



# LA FARMACOVIGILANCIA ACTIVA COMO SISTEMA COMPLEMENTARIO A LA TARJETA AMARILLA

Carmen Ibáñez Ruiz

Centro de Farmacovigilancia

Sbd Gral de Control Farmacéutico y PS

DG de Farmacia y de PS

Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid



# Métodos de Farmacovigilancia

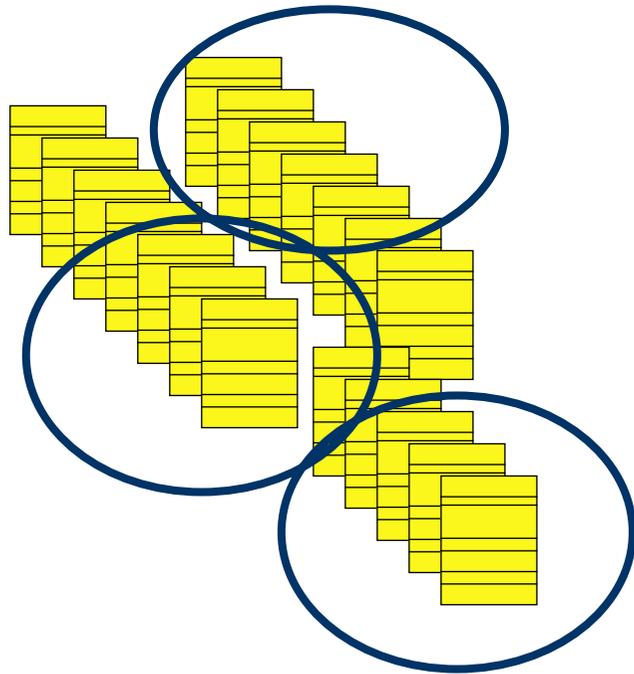
---

- Farmacovigilancia pasiva o reactiva
  - ✔ Notificación espontánea de sospechas de RAM
- Farmacovigilancia estimulada
  - ✔ Dirigida a nuevos medicamentos, sólo se puede mantener periodos cortos de tiempo
- Farmacovigilancia activa o proactiva
  - ✔ Lugares centinelas
  - ✔ Monitorización de eventos ligados a la prescripción
  - ✔ Registros de pacientes
    - Por exposición (BIOBADASER)
    - Por enfermedad (Base de Hepatopatías, ECEMC)
    - Caso-Población (Proyecto EURONET)
- Estudios observacionales
  - ✔ Caso-control (Hemorragia digestiva por AINEs, CID por inducción al parto con dinoprostona u oxitocina)
  - ✔ Cohorte con grupo control



# Evaluación de la Seguridad

TA



SEÑAL



ALERTA



SENSIBLE ■ ■



ESPECÍFICO

# RAM graves producidas en pacientes ambulatorios Servicio Madrileño de Salud 2005

Número de episodios con ingreso urgente por RAM (diagnóstico principal 995.2 o primer diagnóstico secundario E930-949). CMBD Servicio Madrileño de Salud, año 2005.

	Nº episodios % respecto al total de episodios	Rango de variación del %
Hospitales Generales	2.487 (0,95)	0 a 1,58
Hospitales de larga estancia	----	----
Hospitales Psiquiátricos	0	0
Hospital Infantil	33 (0,55)	----
Otros Hospitales*	72 (2,28)	0 a 18,48
<b>TOTAL</b>	<b>2.594 (0,95)</b>	<b>0 a 18,48</b>

\*Hospitales Carlos III, V. de la Torre, Santa Cristina y Central Cruz Roja  
Farmacovigilancia en el CMBD. Boletín RAM 2006; 13(3): 1- 4

**82 notificaciones espontáneas que causaron ingreso hospitalario en 2005**  
**76 notificaciones graves enviadas desde hospitales del SMS, 153 en 2006**



**Centro de Farmacovigilancia  
de la Comunidad de Madrid**

# RAM graves producidas en pacientes ambulatorios Servicio Madrileño de Salud 2005 848 (33%) de 2594

Número de episodios con ingreso urgente por grupos de categorías clínicas (diagnóstico principal) y número de los mismos con RAM (primer diagnóstico secundario E930-E949). CMBD Servicio Madrileño de Salud y Notificación Espontánea del Centro de Farmacovigilancia de Madrid, año 2005.

Enfermedad	Nº de episodios	Nº de episodios con RAM (%)	Nº de notificaciones espontáneas
Lesión hepática aguda <sup>a</sup>	186	49 [26,34]	13
Hemorragia digestiva alta <sup>b</sup>	2.858	257 [9]	1
TEN, SSJ y eritema multiforme <sup>c</sup>	48	13 [27,08]	5
Alteraciones extrapiramidales <sup>d</sup>	72	20 [27,78]	2
Necrosis aséptica ósea <sup>e</sup>	21	0 [0]	2
Agranulocitosis <sup>f</sup>	850	298 [35,06]	4
Anemia Aplásica <sup>g</sup>	290	113 [38,97]	1
Hiponatremia/SIADH <sup>h</sup>	328	98 [29,88]	1
<b>TOTAL</b>	<b>4.653</b>	<b>848 [18,22]</b>	<b>30</b>

Códigos ICD9-MC a: 570, 573.3; b: 531.00, 531.01, 531.20, 531.21, 532.00, 532.01, 532.20, 532.21, 533.00, 533.01, 533.20, 533.21, 535.01, 535.41, 535.51, 535.61; c: 695.1; d: 332.1, 333.1 a 333.3, 333.5, 333.7, 333.81 a 333.84, 333.89, 333.90; e: 733.40 a 733.49; f: 288.0; g: 284.8; h: 276.1, 253.6.

Farmacovigilancia en el CMBD. Boletín RAM 2006; 13(3): 1- 4



Centro de Farmacovigilancia  
de la Comunidad de Madrid

- 
- **HIPONATREMIA GRAVE CAUSADA POR MEDICAMENTOS**
  - **SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDALES GRAVES CAUSADOS POR MEDICAMENTOS**
  - **NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA Y OTROS CUADROS CUTÁNEOS GRAVES CAUSADOS POR MEDICAMENTOS**
  - **HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA GRAVE CAUSADA POR MEDICAMENTOS**
  - **HEPATITIS AGUDA GRAVE CAUSADA POR MEDICAMENTOS**
  - **COMPARACIÓN ENTRE LOS EPISODIOS DE INGRESOS HOSPITALARIOS CAUSADOS POR MEDICAMENTOS Y LA NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

## **VI Jornadas de Farmacovigilancia. Cáceres 22-23 de marzo de 2007**

Carmen Ibáñez Ruiz<sup>1</sup>, Agustín Albarracín Serra<sup>2</sup>, Amparo Gil López-oliva<sup>1</sup>, Carmen Esteban Calvo<sup>1</sup>.

(1) Centro de Farmacovigilancia de La Comunidad de Madrid. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. (2) Dirección General de Informática, Comunicaciones e Innovación Tecnológica. Consejería De Sanidad Y Consumo De La Comunidad De Madrid.



**Centro de Farmacovigilancia  
de la Comunidad de Madrid**

# MÉTODOS

---

- **Estudio descriptivo utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los diagnósticos al alta de los hospitales del Servicio Madrileño de Salud de 1998 a 2005**
- **Se ha considerado que el ingreso ha sido producido por una reacción adversa a medicamento cuando está recogido un código CIE-9-MC E930-E949.9 en los diagnósticos C2 a C13**
- **Se han excluido los episodios en los que aparece un diagnóstico agudo no relacionado con el diagnóstico principal entre C2 y el código de reacción adversa, después de revisión de cada caso por dos evaluadores**



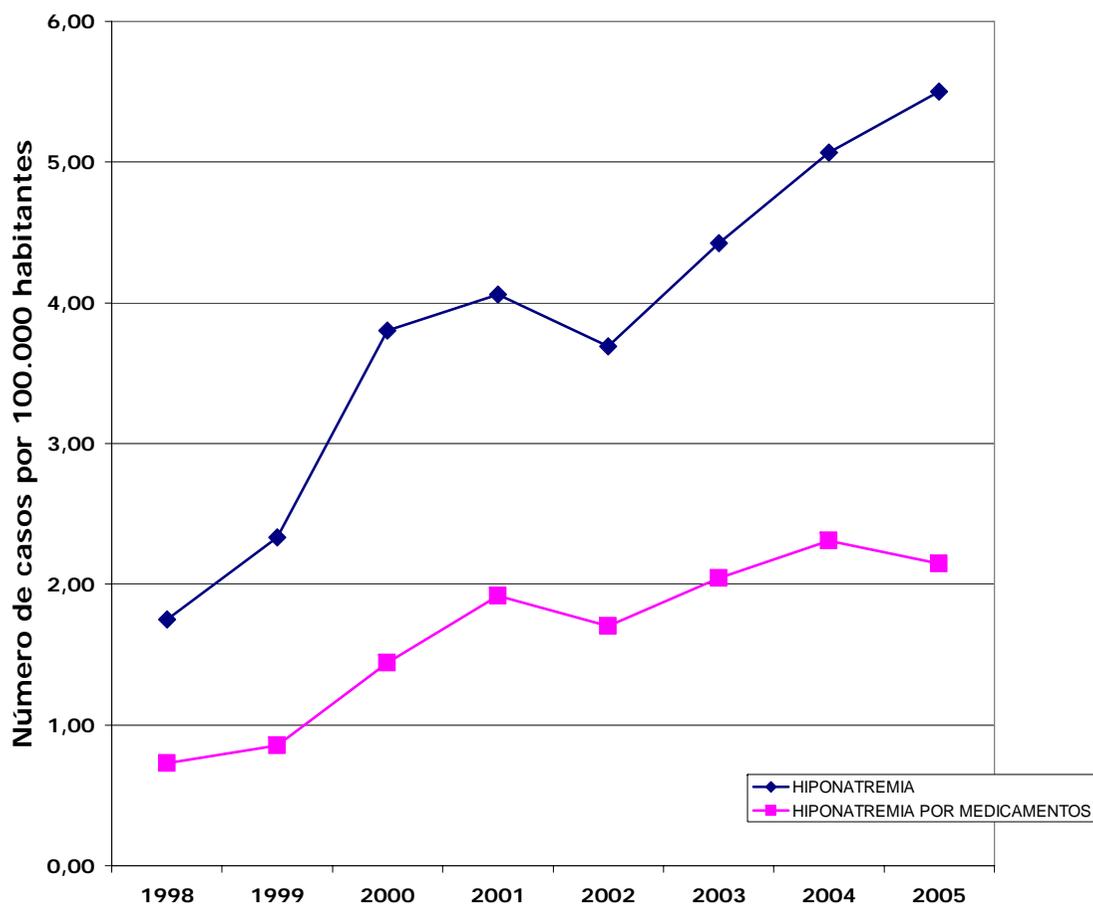
# MÉTODOS

---

- Los registros obtenidos se han vinculado con las notificaciones graves, según criterio de gravedad de la Unión Europea, recogidas en la base Española de Farmacovigilancia de las Reacciones Adversas (FEDRA), comunicadas en la Comunidad de Madrid en el mismo periodo, se han excluido las procedentes de estudios
- Se han emparejado: Los diagnósticos de reacción adversa, el sexo, la edad ( $\pm 2$  años), la fecha de notificación ( $-14$  a  $+ 89$  días) con la fecha de ingreso y se han revisado los grupos terapéuticos sospechosos y diagnósticos asociados en ambas bases



# EPIODIOS DE INGRESO POR HIPONATREMIA EN EL CMBD DEL SERVICIO MARILEÑO DE SALUD 1998-2005

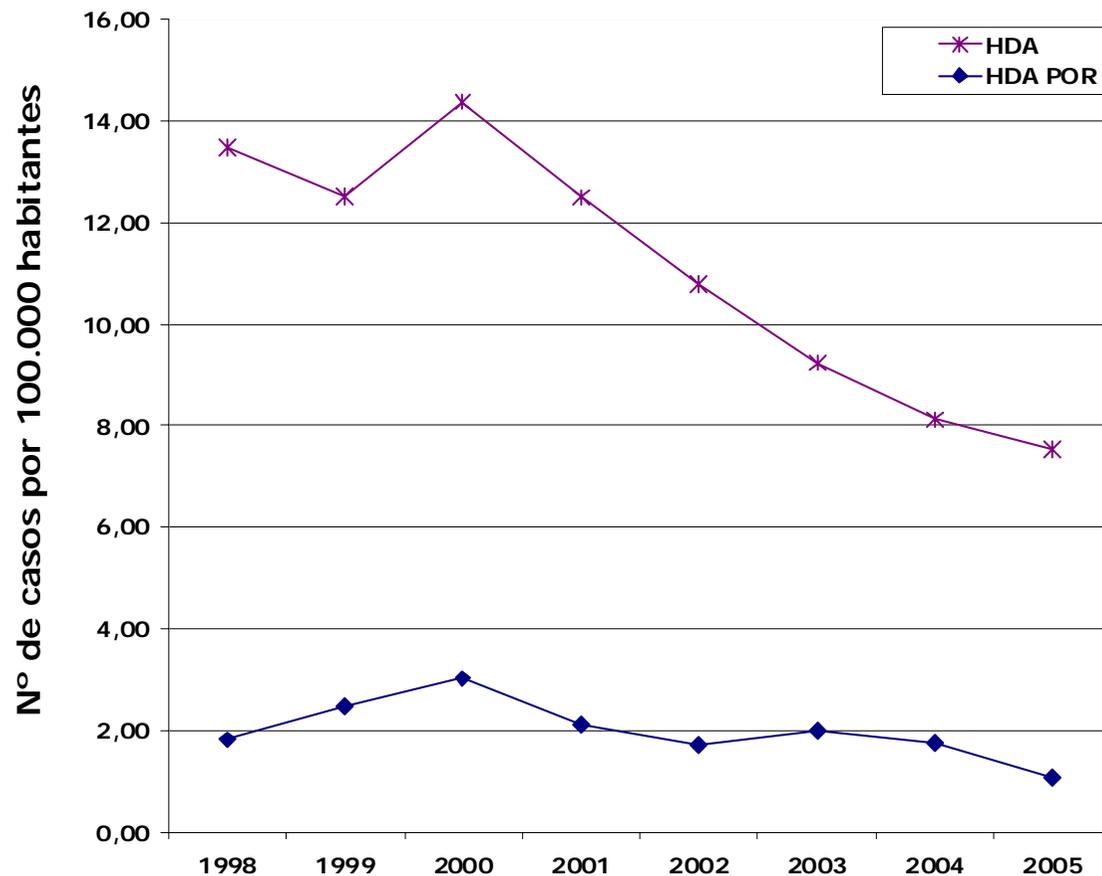


- 1.704 episodios
- Frecuencia anual que aumenta de 3,8 casos por 100.000 habitantes en 2000 hasta 5,5 casos por 100.000 habitantes en 2005
- En 732 (43,0%) episodios se ha registrado una reacción adversa en relación con el diagnóstico principal
- En 14 (1,9%) el paciente falleció durante el ingreso
- En 62 (8,5%) episodios consta un código de *otro trastorno de la neurohipofisis*, que recoge los diagnósticos de síndrome de secreción inadecuada de ADH
- Medicina interna registra 593 (81,0%) de las hiponatremias causadas por fármacos

# HIPONATREMIA GRAVE POR MEDICAMENTOS

	FEDRA N= 14	CMBD N= 732	
Sexo varon			
N (%)	2 (14)	148 (20)	
Edad (Mediana)	69	79	
(Rango)	30 a 91	15 a 98	
< 15 años N (%)	0	0	
ATC Ministerio			CIE-9-MC
<i>Antidepresivos (ISRS 3)</i>	4	16	<i>Antidepresivos (E939.0)</i>
<i>Neurolépticos</i>	3	3	<i>Derivados de butirofenonas (E939.2), (E939.1 y E939.3ninguno)</i>
<i>Antivirales sistémicos</i>	2	1	<i>Antivíricos (E931.7)</i>
<i>Antiepilépticos (oxcarbazepina 2)</i>	2	29	<i>Otros anticonvulsivantes y anticonv. NEOM (E936.3) (E936.0 uno, E936.1 y E936.2 ninguno)</i>
<i>Diuréticos de techo alto (furosemida 2)</i>	2	549	<i>Otros diuréticos (E944.4) (incluye clortalidona)</i>
<i>Diuréticos de techo bajo (indapamida 2, clortalidona 2)</i>	2	74	<i>Saluréticos (E944.3)</i>
<i>Diuréticos en asociación (amilorida+hidroclorotiazida 2)</i>	2	NE	
	NE	14	<i>Fármacos no especificados (E947.9)</i>
<i>Antiadrenérgicos de acción central</i>	0	13	<i>Otros agentes antihipertensivos (E942.6)</i>
<i>Medios de contraste</i>	0	12	<i>Otros fármacos (E947.8)</i>
<i>Corticoides de uso sistémico</i>	0	11	<i>Esteroides de la corteza suprarrenal (E932.0)</i>

# EPI SODIOS DE INGRESO POR HEMORRAGIA DIGESTIVA EN EL CMBD DEL SERVICIO MARILEÑO DE SALUD 1998-2005



- 4.792 episodios
- frecuencia anual que disminuye de 13,5 casos por 100.000 habitantes en 1998 hasta 7,5 casos por 100.000 habitantes en 2005
- En 862 (18,0%) episodios se ha registrado una RAM
- En 8 (0,9%) episodios el paciente falleció durante el ingreso

# **EPIODIOS DE INGRESO POR SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL EN EL CMBD DEL SERVICIO MARILEÑO DE SALUD 1998-2005**

---

- **En los ingresos desde urgencias están registrados 409 episodios con un diagnóstico principal de síndrome extrapiramidal grave, lo que supone una media anual de 9,2 casos por millón de habitantes**
- **En 138 (33,7%) episodios se ha registrado una reacción adversa en relación con el diagnóstico principal**
- **Los servicios de neurología registran 44 (31,9%) episodios, seguidos de los de medicina interna 33 (23,9%), pediatría 14 (10,1%) y geriatría 12 (8,7%)**

# EXTRAPIRAMIDALISMO GRAVE POR MEDICAMENTOS

	FEDRA N= 65	CMBD N= 138	
Sexo varon			
N (%)	11 (17)	49 (36)	
Edad (Mediana)	48	70	
(Rango)	(11 a 90)	(2s a 95a)	
< 15 años N (%)	2 (3)	18 (13)	
ATC Ministerio			CIE-9-MC
<i>Antidepresivos</i>	15	6	<i>Antidepresivos (E939.0)</i>
<i>Antipsicóticos</i>	12	63	<i>Otros antipsicóticos (E939.3)</i>
<i>Todos los demás productos (bupropion 4)</i>	5	NE	
<i>Antieméticos (tietilperzina 4)</i>			<i>Antialérgicos y antieméticos (E933.0) y fenotiazinas (E939.1)</i>
	5	28	
<i>Antiepilépticos (pregabalina 3)</i>	4	3	<i>Otros anticonvulsivantes (E936.3)</i>
<i>Hormonas sexuales y moduladores de aparato genital (Veraprida 3)</i>	3	NE	
<i>Otros quimioterápicos (quinolonas 3)</i>	3	NE	
<i>Analgésicos (tramadol 3)</i>	3	2	<i>Otros opiáceos y narcóticos afines</i>
	NE	14	<i>Otros fármacos (E947.8)</i>



# EPIODIOS DE INGRESO POR CUADROS CUTÁNEOS GRAVES EN EL CMBD DEL SERVICIO MARILEÑO DE SALUD 1998-2005

---

- 331 episodios, lo que supone una media anual de 7,6 casos por millón de habitantes
- En 84 (25,4%) episodios se ha registrado una reacción adversa en relación con el diagnóstico principal
- El servicio de dermatología registra 33 (39,3%), medicina interna 25 (29,8%) y cirugía plástica 12 (14,3%) de los episodios de reacciones cutáneas graves por fármacos
- En 6 (7,1%) pacientes se produce el fallecimiento durante el ingreso

# CUADROS CUTÁNEOS GRAVES POR MEDICAMENTOS

	FEDRA N= 57	CMBD N= 84	
Sexo varon			
N (%)	21 (37)	45 (54)	
Edad (Mediana)	55	53	
(Rango)	(2 a 88)	(3 m a 94)	
< 15 años N (%)	2 (3,5)	7 (8,3)	
<b>ATC Ministerio</b>			<b>CIE-9-MC</b>
<i>Antiepilépticos (fenitoína 9, lamotrigina 7, carbamazepina 3)</i>	19	26	<i>Anticonvulsivos (E936.1 hidantoínas 16, E936.3 otros anticonvulsivantes 11)</i>
<i>AINEs (piroxicam 5)</i>	11	10	<i>Antirreumáticos (antiflogísticos) (E935.6)</i>
<i>Antibióticos sistémicos (amoxicilina 6)</i>	9	15	<i>Antibiótico (E930.0 penicilinas 5)</i>
<i>Todos los demás preparados terapéuticos no clasificados anteriormente (amifostina 3, bupropion 3)</i>	5		NE
<i>Quimioterápicos sistémicos</i>	4	5	<i>Sulfonamidas (E931.0)</i>
<i>Analgésicos (paracetamol 4)</i>	4	4	<i>Analgésicos aromáticos (E935.4)</i>
<i>Antigotosos (alopurinol 4)</i>	4	6	<i>Fármacos del metabolismo del ácido úrico (E944.7)</i>
<i>Antidepresivos</i>	2	2	<i>Antidepresivos (E939.0)</i>
<i>Antiácidos</i>	2	0	<i>Antiácidos y fármacos antisecretores (E943.0)</i>
<i>Antivirales sistémicos</i>	1	4	<i>Antivíricos (E931.7)</i>
<i>Antineoplásico (etopósido 1) e inmunosupresor (etanercept 1)</i>	2	4	<i>Antineoplásico e inmunosupresores (E933.1)</i>
NE		8	<i>Otros fármacos y sustancias no especificadas (E947)</i>

# CONCLUSIONES

---

- De 1.004 episodios recogidos en CMBD sólo hemos localizado 12 (1,2%) posibles casos coincidentes, que estaría en el límite inferior de infranotificación recogido en la literatura
- En las tres reacciones adversas analizadas la proporción de varones es inferior en FEDRA que en CMBD
- En el caso de los extrapiramidalismos y de las reacciones cutáneas graves la proporción de niños en FEDRA es inferior a la del CMBD, aunque en general los pacientes recogidos en FEDRA tienden a ser más jóvenes que los pacientes con las mismas reacciones en CMBD



# CONCLUSIONES

---

- El perfil de los grupos farmacológicos implicados en las reacciones adversas analizadas no coinciden, lo que hace sospechar que no se están siguiendo las recomendaciones de:
  - Notificar todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos graves, aunque sean conocidas o producidas por medicamentos que llevan más de 5 años en el mercado.



# LIMITACIONES

---

## NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

- No toda notificación es en realidad una RAM
- Sólo se notifica una pequeña proporción de las RAM (porque no se sospecha o no se notifica)
- No permite estimar incidencia (numerador inexacto, se carece del denominador de personas expuestas)

## CMBD

- No todo CIE-9 de RAM es en realidad una RAM
- Sólo se codifica una pequeña proporción de las RAM (porque no se sospecha o no se hace constar en el diagnóstico al alta o no se codifica)
- No permite estimar incidencia (numerador inexacto, se carece de denominador)



# La farmacovigilancia en la práctica clínica

---

- El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica.
- La medida en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene **gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria**.
- La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; .....; y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en **una mejor atención al paciente**. En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en nuestro conocimiento de las enfermedades inducidas por medicamentos.

La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre de 2004  
Organización Mundial de la Salud Ginebra  
<http://www.who-umc.org/pdfs/Perspectivas%20politicas%20de%20la%20OMS%209.pdf>



Centro de Farmacovigilancia  
de la Comunidad de Madrid



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios  
CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

**Comunidad de Madrid**

# RAM



## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- Todas las reacciones a medicamentos con menos de cinco años en el mercado.
- Para todos los medicamentos:
  - Reacciones graves que produzcan muerte o riesgo vital, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta y cualquier otra reacción notoriamente importante.
  - Reacciones adversas que no se halle descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

Muchas gracias