina succinato), que impulsó cambios en la ficha técnica del producto alertando de la posibilidad de presentación de este fenómeno en pacientes tratados con dicho expansor plasmático. La ficha técnica del medicamento se actualizó para incluir el potencial riesgo de presentación de pseudoproteinuria,⁹⁴ y para informar a los profesionales se remitió una carta "Estimado Dr." a nefrólogos y a la Organización Nacional de Trasplantes.

Otra de las notificaciones condujo a la retirada del mercado de la veraliprida. Esta segunda señal se identificó a partir de la notificación de un caso de síndrome de abstinencia de veraliprida; que motivó una reevaluación de la relación beneficio-riesgo del uso de esta ortopramida en el tratamiento de los sofocos de la menopausia. La revisión concluyó considerando desfavorable la relación beneficio-riesgo de este medicamento y solicitando su retirada del mercado. La AEMPS retiró del mercado la veraliprida en 2005.⁹⁵ Posteriormente, la EMA recomendó también la retirada de este medicamento del mercado europeo.⁹⁶

Este punto resulta de especial interés porque pone de manifiesto que incluso los medicamentos antiguos deben mantenerse bajo vigilancia mientras estén comercializados para detectar posibles reacciones previamente desconocidas. Tal fue el caso de la veraliprida, en el que además de identificarse un nuevo efecto adverso grave, se dio la circunstancia de que no había datos sólidos acerca de su eficacia, lo que dio lugar a considerar desfavorable su relación beneficio riesgo.

Limitaciones y fortalezas de los estudios

Entre las limitaciones de nuestros estudios cabe mencionar en primer lugar, las relacionadas con la generalización de los resultados obtenidos. Además de que han sido realizados en un único hospital, se trata de un hospital con determinadas características. Se trata de un hospital terciario, docente, el más grande de nuestra área geográfica, y con una particular relación con el Centro Autónomo de Farmacovigilancia, que se encuentra en el hospital y plenamente integrado en el Servicio de Farmacología Clínica. Por otra parte, al habernos dirigido únicamente al colectivo médico, no podemos hacer extensibles nuestros hallazgos a otros profesionales sanitarios que indudablemente pueden jugar un destacado papel en la identificación y notificación de reacciones adversas en el ámbito hospitalario.^{63,72}

En cuanto a los obstáculos identificados, la metodología cualitativa empleada también limita su validez externa y no permite dar resultados cuantitativos. Sin embargo, cabe destacar que la necesidad de explorar las barreras a la notificación espontánea con una metodología cualitativa había sido resaltada por ser útil para el conocimiento de opiniones y actitudes y para identificar elementos a mejorar en el sistema de notificación espontánea para conseguir una mayor participación de los profesionales.⁹⁷ Nuestro estudio identificó varias barreras y diferentes alternativas para superarlas, de gran valor como primer paso para mejorar la notificación espontánea el Hospital Vall d'Hebron, puesto que nos permitía adaptar futuras acciones a las necesidades percibidas de nuestros potenciales notificadores. No obstante, pensamos que también podrían ser útiles para otros hospitales.

Para el análisis cuantitativo del efecto de la intervención, se escogió como variable de respuesta un recuento de datos, el número de notificaciones al mes; por lo tanto, se podría cuestionar la idoneidad del modelo ARIMA, ya que también podrían ser apropiados otros enfoques (por ejemplo, de Poisson o la regresión binomial negativa).

Sin embargo, aunque no se muestran datos, los resultados que obtuvimos aplicando estos otros métodos fueron similares a los presentados, y con nuestro análisis la estimación del efecto fue más conservadora. Aunque nuestro estudio no incluyó un grupo control, el método empleado para el análisis le confiere robustez metodológica. El análisis de series temporales es el método más apropiado para evaluar la influencia de una intervención sobre la tendencia en la tasa de notificación. El uso de esta metodología permite eliminar posibles fuentes de sesgo, como la variación estacional, y minimizar los efectos de los cambios de comportamiento durante largos períodos de tiempo,⁷⁷ aunque no podemos descartar la influencia de otros factores en los resultados observados. Sin embargo, el número de notificaciones espontáneas remitidas al CAFV de Cataluña por otro hospital catalán, se mantuvo estable durante los dos periodos de estudio.

También supone una limitación el no disponer de información sobre otros factores potencialmente relevantes, que podrían haber influido en los efectos observados, como los años transcurridos desde la graduación, la categoría de los médicos, la especialidad médica, los estudios de postgrado o la formación previa de los médicos, o la tasa basal de notificación.⁹⁸ En el futuro debería analizarse el efecto de estos y otros factores.

Por otra parte, el número de señales identificado fue bajo y no podemos confirmar el efecto de la intervención sobre su detección. Además, el trabajo conjunto del Servicio de Farmacología Clínica y el Centro de Farmacovigilancia puede favorecer una mayor sensibilización y una más rápida transferibilidad de la información sobre reacciones adversas generada en el hospital al conjunto del SEFV-H.

A pesar de todas estas limitaciones, nuestro estudio generó nueva información sobre el efecto positivo obtenido tras una intervención específica sobre la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, las características de las reacciones adversas notificadas, los medicamentos implicados y las señales identificadas. Esto confirma la utilidad de aplicar este tipo de estrategias combinadas

para mejorar la notificación espontánea de reacciones adversas en los hospitales, tal como también sugieren otros estudios.⁶³ Por otra parte, estos resultados pueden ser e incluso deben ser utilizados como un argumento para estimular la notificación espontánea por los profesionales sanitarios, puesto que constituyen un claro ejemplo de la utilidad de la notificación espontánea y de las actividades de farmacovigilancia.

Continuidad de la intervención en el Hospital Vall d'Hebron

A la vista de su efecto positivo, la estrategia de intervención ideada para promover la notificación espontánea en nuestro hospital se ha seguido aplicando hasta la actualidad. También nos animó a continuar el proyecto el comprobar que los médicos consideraban interesantes y útiles las sesiones de formación con retroalimentación e información sobre diferentes aspectos de farmacovigilancia. La opinión de los médicos respecto a estas actividades formativas fue valorada a través de una encuesta cerrada; la metodología y los resultados de este estudio fueron también publicados y se adjuntan en el Anexo III de esta memoria. Cabe mencionar que los médicos residentes mostraron menos interés en las sesiones de farmacovigilancia que los médicos de plantilla.⁹⁹ Esto podría deberse a que en su etapa formativa están más interesados en temas propios de su especialidad, pero en cualquier caso sugiere que debe hacerse un esfuerzo adicional para motivar a este colectivo e investigar otras estrategias, y muestra que debemos estar atentos a las necesidades específicas de los diferentes profesionales sanitarios y adaptar las intervenciones para procurar el éxito de las mismas.

Respecto al valor de las sesiones formativas presenciales, mencionar que como estrategia para estimular la notificación espontánea en cantidad y calidad, han dado mejores resultados que fórmulas promocionales basadas en contactos telefónicos con los potenciales notificadores.¹⁰⁰

La continuidad del proyecto nos ha dado la oportunidad de hacer un seguimiento y una valoración de sus resultados a más largo plazo. A los cinco años de la intervención, en 2007, el número de notificaciones espontáneas se había multiplicado por 16 respecto a 2002. Además, la mayoría de las notificaciones fueron de reacciones adversas graves, y seguían en aumento las de RAM desconocidas y a nuevos medicamentos.¹⁰¹ Actualmente, podemos decir que el efecto sobre la mejora cuantitativa y cualitativa de la notificación espontánea se mantiene, pero la estrategia muestra signos de agotamiento desde 2012. En las tablas 1 y 2 del Anexo IV se muestra la evolución, hasta 2014, del número total de notificaciones espontáneas, y distribución de las notificaciones graves, de las que describen asociaciones fármaco-reacción desconocidas y de aquellas en las que está implicado un nuevo medicamento; así como el ámbito asistencial en el que se han generado. Este estancamiento de la mejora hace pensar que la obligatoriedad establecida por la legislación no modifica sustancialmente el comportamiento de los médicos. Pero un factor que sí podría haber influido es la disminución de los incentivos económicos a la notificación de RAM en el hospital, puesto que aunque se siguen manteniendo a nivel institucional y de algunos médicos a nivel individual, se han ido desvinculando progresivamente de los objetivos de los servicios clínicos.

A lo largo de todos estos años, la legislación en farmacovigilancia ha ido cambiando. En 2007 se publicó un nuevo Real Decreto de farmacovigilancia¹⁰² que presentaba como principales novedades, la incorporación de los errores de medicación que producen un daño en el paciente en la definición de reacción adversa y la priorización del tipo de reacciones adversas a notificar, que se concretaba en aquellas que clásicamente se han considerado de especial interés. Actualmente, el Real Decreto en vigor contempla una definición de reacción adversa todavía más amplia, e incluye a los ciudadanos como potenciales notificadores.¹⁰³

Los médicos del hospital han sido informados de estos cambios legislativos en el contexto de la intervención. Aunque la influencia de estos cambios no ha sido específicamente analizada, como muestra de que se han visto reflejados en su actividad notificadora, cabe mencionar la notificación al programa de varios casos de

hipercalcemia y/o hipervitaminosis D asociados al uso de calcifediol, algunos de ellos como consecuencia de errores de medicación. Estas notificaciones merecen especial mención porqué motivaron la revisión de los casos recibidos en el conjunto del SEFV-H, y dieron lugar a que la ficha técnica y el prospecto de Hidroferol® incluyan actualmente información detallada sobre el riesgo de intoxicación y recomendaciones para su prevención.¹⁰⁴ Una vez más vemos un ejemplo de cómo la notificación de casos individuales sigue contribuyendo a generar conocimiento útil para tomar medidas que permitan hacer un uso más seguro de los medicamentos.

Recientemente se ha incorporado a la estrategia de intervención, el facilitar la notificación incluyendo un enlace al formulario online en la historia clínica electrónica del paciente. Los médicos de nuestro hospital ya habían sugerido que esta acción podría ayudar a mejorar. En un estudio portugués se ha observado el efecto positivo y coste-efectivo de disponer de estos enlaces en la promoción de la notificación espontánea entre los médicos de hospital.¹⁰⁵ En nuestro caso deberemos esperar un tiempo para evaluar el posible efecto sobre la notificación.

Reflexiones

Algunos de los obstáculos identificados y de las posibles soluciones propuestas ponen de relieve que para los médicos la notificación de reacciones adversas no es una actividad integrada en la práctica médica habitual y es vista más bien como algo burocrático que supone un esfuerzo adicional, y cuya utilidad no perciben claramente. Queda patente que la notificación de reacciones adversa no figura entre sus prioridades y, sin embargo, son ellos el elemento clave para conseguir un sistema de notificación espontánea eficiente. Por tanto, es importante que reconozcan la utilidad del sistema y su vital contribución a la farmacovigilancia, y al uso seguro de los medicamentos, para que la NE quede integrada en la práctica clínica habitual.

Respecto a la intervención de mejora, el hecho de que el efecto positivo sobre la participación de los médicos en la notificación espontánea se agote en el tiempo, corrobora la necesidad de mantener acciones regulares que les mantengan formados, interesados y motivados. La formación y la información en farmacovigilancia se revelan como un destacado factor en mejorar la participación de los profesionales, y deben potenciarse a nivel de pre y postgrado. En este sentido, una relación estrecha, fluida y continuada entre los notificadores y los responsables de farmacovigilancia, que cuide aspectos formativos y de retroalimentación es esencial para generar una cultura favorable a la notificación de reacciones adversas.

También deberemos seguir explorando fórmulas de colaboración más directas, como la incorporación a los servicios clínicos de un profesional de apoyo a la investigación, que sea un referente en temas de farmacovigilancia y que haga de nexo entre los notificadores y el PFvH. Esta estrategia ya se ha mostrado efectiva para conseguir un aumento de las notificaciones en algunos hospitales franceses.¹⁰⁶

Nuestros estudios se han dirigido al colectivo médico, pero en un futuro deberemos también centrar nuestra atención en los factores que influyen en la participación de otros profesionales sanitarios del hospital, farmacéuticos y personal de enfermería, y en como implicarles en ésta y otras actividades de farmacovigilancia.

Potenciar la notificación espontánea en el hospital es una manera sencilla y de bajo coste, útil para generar información sobre las reacciones adversas a los medicamentos y ofrece la oportunidad de generar señales sobre potenciales problemas de seguridad relevantes de los medicamentos. Además, con ello se consigue complementar la información obtenida con programas de monitorización intensiva o estudios específicos, que implican la dedicación de mayores recursos, no siempre disponibles.

En la potenciación de la participación de los profesionales sanitarios en la notificación espontánea y en el desarrollo de otras actividades de farmacovigilancia es preciso el apoyo de las instituciones sanitarias a todos los niveles. En nuestro proyecto,

contamos con la implicación de la Dirección asistencial y las Comisiones Farmacoterapéutica y de Seguridad de Pacientes, y nuestras acciones quedaron enmarcadas tanto en aspectos de gestión como en el plan de calidad del hospital.

No se debe olvidar que la finalidad última de toda actividad de farmacovigilancia es la prevención de las reacciones adversas, procurando un uso seguro de los medicamentos. Por ello es importante que en el hospital, además de detectar y notificar reacciones adversas a medicamentos, se disponga de estructuras que, con el apoyo de la Comisión Farmacoterapéutica o comisiones específicas de seguridad, garanticen un seguimiento de los problemas identificados, definan y articulen posibles estrategias de prevención, y analicen su impacto sobre los indicadores de calidad de la prescripción y de la asistencia sanitaria. En esta labor de prevención, es también de vital importancia contemplar el apoyo que pueden ofrecer las tecnologías de la información, por ejemplo permitiendo el registro de las reacciones adversas en la historia clínica electrónica de los pacientes y alertando ante la prescripción de un medicamento para el que ya ha presentado una determinada reacción adversa, y apostar por su desarrollo.

Aunque excede el ámbito del hospital, el aumento de notificaciones derivado de las actividades de intervención llevadas a cabo, incrementa la carga de trabajo en el Centro de Farmacovigilancia, y podría hacer necesario destinar mayores recursos para el manejo adecuado de un mayor volumen de información sobre reacciones adversas a medicamentos, que permita transformar esa información en nuevo conocimiento sobre el perfil de seguridad de los medicamentos, en beneficio de los pacientes.

CONCLUSIONES

La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos es el método más eficiente para detectar nuevos problemas de seguridad relacionados con su uso en la práctica clínica. La infranotificación, como principal limitación del sistema de notificación espontánea, justifica todo esfuerzo a determinar los factores que influyen en ella y a tratar de combatirla.

1. La metodología cualitativa de grupos focales es útil para conocer los motivos por los que la participación de los médicos en la notificación espontánea es baja y para identificar elementos a mejorar para conseguir una mayor participación.
2. Los médicos del hospital perciben como principales obstáculos a la notificación espontánea, los problemas relacionados con la actividad asistencial y con la organización de las actividades de farmacovigilancia hospitalaria. Solventar estos obstáculos puede conducir a una mejora de la notificación espontánea.
3. Las soluciones que sugieren para estimular su actividad notificadora están relacionadas con facilitar el contacto y el acceso rápido con los responsables de la farmacovigilancia en el hospital, simplificar el proceso de notificación, priorizar las reacciones adversas a notificar y realizar actividades regulares de formación, información y retroalimentación sobre temas de farmacovigilancia.
4. Una intervención basada en actividades formativas e incentivos económicos a través de acuerdos de gestión clínica, conduce no sólo a una mejora cuantitativa en la notificación espontánea de reacciones adversas por los médicos del hospital, sino también a una mejora cualitativa en términos de gravedad de las reacciones notificadas, grado de conocimiento previo de la asociación fármaco-reacción y reciente comercialización de los medicamentos implicados.

5. El impacto cuantitativo de la estrategia de mejora sobre la notificación de sospechas de RAM en el hospital se reflejó en un aumento del número absoluto de notificaciones espontáneas, que se triplicó durante el período de intervención.

6. El impacto también fue positivo en términos cualitativos, con un incremento del número de notificaciones relevantes, es decir, que describían reacciones adversas graves, desconocidas o asociadas al uso de nuevos medicamentos. El número de notificaciones de reacciones adversas graves aumentó más de seis veces, cuatro veces el de notificaciones en las que se describía una asociación fármaco-reacción desconocida y más de tres veces el de exposiciones sospechosas a medicamentos de reciente comercialización.

7. Durante la intervención se generaron señales que contribuyeron a la toma de decisiones por parte de las autoridades reguladoras, la retirada de un medicamento del mercado en un caso, o cambios en la información contenida en la ficha técnica en otros.

En el futuro deberá analizarse el efecto de otros tipos de intervención sobre la mejora de la notificación espontánea de reacciones adversas en los hospitales, su contribución a la detección de señales, y la rapidez de su reconocimiento. También habría que dirigir esfuerzos a ver cómo estas actividades deben ser utilizadas a nivel local para conseguir un uso seguro de los medicamentos que revierta en una mayor seguridad de los pacientes.

La sensibilización e implicación de los profesionales del hospital en las actividades de farmacovigilancia debe ser un objetivo institucional prioritario, puesto que redundará en una asistencia sanitaria de mayor calidad.

La incorporación de las actividades de farmacovigilancia contribuye a mejorar la prevención de las reacciones adversas a medicamentos, el verdadero reto a conseguir en beneficio de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of nacional centres. Tecnical Report Series N° 498. Geneva: WHO, 1972.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 1998; 279: 1200-1205.
3. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ 2000; 320: 1036.
4. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. Med Clin (Barc) 2002; 118: 205-210.
5. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B-E, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002; 11: 65-72.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329:15-9.
7. Pedrós C, Quintana B, Rebolledo M, Porta N, Vallano A, Arnau JM. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70: 361-367.
8. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. Drug Saf 2010;33(3):233-44.
9. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions. How worried should we be? JAMA 1998; 279(15): 1216-1217.
10. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-308.

11. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
12. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-311.
13. Griffin JP. The cost of adverse drug reactions. *Scrip Magazine* 1998; 70: 34.
14. Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Bégau B, Welsch M, Imbs JL. Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. *Thérapie* 2000; 55: 137-139.
15. Vallano Ferraz A, Agustí Escasany A, Pedrós Xolvi C, Arnau de Bolós JM. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit* 2012; 26(3): 277-283.
16. Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Fifth ed. London: Chapman & Hall Medical; 1998: 40-64.
17. O'Neill P, Sussex J. International Comparison of Medicines Usage: Quantitative Analysis. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.abpi.org.uk/our-work/library/industry/Documents/meds_usage.pdf
18. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. WHO Press, World Health Organization. Geneva 2006. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf
19. Buenas prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BPFV-SEFV_octubre-2008.pdf

20. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat ; 1993: 111-130.
21. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2: 1358.
22. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1962; 1: 271-272.
23. Wiholm BE, Olsson S, Moore N, Waller P. Spontaneous reporting systems outside the United States. In Pharmacoepidemiology, 3rd ed, ed. Strom BL. Chichester: Wiley 2000; 175–92.
24. Madurga M, de Abajo FJ, Martín Serrano G, Montero D. El Sistema Español de Farmacovigilancia. En Grupo IFAS, ed. Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Madrid, Jarpyo Editores, 1998:37-61.
25. Palop R, Adín J. El sistema español de farmacovigilancia: organización y funciones. En: De Abajo F, Madurga M, Olalla JF, Palop R, eds. La farmacovigilancia en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1992.
26. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. 2^a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 147-170.
27. Madurga M, Lázaro E, Martín-Serrano G, Quiroga MC. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: su historia en cifras. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo FJ (coordinadores). Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Ediciones de la Universidad de Oviedo. Oviedo, 2010: 31-46.
28. Bergvall T, Niklas Norén G, Lindquist M. vigiGrade: A tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Safety 2014; 37(1): 65-77.

29. World Health Organization. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/>
30. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351: 1200–1.
31. Edwards R, Olsson S, Lindquist M, et al. Global drug surveillance: the WHO programme for international drug monitoring. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. Chichester: Wiley, 2005: 161-83.
32. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29: 385-6.
33. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B. Underreporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:177–181.
34. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990; 336: 156-158.
35. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Martín-Arias L.H. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:483-488.
36. Cereza García G. Participación de los profesionales sanitarios en el Programa de Tarjeta Amarilla. En: V Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de resúmenes de las ponencias. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/Farmacovigilancia/2004/V-Jornadas-Farmacovigilancia.htm>
37. Edwards R. Adverse drug reactions: finding the needle in the haystack. *Br Med J* 1997; 315:500.
38. Inman WHW, Weber JCP. The United Kingdom. In *Monitoring for Drug Safety*, 2nd edn, ed. Inman WHW, Lancaster: MTP Press 1986; 13–47.

39. Bateman DN, Sanders GL, Rawlins MD. Attitudes to ADR reporting in the Northern Region. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 421–6.
40. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD, Wood SM. Attitudinal survey of ADR reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 223–6.
41. McGettigan P, Feely J. ADR reporting: opinions and attitudes of medical practitioners in Ireland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995.
42. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union: the European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 423-7.
43. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, et al. Attitudinal survey of voluntary reporting of ADR. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 623-7.
44. Cosentino M, Leoni O, Oria C, et al. Hospital-based survey of doctor's attitudes to adverse drug reactions and perception of drug-related risk for adverse reaction occurrence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8: S27-35.
45. Bäckström M, Mjorndal T, Dahlqvist R, et al. Attitudes to reporting ADR in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:729-32.
46. Figueiras A, Tato F, Fontainas J, et al. Physicians' attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *J Eval Clin Pract* 2001; 7: 347-54.
47. Hasford J, Goettler M, Munter KH, et al. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for ADR. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 945-50.
48. Herdeiro MT, Figueiras A, Polo' nia J, et al. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a casecontrol study in Portugal. *Drug Saf* 2005; 28: 825-33.
49. Chatterjee S, Lyle N, Ghosh S. A survey of the knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting by clinicians in Eastern India. *Drug Saf* 2006; 29: 641-2.

50. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32(1): 19-31.
51. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005; 165:1363–1369.
52. Aronson JK. Adverse drug reactions — no farewell to harms. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:131–135.
53. Kimelblatt BJ, Young SH, Heywood PM, et al. Improved reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 1086-9.
54. Fincham J. A statewide program to stimulate reporting of adverse drug reactions. *J Pharm Pract* 1989; 2: 239-44.
55. Scott HD, Thacher-Renshaw A, Rosenbaum SE, et al. Physician reporting of adverse drug reactions: results of the Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project. *JAMA* 1990; 263: 1785-8.
56. Nazario M, Feliu JF, Rivera GC. Adverse drug reactions: the San Juan Department of Veterans Affairs Medical Center experience. *Hosp Pharm* 1994; 29: 244-50.
57. McGettigan P, Golden J, Conroy RM, et al. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 98-100.
58. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, et al. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 1086-93.
59. Bracchi RCG, Houghton J, Woods FJ, et al. A distancelearning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting

- of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 221-3.
60. Castel JM, Figueras A, Pedrós C, et al. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf* 2003; 26: 1049-55.
61. Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating reporting of adverse drug reaction by using a fee. *BMJ* 1990; 300: 22-3.
62. Bäckström A, Mjörndal T. A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions: a way of dealing with an old problem? *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 381-5.
63. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf* 2013; 36(5): 317-28.
64. Laporte JR. Farmacovigilancia en el hospital. En *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 147-170.
65. Thürmann PA. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. *Drug Saf* 2001; 24:961–968.
66. Rawlins MD. Pharmacovigilance; paradise lost, regained or postponed?. The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29: 41–9.
67. Wysowski DK, Swartz L (2005) Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: The importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1363–1369.
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa. Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en:

- http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf
69. Armadans L, Carné X, Laporte JR. Detection of adverse reactions to drugs from the hospital admission diagnosis: method and results. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 124-7.
70. Ibañez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991; 6: 450-9.
71. Pedrós C. Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebron. IV Jornadas de Farmacovigilancia. Valencia, 2003. Libro de resúmenes. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/ca/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/Farmacovigilancia/2003/docs/IV-jornada-FV/libro-Resumen_IV-Jornadas-FV.pdf
72. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE NUM 173, DE 20 julio 2002.
73. Commission Directive 2000/38/EC of 5 June 2000 amending Chapter Va (Pharmacovigilance) of Council Directive 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. *Official Journal of the European Communities* 10.6.2000: L139/28-L139/30 [en línea]. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000L0038&from=EN>
74. Mays N, Pope C. Rigour and qualitative research. *BMJ* 1995; 311: 109–12.
75. Kitzinger J. Qualitative research. Introducing focus groups. *BMJ* 1995; 311: 299–302.
76. Meyboom RHB, Royer RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 87-97.
77. Box GEP, Jenkins GM, Reinsel GC. *Time series analysis: forecasting and control*. 3rd ed. Englewood Cliffs (NJ): Prentice Hall, 1994.

78. Vallano A, Cereza G, Pedrós C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacology* 2005; 60(6): 653-658.
79. Pedrós C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians. A time series analysis in Spain. *Drug Safety* 2009; 32(1): 77-93.
80. Cereza G, Agustí A, Pedrós C, Vallano A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 937-945.
81. Biriell C, Edwards R. Reasons for reporting adverse drug reactions - some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6: 21-26.
82. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Johansson ML, Tukukino C, Ny L. Reporting of adverse drug reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 505-508.
83. Pirmohamed M, Darbyshire J. Collecting and sharing information about harms. *BMJ* 2004; 329: 6-7.
84. Maistrello I, Morgutti M, Maltempo M, Dantes M. Adverse drug reactions in hospitalized patients: an operational procedure to improve reporting and investigate underreporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995; 4: 101-106.
85. Cox AR, Anton C, Goh CHF, Easter M, Langford NJ, Ferner RE. Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 337-339.
86. Ortega A, Aguinagalde A, Lacasa C, Aquerreta I, Fernández Benítez M, Fernández LM. Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1491-1496.

87. Jose J, Rao PGM. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res* 2006; 54:226–233.
88. Arulmani R, Rajendran SD, Suresh B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65: 210–216.
89. Baniasadi S, Fahimi F, Shalviri G. Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:408–411.
90. Uppal R, Jhaj R, Malhotra S (2000) Adverse drug reactions among inpatients in a north Indian referral hospital. *Natl Med J India* 2000; 13: 16–18.
91. Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Monstastruc J-L, Lapeyre-Mestre M (2006) Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 225–231.
92. Vallano Ferraz A, Pedrós Cholvi C, Montané Esteva E, Bejarano Romero F, López Andrés A, Cereza García G, Arnau de Bolós JM. Hemorragias en pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular. *Rev Clin Esp* 2002; 202(11): 583-587.
93. European Medicines Agency. Xigris. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Changes made after 01/10/2004. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000396/WC500058069.pdf
94. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del Medicamento. Gelafundina®. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61627/FT_61627.pdf
95. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa. Suspensión de comercialización de veraliprida (Agreal®). [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-11_veraliprida.htm

96. European Medicines Agency. Agreal. [Consultado el 4 de octubre de 2015]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Agreal/human_referral_000113.jsp
97. Anonymous. Improved ADR Reporting: Report from working groups at the twenty-sixth annual meeting of National Centres, WHO International Drug Monitoring Programme, 8–10 December 2003. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2004; 2: 6.
98. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A. On behalf of the GREPHEPI group. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf* 2015; 38: 198-196.
99. Vallano A, Pedrós C, Agustí A, Cereza G, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Educational sessions in pharmacovigilance: What do the doctors think? *BMC Research Notes* 2010; 3: 311.
100. Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polónia J, Falcão A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting. A cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf* 2012; 35(8): 655-665.
101. Cereza G, Agustí A, Pedrós C, Garcia Doladé N, Aguilera C, Danés I, Sabaté M, Vallano A, Arnau JM. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in a hospital: evolution after an intervention. Abstract OJ-08. En: XXI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Barcelona, 2008:11.
102. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 262, de 1 de noviembre de 2007. [Consultado el 13 de agosto de 2015]. Disponible en:
<http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/01/pdfs/A44631-44640.pdf>
103. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013. [Consultado

el 13 de agosto de 2015]. Disponible en :

<http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>

104. Garcia Doladé N, Cereza García G, Madurga Sanz M, Montero Corominas D. Riesgo de hipercalcemia e hipervitaminosis D por calcifediol. Revisión de casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 2013; 141(2): 88-89.

105. Ribeiro-Vaz I, Santos C, da Costa-Pereira A, Cruz-Correia R. Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form. An ecological study in Portugal. *Drug Saf* 2012; 35(5): 387-394.

106. Gony M, Badie K, Sommet A, Jacquot J, Baudrin D, Gauthier P, Montastruc JL, Bagheri H. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals. Results of the French Pharmacovigilance in Midi-Pyrénées Region (PharmacoMIP) Network 2-year pilot study. *Drug Saf* 2010; 33(5): 409-416.

ANEXO I. Diapositivas de las sesiones

targeta groga

targeta groga

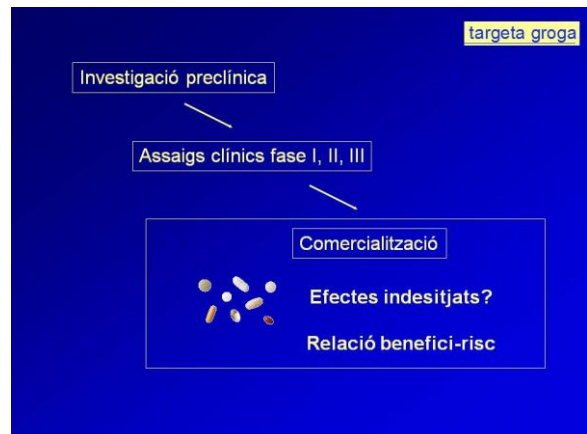
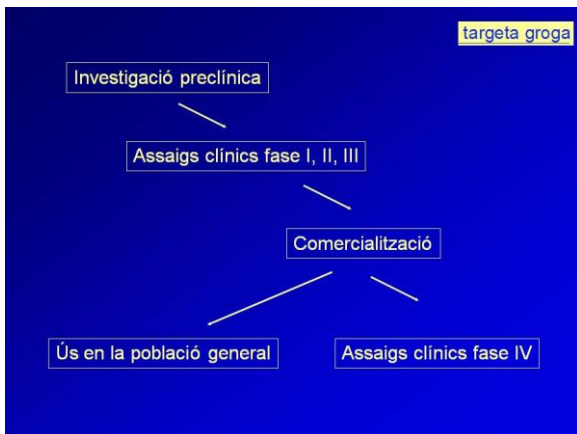
Fundació Institut Català de Farmacologia 

Servei de Farmacologia Clínica 
Hospital Universitari Vall d'Hebron

targeta groga

Farmacovigilància

Activitat de salut pública que té per objectiu la identificació, quantificació, avaluació i prevenció dels riscos associats a l'ús de medicaments.



targeta groga

Reacció adversa

Qualsevol efecte perjudicial o indesitjat que es presenta després de l'administració d'un medicament a les dosis normalment utilitzades per a la profilaxi, el diagnòstic o el tractament d'una malaltia.

targeta groga

Objectius de la Farmacovigilància

1. Identificar efectes indesitjats no descrits prèviament

Notificació de casos clínics de sospita de RAM 

↓

Generació d'hipòtesis de relacions causals

↓

Detecció de senyals

Possible relació causal entre un esdeveniment indesitjat i un fàrmac quan aquesta relació era desconeguda o estava documentada de forma incompleta

targeta groga

Objectius de la Farmacovigilància

2. Quantificar el risc dels efectes indesitjats associats a l'ús de determinats fàrmacs

Estudis de casos i controls
Estudis de cohorts

OR, RR

targeta groga

Objectius de la Farmacovigilància

3. Informar a les autoritats sanitàries i als professionals

Mesures?

targeta groga

Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS





1970
68 països
>2 milions de notificacions

targeta groga

La notificació espontània a Espanya

Sistema Espanyol de Farmacovigilància

- 17 Centres Autònoms de Farmacovigilància
- Centre Coordinador (Agència Espanyola del Medicament)
- Base de dades central: FEDRA
- Comitè Tècnic de Farmacovigilància
- Comitè de Seguretat de Medicaments
- Professionals sanitaris

targeta groga

RD 711/2002, de 19 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà (1)

Obligacions dels professionals sanitaris (metges, farmacèutics, infermers, etc.):

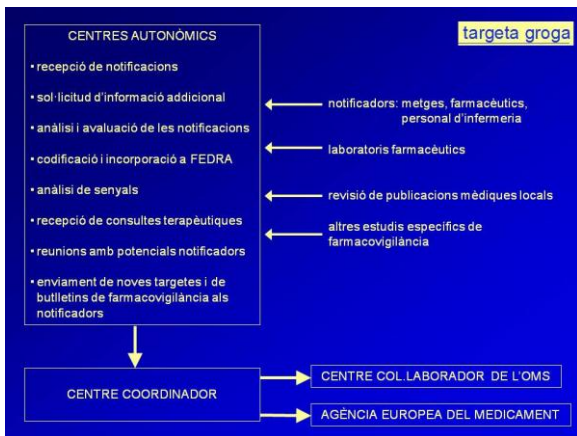
- a) Notificar tota sospita de RA de la qual en tinguin coneixement durant la seva pràctica habitual i enviar-la el més ràpidament possible al seu CAFV
- b) Conservar la documentació clínica de les sospites de RAM, a fi de completar o realitzar el seguiment en cas necessari
- c) Cooperar amb els tècnics del SEFV, proporcionant la informació necessària que aquests els hi sol·licitin per ampliar o completar la informació sobre la sospita de RA

targeta groga


RD 711/2002, de 19 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà (i 2)

Obligacions dels professionals sanitaris (metges, farmacèutics, infermers, etc.):

- d) Col·laborar amb els responsables de FV dels TAC, en cas de sospita de RA a una de les seves especialitats farmacèutiques, aportant la informació necessària per a la seva posterior notificació al SEFV
- e) Col·laborar, en qualitat d'experts, amb l'AEM i els CAFV, en l'avaluació dels problemes de seguretat dels medicaments



targeta groga



targeta groga

Avaluació de les notificacions

Relació de causalitat	Gravetat
• seqüència temporal	• lleu
• coneixement previ	• moderada
• efecte de la retirada del fàrmac sospitós	• greu
• efecte de la reexposició al fàrmac sospitós	• mortal
• existència d'una causa alternativa	

targeta groga

Què cal notificar?

- totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb fàrmacs de recent introducció en terapèutica
- totes les sospites de reaccions desconegudes o inesperades
- totes les sospites de reaccions que:
 - siguin mortals
 - posin en perill la vida del pacient
 - provoquin ingrès a l'hospital
 - allarguin l'estada hospitalària
 - provoquin absència laboral o escolar
 - siguin malformacions congènites o altres efectes irreversibles



Vall d'Hebron Servei de Farmacologia Clínica

Programa de Farmacovigilància Hospitalària a l'Àrea General de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

1984-actualitat

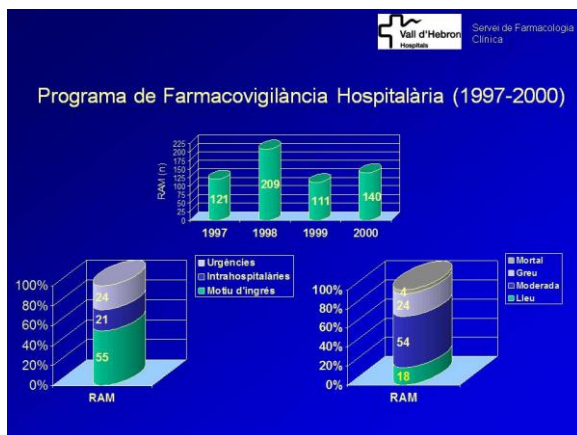
Identificació de:

- RAM que són motiu d'atenció a Urgències
- RAM que requereixen ingrès hospitalari
- RAM durant l'estada hospitalària

Vall d'Hebron Servei de Farmacologia Clínica

Mètodes d'identificació

	Notificació espontània	Consulta terapèutica	Revisió sistemàtica de diagnòstics d'ingrés
RAM que motiven atenció a Urgències	<input checked="" type="checkbox"/> 99%	<input checked="" type="checkbox"/> 1%	
RAM que requereixen ingrès hospitalari	<input checked="" type="checkbox"/> 1%	<input checked="" type="checkbox"/> 15%	<input checked="" type="checkbox"/> 84%
RAM durant l'estada hospitalària	<input checked="" type="checkbox"/> 83%	<input checked="" type="checkbox"/> 17%	
RAM identificades	41%	12%	47%



targeta groga

DE LA GENERACIÓ DE SENYALS A LA PRESA DE MESURES REGULADORES

targeta groga

fàrmac	reacció adversa	mesura reguladora
bendazac	hepatotoxicitat	retirada
cerivastatina	rabdomiòlisi	retirada
cinepazida	agranulocitosi	retirada
droxicam	hepatotoxicitat	retirada
ebrotidina	hepatotoxicitat	retirada
gangliòsids	sdr. Guillain-Barré, poliradiculopaties agudes	retirada
glafenina	hipersensibilitat, hepatotoxicitat	retirada
nefazodona	hepatotoxicitat	retirada
nimesulida	hepatotoxicitat	retirada
piriltidona	agranulocitosi	retirada

targeta groga

fàrmac	reacció adversa	mesura reguladora
cinnarizina, flunarizina	parkinsonisme, depressió	fixa tècnica: contraindicacions, efectes indesitjats
citilona	alteracions del gust	fixa tècnica: efectes indesitjats
cleboprida	riesc elevat de distonia aguda	adequació de la formulació
dinoprostona intravaginal	CID	fixa tècnica: contraindicacions, efectes indesitjats
infiximab	infecció tuberculosa	fixa tècnica: contraindicacions, recomanacions maneig

targeta groga

EBROTIDINA

Nou antihistamínic antiH₂ d'I+D nacional
ACC (n<1.000). Eficàcia similar a ranitidina, no problemes de seguretat

- Febrer/97 Comercialització; tractament de l'úlcus gastroduodenal
- Marc/98 Notificació al CFV d'Andalusia de 4 casos d'hepatitis possiblement associats a ebrotidina i procedents d'un mateix hospital

Avaluació: RAM greu i desconeguda, fàrmac sospitós de recent comercialització

- Maig/98 15 casos d'hepatitis associada a l'ús d'ebrotidina a FEDRA

targeta groga

Reaccions adverses hepàtiques associades a antiH₂ notificades al SEFV (FEDRA, 4/5/98)

AntiH ₂	notificacions tots	notificacions de reaccions hepàtiques	
	(n)	(n)	(%)
Cimetidina	99	5	5,1
Ranitidina	450	23	5,1
Famotidina	80	4	5,0
Nizatidina	7	-	-
Roxatidina	1	-	-
Ebrotidina	18	15	83,3

targeta groga

EBROTIDINA

- Febrer/97 Comercialització
- Marc/98 Senyal
- Maig/98 Presentació al Comitè Tècnic de Farmacovigilància
- Juliol/98 Avaluació per la Comissió Nacional de Farmacovigilància: retirada

targeta groga

CONCLUSIONS (1)

- En el moment de la comercialització d'un fàrmac, el coneixement que se'n té del seu perfil de seguretat és molt limitat i s'ha de considerar provisional.
- L'objectiu principal dels programes de notificació espontània de sospites de reaccions adverses a medicaments és identificar efectes indesitjats no descrits prèviament.



targeta groga


CONCLUSIONS (i 2)

- La notificació espontània com a mètode de detecció de senyals necessita de la participació activa de professionals sanitaris que sospitin efectes indesitjats, coneguin el Programa de la Targeta Groga i notifiquin.
- Els programes de farmacovigilància en l'àmbit hospitalari permeten la identificació de RA greus i/o associades a l'ús de medicaments d'ús restringit, i poden contribuir a la generació de senyals aportant informació de qualitat.


targeta groga

Si no teniu targetes a mà
Si no teniu temps per a omplir-les
Si no teniu una bústia a prop...

... també podeu notificar per telèfon...


4105

... o a través del web de la FICF
(www.icf.uab.es)



targeta groga

Fundació Institut Català de Farmacologia 

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Vall d'Hebron 

 Servei de Farmacologia Clínica targeta groga

- Sessions de presentació del SNE, el PFVH, i el Reial Decret: discussió i conclusions
- Resultats del PFVH, gener 2002-juliol 2003
- Novetats en farmacovigilància

targeta groga

Sessions de presentació del Sistema de Notificació Espontània i del Programa de Farmacovigilància Hospitalària a l'Àrea General

17 desembre 2002 – 21 maig 2003

Medicina Interna – H. Esperança Medicina Interna – Malalties sistèmiques Medicina Interna – 4ª planta Medicina Interna – Hepatologia Unitat de Patologia Infecciosa Unitat de Cures Intensives Cardiologia Hematologia	Digestiu Nefrologia Pneumologia Neurologia Unitat d'Esclerosi Múltiple Dermatologia Oncologia
---	---

targeta groga

Discussió

- **Obstacles que limiten la notificació de RAM**
- **Possibles solucions**

targeta groga

Obstacles que limiten la notificació de RAM

- Relacionats amb el diagnòstic o sospita de la RAM
 - No sospita de RAM
 - Incertesa diagnòstica
- Relacionats amb el PFVH i/o la seva organització
 - Desconeixement del SNE
 - Desconeixement del PFVH
 - Dificultats per l'accés i el contacte amb Farmacologia Clínica
 - Manca de retroalimentació
- Relacionats amb l'activitat assistencial
 - Manca de temps per notificar; qüestions de prioritats assistencials
 - Oblit
- Relacionats amb conflictes potencials
 - Problemes de confidencialitat de les dades
 - Possibles demandes jurídiques
 - Publicació a revistes científiques
- Altres obstacles

targeta groga

Possibles solucions als obstacles

- Facilitar accés i contacte
 - Telèfons de contacte
 - Persona de referència del propi servei
 - Persona de referència de Farmacologia Clínica
 - Contactes periòdics
- Facilitar informació i suport sobre RAM identificades
 - Informació específica de RAM concretes a demanda dels metges
 - Informació de resum general de RAM identificades pel PFVH
- Altres solucions

targeta groga

Obstacles relacionats amb la sospita o el diagnòstic de la RAM	Possibles solucions
No sospita de RAM	No és un obstacle
Incertesa diagnòstica	Sessions de presentació del SNE i del PFVH

targeta groga

Obstacles relacionats amb el PFVH i/o la seva organització	Possibles solucions
Desconeixement del SNE Desconeixement del PFVH	Sessions de presentació del SNE i del PFVH
<u>Dificultat d'accés i contacte amb Farmacologia Clínica</u>	<u>Notificació telefònica, cartell, contestador</u> <u>Notificació en xarxa o per internet</u> Bústia per TG i TG a mà Persones de referència: Serveis/Farmacol. Cl. Contactes periòdics Discussió conjunta de casos
Inconvenients de la notificació mitjançant formularis de TG	
Manca de retroalimentació	Informació sobre RAM a demanda dels metges Informació general sobre RAM identificades Informació escrita: informe de resposta per cada notificació, butlletins d'informació interns de l'hospital, notes informatives, etc.

targeta groga

Obstacles relacionats amb l'activitat assistencial	Possibles solucions
Manca de temps i/o prioritats assistencials Volum de notificació excessiu	Priorització de RAM Priorització de fàrmacs Identificació RAM informes d'alta
Oblit	Identificació RAM informes d'alta Retroalimentació

targeta groga

Obstacles relacionats amb conflictes potencials	Possibles solucions
Confidencialitat de les dades Possibles demandes jurídiques	Sessions de presentació del SNE i del PFVH
Publicació a revistes científiques	No és un obstacle

Vall d'Hebron Hospital Servei de Farmacologia Clínica

PFVH (AG_HVH)

Programa de Farmacovigilància Hospitalària a l'Àrea General de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

2002-Juliol 2003

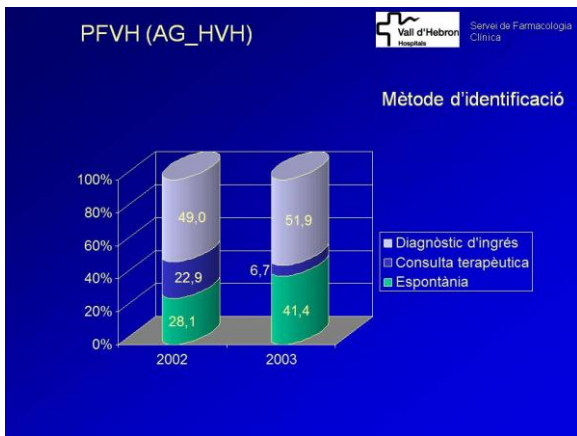
Identificació de:

- RAM que són motiu d'atenció a Urgències
- RAM que requereixen ingrés hospitalari
- RAM durant l'estada hospitalària

Vall d'Hebron Hospital Servei de Farmacologia Clínica

PFVH (AG_HVH)

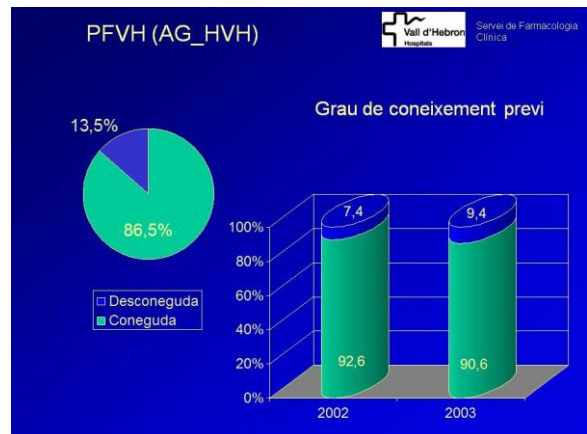
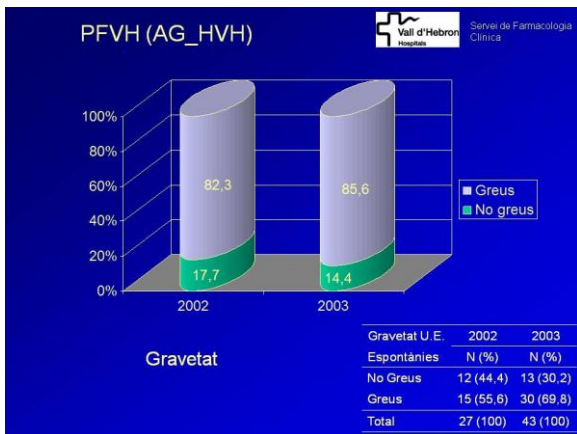
Tipus de RAM	2002	2003	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
RAM que motiven atenció a Urgències	9 (9,4)	8 (7,7)	17 (8,5)
RAM que requereixen ingrés hospitalari	63 (65,6)	74 (71,1)	137 (68,5)
RAM durant l'estada hospitalària	24 (25,0)	22 (21,2)	46 (23,0)
Total	96 (100)	104 (100)	200 (100)




Vall d'Hebron Hospital Servei de Farmacologia Clínica

PFVH (AG_HVH)

	Notificació espontània		Consulta terapèutica		Revisió sistemàtica diagnòstics d'ingrés	
	2002	2003	2002	2003	2002	2003
RAM que motiven atenció a Urgències	100%	100%	-	-	-	-
RAM que requereixen ingrés hospitalari	6,4%	23,0%	19,0%	4,0%	74,6%	73,0%
RAM durant l'estada hospitalària	58,3%	81,8%	41,7%	18,2%	-	-
RAM identificades	28,1%	41,4%	22,9%	6,7%	49,0%	51,9%



PFVH (AG_HVH)




Servei de Farmacologia Clínica

Reaccions Adverses	N	%
Gastrointestinals	63	25,7
Hematològiques	32	13,0
Neuropsiquiàtriques	31	12,7
Cardiovasculars	25	10,2
Cutànies	24	9,8
Hepàtiques	22	9,0
Endocrinometabòliques	16	6,6
Respiratòries	8	3,3
Generals	8	3,3
Altres*	16	6,4
Total	245	100

*musc-esq, òrgans dels sentits, generals, zona d'aplicació

PFVH (AG_HVH)




Servei de Farmacologia Clínica

Grup terapèutic dels fàrmacs sospitosos	N	%	Principis actius sospitosos	N
Analgèsics i antiinflamatoris	78	25,4	Àcid acetilsalílic	25
Cardiovasculars	54	17,6	Diclofenac	15
Antiinfecciosos i vacunes	51	16,6	Amoxicil·lina + àcid clavulànic	12
Hematològics	32	10,4	Dipirona	10
Psicofàrmacs (N, exclos N02)	30	9,8	Acenocumarol	10
Citostàtics	19	6,2	Enalapril	9
Digestiu i metabolisme	11	3,6	Enoxaparina	8
Hormones no sexuals	9	2,9	Furosemida	8
Respiratori	7	2,3	Espirinolactona	6
Altres*	16	5,3	Ibuprofèn	6
Total	307	100	Amiodarona	5

*gentiliniàns, dermatològics, variats

PFVH (AG_HVH)




Servei de Farmacologia Clínica

Fàrmacs nous (1999-2003)	N
1999	
Abacavir	2
Clopidogrel	3
Entacapona	1
Infiximab	1
Tirofiban	1
2000	
Bupropion	1
Celecoxib	3
Oxaliplatí	1
Rofecoxib	3
2001	
Capecitabina	1
Oxcarbazepina	1
Total	18*

*5,9% del total fàrmacs sospitosos


PFVH (AG_HVH)



Servei de Farmacologia Clínica

Associacions fàrmac - reacció	N (% sobre total notificacions)
Hemorràgia GI per àcid acetilsalílic	20 (10%)
Hemorràgia GI per diclofenac	12 (6%)
Hemorràgia GI per acenocumarol	8 (4%)
Hemorràgia GI per enoxaparina	5 (2,5%)
Hepatotoxicitat per amoxicil·lina clavulànic	4 (2%)
Hepatotoxicitat per pirazinamida	4 (2%)
Hepatotoxicitat per isoniazida	4 (2%)

PFVH (AG_HVH)



Servei de Farmacologia Clínica

Associacions fàrmac-reacció greus, poc conegudes o desconegudes amb causes alternatives descartades

- Pancreatitis per amoxicil·lina + àcid clavulànic
- Pancreatitis per torasemida
- Púrpura trombocitopènica per cloroquina
- Trombocitopènia per oxcarbazepina
- Síndrome de Fanconi per cidofovir
- Síndrome de Stevens Johnson per celecoxib
- Pancreatitis per oxaliplatí + capecitabina
- Insuficiència hepàtica per rofecoxib

Notificacions de reaccions hepàtiques (1)

S/E	FÀRMAC SOSPITOSOS	REACCIÓ	DESENLLAÇ
F/71	Pirazinamida, ofloxacina, etambutol	Insuficiència hepàtica	Mortal
F/72	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida	Hepatitis	Mortal
F/35	Estavudina, didanosina, abacavir	Insuficiència hepàtica, acidosis metabòlica	Mortal
M/68	Flutamida	Insuficiència hepàtica	Trasplantament hepàtic
M/68	Rofecoxib	Insuficiència hepàtica*	En recuperació

Notificacions de reaccions hepàtiques (2)

S/E	FÀRMAC SOSPITOSOS	REACCIÓ	DESENLLAÇ
M/33	Isoniacida	Hepatitis	Recuperat
M/51	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida	Hepatitis	Recuperat
F/28	Fluoxetina, pantoprazol, piridostigmina, petidina	Hepatitis	En recuperació
M/48	Vancomicina, teicoplanina, cefepime, furosemida, haloperidol	Hepatitis	En recuperació
M/71	Dipirona	Hepatitis	En recuperació
M/41	Amfotericina B liposomal	Hepatitis colestàtica	Continua
F/80	Amoxicil·lina-clavulànic	Hepatitis colestàtica	Recuperat
M/74	Amoxicil·lina-clavulànic	Hepatitis colestàtica	En recuperació
M/65	Amoxicil·lina-clavulànic, clopidogrel, enalapril	Hepatitis colestàtica	Recuperat
F/40	Fentoina	Hepatitis colestàtica	Recuperat
M/64	Amiodarona	Hepatitis colestàtica, hipertiroidisme, dipòsits corneals	Continua

Notificacions de reaccions hepàtiques (1 3)

S/E	FÀRMAC SOSPITOSOS	REACCIÓ	DESENLLAÇ
F/71	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida	Descompensació icteroscèptica	Recuperat
M/40	Micofenolat mofetil, tacrólim	↑ enzims hepàtics*	Continua
F/48	5-fluoruracil, doxorubicina, ciclofosfamida	↑ enzims hepàtics, mucositis, agranulocitosi	En recuperació
M/31	Omeprazol	↑ enzims hepàtics	Recuperat
M/74	Omeprazol, carbamazepina	↑ enzims hepàtics,* erupció cutània, trombopènia	Recuperat
M/73	Amoxicil·lina-clavulànic	↑ enzims hepàtics	En recuperació


 Servei de Farmacologia
Clínica

Notificacions d'encefalopatia hepàtica

S/E	FÀRMACSSOSPITOSOS	DESENLLAÇ
M/42	Lormetazepam, alprazolam	Recuperat
F/73	Lorazepam	Recuperat
M/52	Espironolactona, furosemida	Recuperat
M/68	Espironolactona	Recuperat
F/83	Espironolactona	En recuperació
M/49	Espironolactona	Recuperat
M/71	Furosemida	Recuperat

targeta groga

Retirades o alertes per hepatitis en els darrers anys

Exolise®	pirazinamida-rifampicina
nefazodona	terbinafina
troglitazona	itraconazol
ebrotidina	nevirapina
nimesulida	kava-kava
tetrabamat	zafirlukast
trovafloxacin	amoxicil·lina-clavulànic
<u>tolcapona</u>	

targeta groga

Nous principis actius 2000-2003

<u>celecoxib</u>	dexibuprofèn	esomeprazol
<u>rofecoxib</u>	etanercept	fondaparinux
risedronat	oxcarbazepina	nateglinida
leflunomida	peginterferó α -2b	pioglitazona
fosfenitoina	rosiglitazona	telitromicina
bupropió	sibutramina	
moxifloxacin	sirolimus	<u>bosentan</u>
trastuzumab	tenecteplasa	parecoxib
daclizumab	darbepoetina	peginterferó α -2a
zanavimír	linezolid	pimecrolimus
		<u>adefovir</u>

targeta groga

Efectes adversos de l'interferó pegilat α -2a

	peginterferó i ribavirina	interferó α 2b i ribavirina %	peginterferó i placebo
pirèxia	43	56	38
miàlgies	42	50	42
calfreds	24	35	23
depressió	22	30	20
alopècia	28	34	21
neutropènia	20	5	17
trombopènia	4	<1	6

trastorns tiroïdals, esdeveniments cardiovasculars, diabetis, pneumonitis intersticial, trastorns oftalmològics, sarcoidosi i exacerció de psoriasis

targeta groga

Efectes adversos de l'interferó pegilat α -2b

	peginterferó i ribavirina	peginterferó i ribavirina %	interferó i ribavirina
pirèxia	46	44	33
miàlgies	56	48	50
calfreds	48	45	41
depressió	31	29	34
alopècia	36	29	32
reacció punt d'admin.	58	59	36
neutropènia	18	10	8


trastorns tiroïdals, esdeveniments cardiovasculars, diabetis, pneumonitis intersticial, trastorns oftalmològics, sarcoidosi i exacerció de psoriasis

targeta groga

Notificacions de sospites de reaccions adverses als interferons pegilats

	peginterferó α 2b (n=28)
febre	2
fatiga	1
sdr. pseudogripal	1
pèrdua de pes	1
reacc. psicòtiques	3
leucopènia	7
trombopènia	2
anèmia	2
diabetes	5
hiper o hipotiroïdisme	4

1 cas de depressió amb ideació suïcida per peginterferó α 2a


 Servei de Farmacologia
Clínica

targeta groga

Conclusions

- Conveniència d'activitats de retroalimentació i de reforç
- Evolució positiva
- Manteniment del contacte
- Sugeriments i propostes

ANEXO II. Cartel recordatorio

Targeta groga

Cal tenir sempre present la possible etiologia farmacològica de gairebé tots els símptomes i malalties. És convenient notificar els casos de **reaccions adverses d'interès** al Centre de Farmacovigilància.

Què cal notificar?

- Sospites de reaccions per **fàrmacs nous**
- Sospites de **reaccions desconegudes**
- Sospites de reaccions **greus, mortals**, que provoquin **ingrés** o **allargament de l'hospitalització**, o que tinguin efectes **irreversibles**

Com fer la notificació?

- Podeu enviar-nos una **targeta groga** o un full d'interconsulta
- Podeu trucar per telèfon al Servei de Farmacologia Clínica **4105**
- Podeu fer la notificació mitjançant la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia

www.icf.uab.es

Recordeu! Només l'acumulació d'un nombre elevat de notificacions pot ajudar a descobrir i avaluar noves associacions causals entre l'ús d'un fàrmac i la producció d'una patologia. Per aconseguir-ho és necessària la **vostra col·laboració**. Ja hi col·laboreu?

ANEXO III. Opinión de los médicos sobre las actividades formativas de farmacovigilancia

Vallano A, Pedrós C, Agustí A, Cereza G, Danés I, Aguilera C, Arnau JM. Educational sessions in pharmacovigilance: What do the doctors think? BMC Research Notes 2010; 3: 311.

ANEXO IV. Tablas de seguimiento de la intervención

Tabla 1. Evolución anual del número de notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas a medicamentos realizadas por los médicos del Hospital Vall d'Hebron y distribución según su gravedad, grado de conocimiento previo de la asociación fármaco-reacción y asociación a nuevos medicamentos.

Notificaciones espontáneas							
Año	Total	RAM graves		AFR		Nuevos	
				desconocidas		medicamentos	
				N	%	N	%
2002	23	11	47,8	1	4,3	2	8,7
2003	98	75	76,5	13	13,3	13	13,3
2004	224	153	68,3	21	9,4	32	14,3
2005	309	170	55,0	20	6,5	46	14,9
2006	387	223	57,6	30	7,8	51	13,2
2007	366	216	59,0	34	9,3	66	18,0
2008	361	218	60,4	47	13,0	52	14,4
2009	408	216	52,9	29	7,1	56	13,7
2010	385	224	58,2	31	8,1	42	10,9
2011	386	263	68,1	38	9,8	35	9,1
2012	239	172	72,0	19	7,9	23	9,6
2013	292	214	73,3	23	7,9	29	9,9
2014	259	178	68,7	24	9,3	19	7,3

Tabla 2. Evolución anual y distribución según el ámbito asistencial de las notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas a medicamentos realizadas por los médicos del Hospital Vall d'Hebron.

Notificaciones espontáneas								
Año	Consultas externas		Urgencias		Ingreso		Intrahospitalarias	
	N	%	N	%	N	%	N	%
2002	-	-	9	39,1	2	8,7	12	52,2
2003	2	2,0	8	8,2	51	52,0	37	37,8
2004	33	14,7	11	4,9	96	42,9	84	37,5
2005	119	38,5	7	2,3	88	28,5	95	30,7
2006	143	37,0	8	2,1	105	27,1	131	33,9
2007	175	47,8	10	2,7	84	23,0	97	26,5
2008	147	40,7	10	2,8	102	28,3	102	28,3
2009	229	56,1	12	2,9	79	19,4	88	21,6
2010	215	55,8	12	3,1	68	17,7	90	23,4
2011	183	47,4	21	5,4	105	27,2	77	19,9
2012	78	32,6	8	3,3	72	30,1	81	33,9
2013	94	32,2	23	7,9	106	36,3	69	23,6
2014	89	34,4	23	8,9	74	28,6	73	28,2

