

Farmacovigilancia y epidemiología

La **farmacovigilancia** es la evaluación sistemática de la seguridad de los medicamentos, que surge como una disciplina vinculada a la farmacología, para identificar, estudiar y explicar los efectos adversos que los medicamentos ocasionan en las poblaciones. Como parte de la regulación de medicamentos, es una actividad científica dirigida a reducir o minimizar las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) en la práctica clínica habitual, para proporcionar un uso racional y seguro de los medicamentos.

Actualmente, la farmacovigilancia se considera una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Para obtener la información, el principal soporte científico de la farmacovigilancia es la **farmacoepidemiología**, ciencia que utiliza el conocimiento, método y razonamiento epidemiológicos, orientada al estudio del uso y de los efectos del uso de los medicamentos.

La actividad de la farmacovigilancia integra diversos procesos que se pueden agrupar, desde un punto de vista operativo, en dos fases: El análisis de riesgos y la gestión de riesgos.

El **análisis de riesgos** tiene tres etapas muy bien delimitadas: **identificación** del riesgo, **cuantificación** del riesgo y **evaluación de su aceptabilidad social**.

En farmacovigilancia se entiende por **identificación de un riesgo** la detección de un nuevo problema de seguridad desconocido antes de la comercialización del medicamento, o al menos, la sospecha razonable de su existencia.

La **notificación espontánea** de sospechas de reacciones adversas por parte del profesional sanitario ha demostrado ser el método más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos. En España es "obligatoria" para profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos, y "voluntaria" para los ciudadanos desde el Real Decreto 577/2013. En España, la AEMPS ha habilitado un portal de Internet (<https://www.notificaRAM.es>) en el que los ciudadanos de cualquier comunidad autónoma pueden notificar las sospechas de RAM. Este sistema permite también la notificación de sospechas de RAM a los profesionales sanitarios. La información llega directamente al correspondiente centro autonómico de farmacovigilancia.

El **Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamento de uso humano** (SEFV-H) es un sistema descentralizado que se articula compartiendo responsabilidades entre la AEMPS y las 17 comunidades autónomas mediante sus Centros Autonómicos, compartiendo información y participación en las tareas para la toma de medidas reguladoras con el objetivo de minimizar los riesgos de los medicamentos.

Los **Centros Autonómicos del SEFV-H** (CCAAFV) constituyen un sistema colaborativo entre las administraciones públicas sanitarias y las comunidades autónomas. Su principal actividad es proporcionar a los profesionales sanitarios los medios para notificar las sospechas de RAM y conseguir su colaboración en la identificación de nuevas reacciones adversas y señales. Estos centros utilizan los datos de la base FEDRA para la identificación

de 'señales' de nuevos riesgos en farmacovigilancia, editan y distribuyen los formularios de notificación denominados "tarjetas amarillas" utilizados por los profesionales sanitarios para notificar sospechas de RAM, publican boletines periódicos con información sobre farmacovigilancia, reacciones adversas y con decisiones reguladoras tomadas por motivos de seguridad y organizan cursos y conferencias. La base de datos **FEDRA** (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) es una base de datos pública, de acceso restringido a los CCAAFV, que recoge todas las notificaciones de sospechas de RAM. En ella se encuentra la información que introducen directamente los centros y las notificaciones que remiten los titulares de autorización de comercialización (TAC), recogidas de los profesionales sanitarios.

El **Comité Técnico del SEFV-H** (CTSEFV-H) coordina las tareas de los CCAAFV con la AEMPS. Es un órgano integrado por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas, junto con los Centros Autonómicos que ellos designen, y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS.

La AEMPS se ha dotado del **Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano** (CSMH). Es el órgano colegiado para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de los medicamentos de uso humano. El CSMH dirige sus actividades a la evaluación de riesgos que debe realizar la AEMPS en el ámbito europeo, en el seno del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia.

Las limitaciones de la notificación espontánea han forzado la

puesta en marcha de **otros procedimientos que ayuden a identificar riesgos de forma precoz**. Entre otros, se pueden utilizar los estudios epidemiológicos, la "vigilancia caso-control" o los "estudios de cohorte". Basados en estos últimos, se han desarrollado otros métodos como el "seguimiento de eventos en una cohorte", *Cohort Event Monitoring (CEM)*.

En 2012, la EMA crea el **Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia** (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*) responsable de la evaluación y seguimiento de los problemas de seguridad de todos los medicamentos que estén comercializados en la UE ("registro centralizado", "registro nacional" y "reconocimiento mutuo"). Las recomendaciones que emita el **PRAC** deberán ser ratificadas posteriormente por uno de los siguientes comités: *Comité de Medicamentos de Uso Humano* (CHMP), en caso de que el medicamento haya sido autorizado por "procedimiento centralizado" o el *Grupo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados* (CMDh), en caso de que el medicamento evaluado por el PRAC no sea de registro centralizado.

Entre las obligaciones de las agencias nacionales está la de enviar los casos individuales de RAM 'graves' a la base de datos europea, *Eudra-Vigilance-Post-marketing Module (EV-PM)*, que administra la EMA y donde se reúnen las RAM 'graves' notificadas por los 31 países del Espacio Económico Europeo, junto con las RAM 'graves e inesperadas' notificadas en el resto de países donde estén comercializados los medicamentos que hay en la UE.

Desde 1984, España forma también parte del **Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud** (OMS). Mensualmente se envían todas las notificaciones de RAM 'graves' y 'no graves' notifi-

cadas en nuestro país y cargadas en FEDRA al Centro Colaborador del Programa Internacional de la OMS, el *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*. El UMC reúne en su base de datos, "VigiBase", los casos de sospechas de RAM. Para identificar nuevos riesgos, se asiste de un Panel de Expertos para identificar nuevas señales que se publican en el boletín SIGNAL; reúne cada año a todos los centros nacionales de los países miembros para discutir problemas de seguridad, guías y documentos de referencia, etc.; y coordina una lista de discusión, "Vigimed", entre todos los países miembros del Programa.

Una vez que se ha identificado un presumible nuevo riesgo de un medicamento, el siguiente paso consiste en **cuantificar el riesgo**. La fuerza de la asociación entre la RAM y el fármaco corresponde a su "riesgo relativo", y su probabilidad de aparición su "riesgo absoluto". El "riesgo absoluto" nos indica el número de casos afectados sobre el número total de personas en la población y el "riesgo relativo" proporciona una comparación del riesgo de la población expuesta, respecto a la población no expuesta. En muchas ocasiones esta cuantificación en el análisis de riesgos, sólo podrá hacerse con rigor a través de estudios epidemiológicos analíticos.

Los fenómenos en la naturaleza suelen obedecer a modelos multicausales. Para cuantificar el riesgo es necesario utilizar el **razonamiento probabilístico**. En farmacovigilancia lo que se pretende es conocer si, en presencia del medicamento de interés, aumenta la frecuencia de la enfermedad con respecto a una situación comparable en la que no esté presente dicho medicamento. Esto permitirá saber si el medicamento actúa como un factor de riesgo y si el acontecimiento puede considerarse propiamente como una reacción adversa al mismo.

Como **medidas básicas de frecuencia** se usan la *incidencia* ("velocidad" de aparición de una enfermedad) y la *prevalencia* ("depósito" de enfermedad en una población determinada en un momento dado). Las medidas de frecuencia constituyen el paso necesario para establecer una posible asociación entre la exposición a un factor y la enfermedad. Para ello es necesario manejar dos medidas de frecuencia: la de los *expuestos* y la de los *no-expuestos*. Se puede operar matemáticamente con estas dos medidas de frecuencia para obtener una **medida de asociación** que nos permita interpretar la asociación. Para expresar el **impacto** en la población, se utiliza como medida el riesgo atribuible, o aún mejor, el llamado *Number Needed to Harm (NNH)*: número de pacientes que es necesario exponer a un medicamento para tener un caso de enfermedad atribuible al medicamento. El NNH sería el inverso del riesgo atribuible. En la **medida de la exposición** hay que tener en cuenta que el medicamento ofrece una amplia variedad de características y un estudio farmacoepidemiológico que sólo distinguiera entre pacientes expuestos y no expuestos, diríamos de él que es "demasiado simple". Por tanto, hay que tener en cuenta la complejidad del medicamento y su farmacología.

Una vez que se ha cuantificado apropiadamente la enfermedad y la exposición en los sujetos del estudio y se han obtenido las medidas de asociación correspondiente, el siguiente paso es tratar de aplicar dichas medidas a la población. Esta inferencia a la población se hace de acuerdo con dos dimensiones: la **precisión** y la **valididad**.

Lo habitual es trabajar con una pequeña fracción de la población, lo que se conoce como "muestra". Trabajando con muestras existen dos factores que influyen en la **precisión**: el error de muestreo y la variabilidad del paráme-

tro. Cuanto más pequeña es la muestra y mayor la variabilidad, mayor imprecisión. Las estimaciones estadísticas de precisión o de significación asumen que el estudio carece de errores sistemáticos y que el único error posible es el aleatorio. La precisión, por tanto, está supeditada a la validez.

La **validez** de la estimación se relaciona inversamente con la presencia de errores sistemáticos: sesgos y factores de confusión. Los **sesgos** se clasifican en *sesgos de selección*, que ocurren cuando el procedimiento empleado para obtener los grupos de comparación introduce diferencias entre ambos que distorsionan la medida de asociación, y *sesgos de información* que aparecen cuando las diferencias entre los grupos de comparación son debidas a los procedimientos de observación o de obtención de la información. Un defecto de información lleva a errores de clasificación que puede ser: *no diferenciales* cuando la exposición no influye en la clasificación de la enfermedad en un estudio de cohorte, o cuando la enfermedad no influye en la clasificación de la exposición, en un estudio de casos y controles y *diferenciales*, cuando lo anterior sí ocurre. Un **factor** es de **confusión** cuando, no siendo un efecto de la exposición, se asocia simultáneamente con la exposición y con la enfermedad, de tal manera que podemos atribuir a la exposición una asociación con la enfermedad que es en realidad explicada por el factor de confusión.

Los **modificadores de efecto** son aquellos factores que aumentan o reducen la susceptibilidad de los individuos a presentar una reacción adversa. No constituyen una distorsión de la medida, sino el reflejo de una realidad que la investigación debe poner de manifiesto.

Una vez que las medidas de asociación se consideran suficientemente válidas y precisas,

el siguiente paso es considerar si dicha asociación es de tipo causal. Los criterios que apoyan la relación causal son:

- *Secuencia temporal*: la causa tiene que preceder al efecto.
- *Fuerza de la asociación*: cuanto mayor sea la magnitud de la asociación mayor será la posibilidad de que la asociación sea causal.
- *Relación dosis-respuesta*: el riesgo aumenta con una exposición más intensa.
- *Plausibilidad o coherencia biológica*: existencia de algún mecanismo biológico que explique la relación causal.
- *Consistencia*: existencia de resultados similares en otros estudios realizados en diferentes poblaciones.

Los **estudios epidemiológicos** se dividen en dos tipos generales: **experimentales** y **observacionales**. En los primeros, el investigador interviene activamente y en los segundos, el investigador no interviene y su actuación se limita a observar y medir las variables de interés en una situación espontánea o natural.

- El **ensayo clínico aleatorizado es el prototipo de estudio experimental**, en el que las intervenciones se asignan a los individuos que participan en la investigación de forma aleatoria. La asignación aleatoria es la técnica más eficaz conocida para luchar contra los factores de confusión y los sesgos de selección. La posibilidad de intervenir permite, a su vez, introducir otro tipo de técnicas como las de enmascaramiento que redundan en una mayor validez.
- Los **estudios observacionales** se suelen preferir para evaluar la seguridad y la efectividad de los medicamentos. Se pueden clasificar en controlados o no controlados, en función de que presenten o no un grupo de

referencia. Los de más interés son los *controlados o analíticos*. Hay dos grandes tipos atendiendo al criterio de selección de los pacientes: los *estudios de cohorte* y los *de casos y controles*.

Una vez concluida la fase de análisis se realiza lo que globalmente se denomina “**gestión del riesgo**” (*risk management*). Desde el punto de vista específico de la farmacovigilancia las acciones relevantes son las siguientes:

1. **Adoptar medidas administrativas de reducción del riesgo.** Para RAM evitables deberían realizarse medidas de prevención de forma rutinaria y una prevención *ad hoc* mediante programas específicos sobre determinados fármacos o sobre determinados grupos de riesgo. Con respecto a las RAM consideradas como no evitables se debe pretender, al menos, su detección precoz. La información, tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, constituye sin duda la mejor estrategia.
2. **Comunicar a los profesionales sanitarios y a los pacientes la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.** Las tres cuestiones clave que deben responderse cuando se haya de comunicar un riesgo son: qué grado de información dar, cómo y cuándo hacerlo. La AEMPS elabora las “Notas informativas” sobre comunicación de riesgos para que lleguen a todos los profesionales sanitarios. La comunicación de riesgos también utiliza un medio asequible: los prospectos y las fichas técnicas. Asimismo, está establecido en la Unión Europea el procedimiento para elaborar y distribuir cartas personalizadas a los profesionales sanitarios cuando se considera necesario informar de un determinado problema de seguridad de un medicamento a los profesionales.
3. **Establecer estrategias específicas de prevención.**
4. **Evaluar la efectividad de las medidas.** La implantación de los planes de gestión de riesgos (PGR) o *Risk Management Plan* (RMP) permitirá llevar a cabo una vigilancia constante de las medidas de mi-

nimización, comprobando que se reducen los efectos adversos. Los métodos de evaluación de la efectividad se centran en los llamados "estudios de seguridad posautorización" (EPAS) o *Post-Authorization Safety Studies* (PASS), que se efectúan para identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad de un medicamento autorizado o medir la efectividad de

las medidas de gestión de riesgos. La evaluación continuada de los PGR y los resultados de los EPAS que se recomiendan en cada caso, permitirán conocer y evaluar la efectividad de las medidas reguladoras de una manera permanente.

Los tres tipos básicos de **fuentes de información** que se distinguen en **farmacoepidemiología** y **farmacovigilancia** son: en-

tre vistas personales al paciente, registros en papel y registros informáticos. La informatización progresiva de los datos clínicos ha facilitado que se creen bases de datos sanitarias computarizadas que constituyen hoy día la principal fuente de información para estudios farmacoepidemiológicos, en especial para evaluar la seguridad de los medicamentos.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h, de lunes a viernes
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾ :		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h, de lunes a viernes
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾ :		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h / V: 9:00-14:00

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7. ^o - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	http://formacion.portalfarma.com

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS				
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre	
<i>Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (Programa completo 2^a Edición)</i>	Cerrado	25/7/16	25/1/17	
<i>Fundamentos del Medicamento (2^o edición)</i>				
<i>Trastornos infecciosos y parasitarios</i>	Hasta 9/2016	10/2016	4/2017	
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (2^a Edición)</i>	20/6/16 – 10/10/16	17/10/16	19/12/16	
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación (3^a Edición)</i>	6/6/16 – 12/9/16	19/9/16	21/11/16	

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App</i>	7
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación</i>	3
<i>Farmacia Asistencial a Pacientes Anticoagulados</i>	8
<i>Fundamentos del Medicamento</i>	Pendiente
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.