



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa

Q.F. Juan Roldán Saelzer, PhD

Jefe Subdepartamento Farmacovigilancia

Agencia Nacional de Medicamentos

Santiago

29 de Septiembre de 2015

AGENDA

- Identificando una reacción adversa a medicamentos
- Farmacovigilancia pasiva
- Farmacovigilancia activa, conceptos
- Farmacovigilancia activa, metodología



ASÍ COMIENZA...

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1·5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly and

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the fetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.

W.G. McBride, *The Lancet* 1961 dec 16: 1358

IDENTIFICANDO UNA POSIBLE REACCIÓN ADVERSA

¿Qué se requiere para establecer que estamos ante una posible reacción adversa?



Estos son los mismos elementos mínimos requeridos para realizar una notificación.

¿CÓMO TOMAMOS CONOCIMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS QUE SE ESTÁN PRODUCIENDO?



En otras palabras:

¿Cómo se detecta una RAM?

¿QUÉ FORMAS HAY PARA DETECTAR UNA RAM?

El testigo primario tendrá las siguientes formas:

- ✓ Por detección subjetiva
Es la queja del paciente

- ✓ Por detección objetiva
Es cuando el evento consta de alguna manera, preferiblemente documentada.

Esto último puede ser:

- Observación directa del evento (ejemplo, vómitos)
- Hallazgos anormales
 - En el examen físico (ej.: frecuencia cardiaca elevada)
 - En los exámenes de laboratorio (ej.: glicemia alta)
 - En un procedimiento diagnóstico (ej.: pruebas de memoria alteradas)

El testigo secundario recibirá la información del testigo primario con las limitaciones propias de un intermediario, lo cual podrá intentar suplir con estrategias predefinidas o cuestionarios estructurados hacia el testigo primario.

SIEMPRE SERÁ IMPORTANTE

- ❑ Precisar y analizar los elementos del caso en la ficha clínica y de enfermería
- ❑ Contactar al médico y enfermera a cargo del paciente
- ❑ Si es posible entrevistar al paciente y/o su familia



¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS PARA DETECTAR RAM, ES DECIR, DE VIGILANCIA?



Habitualmente se distinguen:
farmacovigilancia pasiva y activa

FARMACOVIGILANCIA PASIVA

- ❑ Básicamente establece un método para la recepción y gestión de los casos que se identifiquen espontáneamente en el entorno y que se decida notificar.
- ❑ Es el método más difundido y el que habitualmente se conoce como “reporte espontáneo”.
- ❑ La espontaneidad se refiere al origen de la sospecha, no a la conducta en relación a la sospecha; en este sentido, el reporte es algo que se solicita o requiere.
- ❑ Su principal utilidad está en dar sustento a un sistema temprano de alerta para la detección de reacciones adversas inesperadas como primera línea de protección para los pacientes.
- ❑ Es la actividad de base de los sistemas nacionales de farmacovigilancia y preocupación primordial de nuestro marco normativo.



FARMACOVIGILANCIA ACTIVA



- ❑ Básicamente, involucra tomar la iniciativa de salir a buscar (e identificar todos) los casos.
- ❑ Involucra por lo tanto una metodología destinada a detectar todos los casos que se produzcan.
- ❑ Representan una aproximación de orientación más científica y por lo tanto, metódica, para resolver la casuística de las reacciones adversas.
- ❑ Su principal utilidad es contribuir a caracterizar los medicamentos en materia del potencial que éstos poseen para producir un daño en quien lo consume.

LO QUE HAGO, ¿ES FARMACOVIGILANCIA PASIVA O ACTIVA?

Si el profesional de la salud, en el ejercicio de su profesión, se percata de que una RAM ha afectado o se está produciendo en un paciente y, en cumplimiento de su deber profesional, decide notificarla, está haciendo farmacovigilancia pasiva y participando del sistema de Notificación espontánea.

Si participa de alguna iniciativa, metodológicamente estructurada, que busca detectar las RAM que pueden estar sucediendo, está haciendo FV activa.

Ambas aproximaciones no son excluyentes, pero deben estar claramente diferenciadas



Es importante considerar que:

- ❑ En el actual marco normativo, los casos detectados en actividades de farmacovigilancia activa deben derivar en notificación espontánea (es decir, deben ser notificados individualmente al Centro Nacional de Farmacovigilancia).
- ❑ La autoridad reguladora no tiene dentro de sus funciones realizar farmacovigilancia activa, esta es una actividad que debe ser desarrollada por instancias asistenciales, académicas y/o la industria farmacéutica.
- ❑ Los resultados obtenidos a partir de actividades de farmacovigilancia activa deben ser recopilados por los titulares de registro sanitario e incorporados en la evaluación beneficio-riesgo de sus productos.
- ❑ Dentro de las atribuciones de la autoridad reguladora (Instituto de Salud Pública) cabe la posibilidad de exigir la realización de iniciativas de farmacovigilancia activa a los titulares de registro sanitario.



MÉTODOS DE REPORTE ESPONTÁNEO

- ❑ Consiste en esperar a que los testigos de un evento sospechen una RAM y se la informen a un encargado o responsable



¿EN QUÉ CONSISTE EL SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA?

- En comunicar una **sospecha** de reacción adversa a medicamentos a un centro o encargado de farmacovigilancia, preferentemente a través de un formulario específico para la notificación, cuyo formato puede ser en papel o electrónico.
- Las notificaciones son derivadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia donde son evaluadas, codificadas e incorporadas a una base de datos nacional de la que a su vez se extraen para su envío a la base central de la OMS.
- El análisis de esta información permite a las autoridades sanitarias tomar medidas reguladoras concretas ante la aparición de reacciones adversas, incluyendo la retirada del mercado del medicamento causante.

EL SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE CASOS DE RAM:

- ❑ Involucra definir la prioridad acerca de cuáles RAM se pueden reportar (según gravedad o novedad o alguna otra particularidad).
- ❑ En Chile la norma obliga a notificarlas todas, sin embargo, permite utilizar criterios de prioridad.
- ❑ Estos criterios de prioridad son:
 - Efecto adverso grave:
 - Muerte o riesgo vital.
 - Hospitalizaciones (causa o prolongación).
 - Incapacidad física como secuela o anomalías congénitas.
 - RAM de medicamentos nuevos en el mercado (menos de 5 años).
 - RAM inesperadas (Efecto adverso previamente desconocido).
- ❑ Se debe contar con un formulario en el que se hará el reporte, el que permitirá recolectar información estandarizada sobre pacientes, medicamentos y RAM; **la notificación al ISP debe hacerse en los formularios autorizados por éste.**

EL CENTRO INTERMEDIO O ENCARGADO DE FARMACOVIGILANCIA DEBE:

- Recibir los reportes
- Analizar la información contenida en los reportes y gestionar completarlos si ésta es insuficiente.
- Llevar un registro/archivo de los reportes
- Direccionar los reportes a su siguiente destino
- Gestionar la información adicional que pudiera recibirse sobre el caso

Y TAMBIÉN PODRÁ

- Determinar causalidad
- Analizar la información acumulada
- Estimular el reporte (por ejemplo, retroalimentando a quienes hacen los reportes y/o haciendo actividades promocionales) y promover la actividad

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA:

❑ Ventajas

- Permite detectar reacciones relacionadas al medicamento y relacionadas al paciente (tipo A y tipo B).
- Es un método efectivo: permite originar alertas.
- Es rápido.
- Permite mantener una actividad continua.
- Es económico.
- Contribuye a sostener una cultura de la farmacovigilancia

❑ Desventajas o limitaciones:

- La causalidad es difícil de establecer; es poco clara. Produce frustración y no llena las expectativas.
- Siempre hay sub-reporte (sub-notificación) y no se puede establecer una casuística.
- Puede haber sesgos en el reporte y no se puede establecer que los resultados sean representativos.
- Las mediciones obtenidas no son cuantitativas.
- No es sensible para todo tipo de efectos adversos (no detecta las de tipo C).
- La contribución a la caracterización de la seguridad de los medicamentos es pobre.

¿CÓMO OPTIMIZAR LA NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA?

Estimulando la participación mediante diversas medidas:

- ❑ Facilitando el reporte: disponiendo el formulario en los lugares donde los potenciales notificadores están en contacto con pacientes y medicamentos.
- ❑ Estableciendo vías de comunicación adecuadas: teléfono, correo electrónico, oficina accesible, poniéndose en contacto con los potenciales notificadores.
- ❑ Estableciendo un trabajo multidisciplinario: con médicos, enfermeras, dentistas, farmacéuticos. Incluir profesionales que trabajan en diferentes áreas: urgencias, diagnóstico por imágenes, endoscopias, salas de terapia respiratoria, entre otros.
- ❑ Analizando los casos, investigando y compartiendo el aprendizaje.
- ❑ Difundiendo la información de seguridad obtenida desde distintas fuentes, entre ellas el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- ❑ Innovando, proponiendo y planificando iniciativas que involucren un mayor desafío metodológico (estudios de casos y controles, estudios de seguimiento, monitoreo de eventos asociados a la prescripción (PEM), monitorización intensiva).
- ❑ Capacitando, difundiendo, promoviendo la actividad.
- ❑ Difundiendo los resultados de la actividad.

¿QUÉ PRÁCTICAS EN FV PUEDO ESTABLECER EN UN CENTRO ASISTENCIAL?

- ❑ Fortalecer e incentivar la notificación, facilitando el acceso a “formularios de notificación”, con retroalimentación de información sobre RAM.
- ❑ Buscar apoyo del Centro Información de Medicamentos (CIM) del Hospital y mantener contacto permanente con Información de Medicamentos de ANAMED a fin que los profesionales de la salud tengan acceso a información científica oportuna, objetiva y actualizada sobre medicamentos.
- ❑ Reunir un grupo de diversos profesionales de la salud, que colaboren con la detección, comuniquen y discutan casos de sospechas de RAM; esto también sirve para un mejor tratamiento de los pacientes.
- ❑ Utilizar los registros de RAM como generación de hipótesis en la realización de estudios epidemiológicos concretos sobre RAM, de forma sistemática, para la prevención, información y educación de los profesionales y permitir un mejor manejo de futuros eventos adversos en los pacientes.
- ❑ Siempre será importante la participación activa de los profesionales de la salud en la promoción y difusión de la Farmacovigilancia a través de charlas y talleres dirigidos a profesionales de hospitales y consultorios de la región, con el fin de fomentar la notificación de RAM y enviarlas al Centro Nacional de FV.

¿QUÉ PRÁCTICAS EN FV PUEDO ESTABLECER EN UN CENTRO ASISTENCIAL?

También se puede enfatizar la preocupación sobre la seguridad de medicamentos con varias estrategias preventivas de RAM, entre ellas, recordar a los potenciales notificadores:

- ❑ Prescribir medicamentos cuya eficacia esté ampliamente documentada y en la indicación autorizada.
- ❑ Realizar siempre una anamnesis farmacológica detallada interrogando al paciente sobre reacciones adversas previas.
- ❑ Que si el paciente refiere ser alérgico al medicamento que se pensaba prescribir, se debe utilizar una alternativa terapéutica que no presente reactividad cruzada. Si no se identifican alternativas eficaces y seguras, se debe consultar al Químico Farmacéutico calificado en información de medicamentos.
- ❑ Que a veces los excipientes pueden ser responsables de reacciones adversas, si el paciente refiere ser alérgico a un determinado excipiente (p.ej. tartrazina, boratos, sulfitos, gluten), hay que asegurarse de que los medicamentos que se van a prescribir no lo contienen.
- ❑ Que es importante reportar y consignar por escrito el medicamento sospechoso de la reacción; esta información se le debe entregar al paciente quien deberá tenerla en cuenta para evitar usar nuevamente el medicamento sospechoso y otros con reactividad cruzada.

¿ES LA FARMACOVIGILANCIA UNA CIENCIA?

La farmacovigilancia es definida por OMS como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado a los medicamentos” (*The importance of Pharmacovigilance, OMS, 2002*).

El método científico, por otra parte, se refiere a la serie de etapas que hay que recorrer para obtener un conocimiento válido desde el punto de vista científico, utilizando para esto instrumentos que resulten fiables. Lo que hace este método es minimizar la influencia de la subjetividad del científico en su trabajo.

De acuerdo a lo visto hasta el momento, entonces, el reporte espontáneo puede representar un elemento de gran importancia en cuanto a las actividades de farmacovigilancia y a la existencia de un instrumento de alerta ante riesgos previamente desconocidos del uso de los medicamentos, pero no es una forma de establecer verdades científicas.

Estas últimas se obtienen de los estudios científicos.

¿QUÉ DIFERENCIA LA FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA DE LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS?

Farmacovigilancia

Pregunta abierta (en busca de “lo desconocido”)

Genera una hipótesis (plantea un nuevo problema)

Métodos exploratorios (notificación espontánea, monitorización de perfiles de prescripción, minería de datos)

A menudo no comparativos

Continuados en el tiempo

Estudio científico

Objetivo definido (problema identificado)

Comprueba una hipótesis (responde un problema)

Métodos establecidos (de acuerdo al diseño: casos y controles; cohortes; ensayos clínicos)

Comparativos

Limitados en duración y parámetros de estudio

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA

- ❑ La farmacovigilancia activa pretende superar las limitaciones metodológicas del método de reporte espontáneo.
- ❑ Involucra incorporar sistematicidad en la detección de las RAM.
- ❑ Comprende un amplio abanico de iniciativas que parte desde introducir ciertos énfasis en el reporte espontáneo hasta estudios científicos de gran complejidad.
- ❑ En ese sentido, puede involucrar iniciativas como:
 - ❑ Reportes solicitados
 - ❑ Detección activa de RAM
 - ❑ Vigilancia intensiva
 - ❑ Estudios científicos (casos y controles, de cohortes, etc.)

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA

- ❑ Cuando hay un insuficiente conocimiento sobre la seguridad de un nuevo medicamento;
 - ❑ Eventos raros
 - ❑ Grupos específicos de pacientes (por ejemplo: niños, mujeres embarazadas, madres amamantando)
- ❑ Cuando se introducen nuevos regímenes utilizando combinaciones de medicamentos que no han sido administrados antes de forma simultánea
- ❑ Para obtener un perfil completo seguridad de los medicamentos :
 - ❑ Cuantificar los riesgos
 - ❑ Identificar los factores de riesgo específicos y grupos de alto riesgo

INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN DETECCIÓN DE RAM:

Como toda investigación científica, se debe contar con una metodología establecida ANTES de comenzar con el estudio.

Así también, estará expuesta a la probabilidad de error, los cuales tradicionalmente se dividen en:

- **Error aleatorio:** Inherente a la naturaleza de la observación, es al azar, se espera que no afecte los resultados de forma importante; una forma de evitarlo es aumentando el tamaño muestral.
- **Error sistemático o sesgo:** Se produce sistemáticamente en una misma dirección, no se presenta por azar, por lo que se espera que se distribuya asimétricamente y afecte los resultados; un buen diseño metodológico es lo que prevendrá este tipo de error y le conferirá validez interna al estudio.

La manera más eficaz de evitar errores sistemáticos es conocer los posibles sesgos a los que está expuesto el estudio.

En este sentido, en farmacovigilancia un sesgo importante es el de observación o información, en donde puede haber una tendencia a identificar o a comunicar un tipo de reacción adversa o a involucrar un tipo de medicamento más que otros. Este sesgo debe ser abordado a través de alguna estrategia en el diseño del estudio.

INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN DETECCIÓN DE RAM:

Al controlar el error sistemático, le estamos confiriendo validez al estudio.

La validez tiene dos componentes:

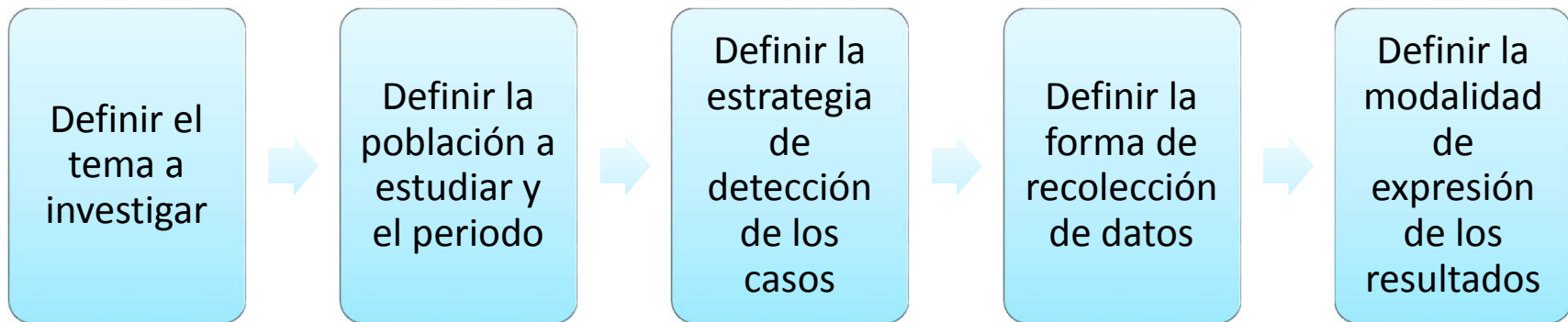
- ❑ La validez interna, que se refiere primordialmente a la capacidad que tienen los hallazgos de la investigación, de representar la verdadera relación entre una exposición y un desenlace, bajo las circunstancias particulares en que fue realizado. Es decir, informa sobre si los resultados del estudio efectivamente dan cuenta de lo que ocurre en la población en estudio. O sea, si dice la verdad en cuanto a los hallazgos. En primer término, considera si el diseño del estudio es apropiado para responder la pregunta de investigación, y en segundo término, evalúa si el estudio fue capaz de evitar los “sesgos”.
- ❑ La validez externa o generalización, en tanto se aplica a individuos que están fuera de la población del estudio. Es decir, si los resultados del estudio son aplicables a la población en general, o a la población en la que piensa aplicarse los resultados obtenidos.

La validez interna es un prerrequisito para que pueda darse la externa.

INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN DETECCIÓN DE RAM:

- ❑ Farmacovigilancia activa involucra introducir método científico al estudio del fenómeno y por lo tanto requiere de una pregunta de investigación, de un diseño metodológico, de definir un tiempo de estudio y eventualmente contar con el consentimiento informado de los pacientes y la aprobación de un Comité de Ética* (podiera no requerirse si se considera que la FV es parte de las obligaciones de profesionales y establecimientos asistenciales, y parte del cuidado estándar del paciente).
- ❑ El elemento primordial en la sistematicidad de la farmacovigilancia radica en la definición adecuada de los métodos de detección de las RAM. Hay varias alternativas o fuentes de información a considerar.
- ❑ Cualquiera sea esa definición, ella debiera apuntar a:
 - ❑ Responder la pregunta de investigación
 - ❑ Ser capaz de detectar el tipo de RAM de interés
 - ❑ Abarcar la población de interés
 - ❑ Ser factible de aplicar
 - ❑ Ser reproducible
 - ❑ Haber sido establecida con claridad en el protocolo, vale decir, antes de dar inicio a las recolección de datos
- ❑ También debiera definirse de antemano la forma de expresión de los resultados, en este caso, lo esperable es que sean estadísticas descriptivas, que pueden o no ser comparativas.

ETAPAS QUE DEBIERA CONSIDERAR UN DISEÑO DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA



Todo ello debiera hacerse a partir de una estimación previa de lo que se pretende encontrar.

INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN LA DETECCIÓN DE LAS RAM. (1)

- ❑ Método de detección mediante alertas de perfiles de dispensación:

Busca en los perfiles, acontecimientos que puedan sugerir la ocurrencia de una RAM, por ejemplo:

- Prescripción de medicamentos “diana”
- Discontinuación de un medicamento
- Reducción de una dosis



METODOLOGÍA

- ❑ Lo primero es establecer un listado de **alertas**, tales como:
 - Introducción en las terapias de medicamentos comúnmente empleados para tratar algunas RAM (antihistamínicos, laxantes, corticoides, etc).
 - Suspensiones anticipadas de medicamentos (como de un antibiótico que se suspende después de 2 días de uso).
 - Reducciones de dosis de algunos medicamentos que producen RAM dosis-dependientes (como los aminoglucósidos, los digitálicos, etc).

- ❑ Definidas las **alertas**, cada día deben inspeccionarse los perfiles farmacoterapéuticos.

- ❑ Si en un perfil se encuentra una de las **alertas** se debe:
 - Acudir donde está internado el paciente, conversar con él y los profesionales que lo tratan, para precisar si se ha producido una RAM (vigilancia intensiva)
 - Recopilar toda la información necesaria en una ficha prediseñada para caracterizar al paciente, los medicamentos que recibe y la reacción adversa.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL SISTEMA DE ALERTAS DE LOS PERFILES DE DISPENSACIÓN

- ❑ Sus **ventajas** son:
 - Permite a la Farmacia participar activamente en la detección de las sospechas de RAM.
 - Necesita de menos tiempo que una vigilancia intensiva prospectiva.
 - Permite detectar RAM moderadas a severas (las que ocasionan modificaciones de terapia).
 - Permite abarcar un rango amplio de medicamentos.
 - Establece criterios definidos de detección de RAM, lo que permite una aproximación cuantitativa, aunque con las limitaciones propias de un sistema de detección a distancia.
 - Permite aprovechar el sistema de dispensación.
- ❑ Sus **desventajas** son:
 - Puede ocupar mucho tiempo profesional.
 - Puede haber variabilidad en la prolijidad del método.
 - No detecta RAM leves.
 - Es difícil establecer criterios de **alertas** que permitan detectar todas las RAM.

ALERTAS DE LOS PERFILES DE EXÁMENES DE LABORATORIO

- ❑ Se puede extrapolar el sistema a los perfiles de exámenes de laboratorio:
 - Será de utilidad para detectar RAM que se expresan a través de alteraciones en las pruebas de laboratorio.
 - Puede enriquecerse el perfil farmacoterapéutico con información acerca de las solicitudes y/o resultados de exámenes clínicos (como por ejemplo: suspensión de un medicamento que puede causar daño hepático vs solicitud o resultados de pruebas de función hepática).
 - Será más adecuado en establecimientos con procedimientos informatizados que permiten acceder desde on-line a las solicitudes y resultados de exámenes de laboratorio.

INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN LA DETECCIÓN DE LAS RAM (2):

❑ Drug Event Monitoring:

Sigue la historia de los pacientes a través de cuestionarios dirigidos al paciente y/o precriptor a intervalos de tiempo preespecificados. Aborda:

- Datos demográficos
- Indicación de tratamiento
- Fecha de inicio y duración de tratamiento
- Esquema terapéutico
- Eventos clínicos
- Razón de discontinuación, etc.



VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL MÉTODO DRUG EVENT MONITORING

- ❑ Este método tiene las siguientes ventajas:
 - ❑ Permite obtener información detallada de los eventos y de la evolución clínica del paciente
 - ❑ Permite abarcar un amplio número de médicos y pacientes

- ❑ Sus desventajas son:
 - ❑ Puede haber una respuesta de los pacientes y médicos por debajo de lo esperado.
 - ❑ La naturaleza de la recolección de datos, sin un foco adecuado, puede ocultar señales.
 - ❑ La confidencialidad de datos del paciente es una dificultad.

INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN LA DETECCIÓN DE LAS RAM (3):

- ❑ Cohort Event Monitoring:
 - Es una modalidad del Drug Event Monitoring, enfocado en drogas o grupos de drogas, reclutando pacientes al inicio del tratamiento y siguiendo su evolución mediante seguimiento clínico, entrevistas o seguimiento telefónico.
 - Este método es recomendado por OMS, que tiene herramientas específicas para medicamentos antimaláricos y antituberculosos



INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN LA DETECCIÓN DE LAS RAM (4):

- ❑ Otro método es el registro sistemático de exposición no convencional a un determinado fármaco, el que debe incluir un adecuado seguimiento; ej:
 - ❑ Exposición en embarazo
 - ❑ Uso en indicaciones no autorizadas
 - ❑ Errores de medicación

- ❑ En cada tipo de registro, que sólo se diferencia por el tipo de datos de pacientes de interés, se puede recoger una serie de información a través de cuestionarios estandarizados en forma prospectiva .



INTRODUCIENDO SISTEMATICIDAD EN LA DETECCIÓN DE LAS RAM (5):

- ❑ Finalmente, está la aplicación de métodos epidemiológicos con diseños convencionales:
 - Estudios transversales
 - Series de casos
 - Casos y controles
 - Cohortes
 - Ensayos clínicos
 - Revisiones sistemáticas
 - Meta-análisis



EJEMPLO DE ESTUDIOS DE COHORTES EN FARMACOVIGILANCIA ACTIVA:

- ❑ Vigilancia intensiva prospectiva o Cohort Event Monitoring: Sigue la historia de los pacientes a través de la ficha clínica, de las rondas, de la hoja de enfermería, de entrevistas, etc. Puede organizarse:
 - Por medicamento
 - Por patología
 - Por tipo de paciente
- ❑ Es la forma mejor definida de farmacovigilancia activa.



METODOLOGÍA

- ❑ Se realiza mediante el seguimiento diario de todos los pacientes (de un determinado servicio, que reciben un determinado medicamento).
- ❑ Se debe preferir registrar eventos adversos en vez de sospechas de RAM, para no depender de la incertidumbre de establecer una posible relación causal.
- ❑ Captura todos los eventos experimentados por el paciente.
- ❑ Si lo que se quiere es conocer el comportamiento de una población específica, se debe hacer seguimiento de todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.
- ❑ El seguimiento debe ser realizado por profesionales entrenados de la misma forma.
- ❑ Debe durar un tiempo consistente con la naturaleza del uso del medicamento.
- ❑ Se debiera establecer un mecanismo de resolución de controversias.

9 PASOS PARA UNA VIGILANCIA INTENSIVA PROSPECTIVA

1. Constituir el grupo de trabajo.
2. Elaborar el protocolo con las actividades y los procedimientos normalizados de trabajo.
3. Identificar los datos a recolectar, lo cual al menos debe contemplar los datos de la farmacovigilancia de rutina.
4. Diseñar la Base de datos electrónica, que debe poder capturar los datos recogidos.
5. Conseguir la aprobación ética del protocolo y de los documentos adicionales.
6. Capacitar a todo el personal involucrado en el estudio.
7. Efectuar la recolección de datos durante el período completo de monitorización de pacientes.
8. Implementación, gestión y supervisión del estudio.
9. Análisis de datos con evaluación de causalidad e identificación de señales.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VIGILANCIA INTENSIVA PROSPECTIVA

- ❑ Este método tiene las siguientes ventajas:
 - ❑ Permite establecer la frecuencia con que ocurren las RAM.
 - ❑ Permite caracterizar en forma completa las RAM y aplicar métodos para evaluar causalidad de ellas.
 - ❑ Permite estudiar factores asociados al desarrollo de las RAM

- ❑ Sus desventajas son:
 - ❑ Necesita de monitores igualmente entrenados.
 - ❑ Ocupa mucho tiempo de los monitores.
 - ❑ Es caro.

EJEMPLOS DE SISTEMAS DE VIGILANCIA INTENSIVA PROSPECTIVA

- ❑ PRESCRIPTION EVENT MONITORING (PEM, UK)
 - ❑ Recoge la información de cualquier evento adverso sufrido por los pacientes en tratamiento con un determinado fármaco.
 - ❑ Implementado para fármacos de reciente comercialización.
 - ❑ Cubre un número predeterminado de prescripciones, se pide al médico prescriptor que informe de todos los eventos experimentados por el paciente.
 - ❑ Ventajas:
 - ❑ Obtiene eventos, por lo que la evaluación de causalidad no es relevante.
 - ❑ Permite calcular incidencia (conoce la población expuesta).

- ❑ Existe un PEM modificado (PEM-M, NZ) que se enfoca en riesgos específicos, con el objetivo de conocer el uso off-label, la adherencia a la terapia y la incidencia de eventos de interés especial.

EJEMPLO DE ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN FARMACOVIGILANCIA ACTIVA

- ❑ CASE CONTROL SURVEILLANCE (EEUU)
 - Evalúa la relación entre medicamentos y la incidencia de ciertas enfermedades y busca asociaciones insospechadas entre medicamentos y enfermedades.
 - Desde 1983, el objetivo principal del estudio ha estado en varios tipos de cáncer.
 - Se identifica pacientes de una red de hospitales que residen en áreas específicas y tienen en el transcurso de 1 año un nuevo diagnóstico de interés (por ejemplo, cáncer de mama), se les invita a participar y se les entrevista por una enfermera capacitada. Se entrevista de manera similar a pacientes sin cáncer de modo de acumular una reserva de posibles controles. Los datos recogidos incluyen información demográfica, hábitos de vida (por ejemplo, tabaquismo , ejercicio, consumo de alcohol), enfermedades pasadas y presentes, y un historial de medicamentos de por vida obtenido consultando por el uso de fármacos para más de 40 indicaciones. Se revisan los informes de alta y los informes de patología para verificar diagnósticos, clasificar y organizar todos los diagnósticos de cáncer.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ❑ UMC Pharmacovigilance Toolkit.
- ❑ EMA Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
- ❑ OPS Buenas Prácticade Farmacovigilancia para las Américas



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Gracias

