



Organización Mundial de la Salud

VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD *de los* **MEDICAMENTOS**

Guía para la instalación y puesta en
funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia



Published by

the Uppsala Monitoring Centre (*the* UMC),
WHO Collaborating Centre for
International Drug Monitoring
Stora Torget 3, S-75320 Uppsala,
Sweden

Tel: +46 18 65 60 60

Fax: +46 18 65 60 80

E-mail: info@who-umc.org

Internet: www.who-umc.org



Copyright © 2001 *the* Uppsala Monitoring Centre

ISBN 91-631-1561-1

Este Documento no es una publicación formal de la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y todos los derechos están reservados al Centro Colaborador para el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (*the* UMC). El documento puede, no obstante, ser revisado libremente, resumido, reproducido o traducido en otros idiomas (pero no con fines lucrativos) siempre que se reconozca de forma completa la fuente.

Designed and produced by
EQUUS

Traducido por Mariano Madurga
Agencia Española del Medicamento
Tel.: +34-91 5967711
Fax: +34-91 5967891
E-mail: mmadurga@aged.es

VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD *de los* **MEDICAMENTOS**

Guía para la instalación y puesta en
funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia



Organización Mundial de la Salud



CONTENIDO:

Introducción	1
1. ¿POR QUÉ LA FARMACOVIGILANCIA?	4
2. DEFINICIONES Y OBJETIVOS	5
3. ¿CÓMO PONER EN FUNCIONAMIENTO UN CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA?	5
3.1 Acciones básicas en el establecimiento de un Centro	6
4. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS	7
4.1 Formulario de notificación	7
4.2 ¿Quién puede notificar?	8
4.3 ¿Qué notificar?	8
4.4 ¿Notificación voluntaria u obligatoria?	9
5. CUESTIONES ESPECIALES EN LA NOTIFICACIÓN	10
5.1 ¿Notificación centralizada o descentralizada?	10
5.2 Estimulación de la notificación	10
5.3 Infranotificación	11
6. ORGANIZACIÓN DE UN CENTRO DE FV: ASPECTOS PRÁCTICOS	11
6.1 Personal técnico	11
6.2 Equipamiento necesario	12
6.3 Continuidad en el servicio	12
6.4 Comités consultivos	12
6.5 Servicio de Información	13
6.6 Comunicaciones	13
6.7 Centros de Información de Medicamentos y Centros de Información Toxicológica	14
7. EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE CASOS	14
7.1 Tratamiento de la información	15

8.	UTILIZACIÓN DE LOS DATOS	16
8.1	Generación y confirmación de hipótesis.	16
8.2	Regulación de medicamentos	16
8.3	Información	17
8.4	Formación e información de retorno	17
8.5	Limitaciones con respecto al uso de los datos	17
9.	RELACIONES CON OTROS AGENTES	18
9.1	Autoridad Reguladora de Medicamentos	18
9.2	Compañías Farmacéuticas	18
9.3	Asociaciones Profesionales Médicas y Farmacéuticas	18
9.4	Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO)	18
9.5	Centros Nacionales de Farmacovigilancia	18
9.6	Universidad	18
9.7	Organizaciones de Consumidores y Medios de comunicación	18
10.	OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN	19
11.	RECURSOS ECONÓMICOS	19
	Referencias bibliográficas	20
	Glosario de términos	21
	Categorías de causalidad	23
	Bibliografía	25
	Puntos de contacto de la OMS-WHO	26

INTRODUCCIÓN

Este manual pretende proporcionar las guías prácticas y la información necesarias para establecer un nuevo Centro de Farmacovigilancia.

La historia de la farmacovigilancia internacional comenzó hace más de treinta años, cuando la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos. Esta resolución fué la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO.

En este momento, más de cincuenta países participan en este Programa. El mundo de hoy ya no es como lo fué en el momento de establecerse el Programa. Nuevos cambios reclaman nuestra atención, requieren una reacción adecuada y surgen nuevas preguntas sobre el seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos.

Unos pocos ejemplos pueden ilustrarlo: el actual entorno financiero obliga a las autoridades nacionales a encontrar métodos para contener el coste de la prestación farmacéutica. En algunos países se manifiesta una fuerte tendencia hacia la automedicación y muchos medicamentos que se han usado bajo prescripción médica, ahora están disponibles sin receta (OTC, over the counter). Y surge la pregunta: ¿tiene esto consecuencias para la seguridad de los pacientes?

En el mundo occidental se utilizan cada vez más los remedios terapéuticos tradicionales, pero los riesgos de las plantas medicinales quedan fuera de control. Sin embargo, algunos medicamentos de origen vegetal son bastante activos y pueden estar asociados con efectos adversos. Por tanto, es necesaria una vigilancia permanente.

Hace pocos años que ha recibido una atención creciente el fenómeno de la prevalencia de medicamentos falsificados en el mercado. Como ejemplo de calamidades, se han documentado diferentes casos de pérdidas de vidas de numerosos niños, debido al uso de un solvente tóxico, el etilenglicol. Los programas de farmacovigilancia pueden ser fundamentales en la detección de estos productos fraudulentos.

La forma en la que los medicamentos son vigilados ha sufrido cambios, tanto en el ámbito internacional, como nacional. El Programa de la OMS-WHO se estableció con diez países, todos desarrollados. De forma gradual, han mostrado su interés más países y con el tiempo se han incorporado al Programa, una vez que sus sistemas nacionales han conseguido el desarrollo suficiente.

Los criterios para este desarrollo no han sido únicamente el funcionamiento del centro en cuestión, sino también la presencia en el país de un organismo regulador de medicamentos, que tenga la voluntad y el potencial de reaccionar frente a las señales que surgen del centro y de tomar las medidas reguladoras apropiadas. La OMS-WHO considera vital este aspecto: **un sistema de farmacovigilancia debe estar apoyado por el organismo regulador.**

Particularmente, en los últimos cinco años ha habido un incremento en el número de países que han manifestado el deseo de participar en el Programa y varios países están en contacto

con la OMS-WHO y con el Centro Colaborador de la OMS-WHO, *the Uppsala Monitoring Centre* de Suecia, para recibir asistencia en el desarrollo de sus programas nacionales. Prácticamente todos los países industrializados ya participan; ahora los nuevos países proceden del mundo en vías de desarrollo. Algunos de estos nuevos países han solicitado la colaboración de la OMS-WHO y su asistencia para llegar a constituir un sistema de vigilancia.

En el ámbito nacional también se han llevado a cabo algunos cambios. En el modelo original, un sistema de farmacovigilancia era exclusivamente centralizado y se basaba en un único centro nacional, recogiendo notificaciones de los profesionales sanitarios del país. Ahora, no obstante, muchos países prefieren un sistema más descentralizado, con un centro nacional funcionando como el punto de referencia de unos centros regionales o locales. Varios países están en proceso de iniciar sus sistemas (de acuerdo a este modelo) y algunos países con una larga experiencia en farmacovigilancia están cambiando sus programas a modelos de organización descentralizada. En muchos aspectos estos modelos son similares.

Los Centros de Vigilancia siempre comienzan a pequeña escala, a menudo con solo un profesional entusiasta, a tiempo parcial. Estos pioneros en su campo necesitan ayuda y orientación. Existe la necesidad de proporcionar a estos centros que comienzan alguna información sobre:

- los materiales y recursos necesarios
- ¿cómo trabajar?
- ¿qué tipo de apoyo es necesario?
- ¿dónde encontrar las fuentes de literatura adecuadas?
- ¿qué tipo de ayuda puede esperarse?
- ¿cuál es la relación que puede solicitarse con los centros de información de medicamentos y los sistemas de información toxicológica?, entre otras

La OMS-WHO ha reaccionado frente a esta constatada necesidad mediante la celebración de una reunión consultiva a la que se pidió compartir experiencia y competencia, mediante la discusión del borrador de una guía, preparado por el Dr. Ronald Meyboom. Se ha elaborado el presente documento como resultado de esta reunión, que pretende ser de utilidad para los nuevos centros de vigilancia, para evitarles pérdidas de tiempo y dinero, como consecuencia de la falta de experiencia. En él se discuten aspectos prácticos de cómo empezar a organizar un centro de farmacovigilancia en los aspectos técnicos, con recomendaciones prácticas. Esperamos que este manual con orientaciones ayude a la gente sobre la manera de organizar e iniciar la actividad de un centro de farmacovigilancia, de una forma adecuada.

Esta publicación está basada en las actas de la reunión "Consulta sobre cómo establecer y poner en funcionamiento un Centro de Farmacovigilancia", Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 26-27 de junio de 1996.

Participantes:

Dr. T. Kurokawa, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan (Presidente)

Dra. Ana Maria Correa-Nunes, Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), Lisboa, Portugal

Dr. Andrzej Czarnecki, Institute for Drug Research and Control, Centre for Monitoring of Adverse Effects, Warsaw, Poland

Profesor Iwan Darmansjah, University of Indonesia, Medical Faculty, Department of Pharmacology and Therapeutics, Jakarta, Indonesia

Sr. Henry Irunde, Tanzania Drug and Toxicology Information Service, Muhimbili, P.O. Box 65088, Dar es Salaam, Tanzania

Dr. Guillermo Lombardo, Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), Buenos Aires, Argentina

Dra. Rachida Soulaymani-Bencheikh, Institut National d'Hygiène, Centre Antipoison et de Pharmacovigilance, Rabat, Morocco

Dr. Bengt-Erik Wiholm, Division of Epidemiology, Information and Inspection, Medical Products Agency (MPA), Uppsala, Sweden

Secretariado:

Dr. Ronald H.B. Meyboom, *the* Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden (asesor)

Mr. Sten Olsson, *the* Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden (ponente)

Dr. Martijn ten Ham, Division of Drug Management and Policies, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.

1. ¿POR QUÉ LA FARMACOVIGILANCIA?

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas (ver Glosario para las definiciones):

- las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos,
- en los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada,
- la información, a menudo, es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas.

La Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos. Todo esto puede ser debido a diferencias en:

- la producción de medicamentos,
- la distribución y el uso (por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad),
- la genética, la dieta, las tradiciones de la población,
- la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente,
- el uso de medicamentos no-ortodoxos (por ejemplo, plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos.

Los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y pueden estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional. La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. Cuando no existe la información de una región, puede tardarse más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas.

Por otra parte, la vigilancia internacional, como la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO, puede proporcionar información sobre posibles aspectos de seguridad de medicamentos que aún no se hayan detectado en el país. La Farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. En conclusión, los medicamentos comercializados necesitan una vigilancia continua en cada uno de los países.

2. DEFINICIONES Y OBJETIVOS

La farmacovigilancia se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento,
2. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas),
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- el uso racional y seguro de los medicamentos,
- la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados,
- la educación y la información a los pacientes

La Notificación espontánea, un sistema de ámbito regional o nacional para notificar sospechas de reacciones adversas, es el método primario en farmacovigilancia.

Adicionalmente, existen otros métodos para reunir datos y otros más están en desarrollo (ver secciones 8.5 y 10).

3. ¿Cómo poner en funcionamiento un Centro de Farmacovigilancia?

Un nuevo centro de farmacovigilancia puede ponerse en marcha con gran facilidad. Sin embargo, el desarrollo de un sistema de farmacovigilancia, desde el incierto estado inicial, hasta llegar a ser una organización efectiva y establecida, es un proceso que necesita tiempo, visión, dedicación, competencia y continuidad. La localización más idónea de un nuevo centro de farmacovigilancia puede depender de la organización y desarrollo del sistema nacional de salud en el país y otros aspectos locales.

Un departamento gubernamental (autoridad sanitaria, agencia reguladora de medicamentos) puede ser un buen lugar para un centro de farmacovigilancia. No obstante, como entorno inicial para desarrollar la farmacovigilancia puede utilizarse cualquier departamento de un hospital o de la universidad, que trabaje en farmacología clínica, farmacia clínica, toxicología clínica o epidemiología. La notificación de reacciones adversas a medicamentos puede comenzar de forma local, quizás en un hospital, y después ampliarse a otros hospitales y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta el ámbito nacional. En algunos países, las asociaciones profesionales tales como asociaciones nacionales médicas pueden ser una buena ubicación para el centro.

Cuando el centro comienza en un ámbito nacional, debe recordarse que serán necesarios muchos esfuerzos, especialmente en divulgación, antes de que participe una proporción importante de profesionales.

Cuando un centro es parte de una organización más amplia (por ejemplo, una unidad de control toxicológico, un departamento de farmacología clínica, o una farmacia hospitalaria) se debe proporcionar continuidad administrativa, que puede conseguirse destinando un profesional (por ejemplo, un médico o un farmacéutico) que tenga como responsabilidad principal la farmacovigilancia.

Cualquiera que sea la ubicación del centro, la farmacovigilancia debe estar estrechamente vinculada a la regulación de medicamentos. Los recursos gubernamentales son necesarios para la coordinación nacional. La farmacovigilancia no es un privilegio individual de nadie. Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir competiciones innecesarias o duplicidades, son necesarias una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas.

3.1 Acciones básicas en el establecimiento de un Centro de Farmacovigilancia

Se debe preparar un plan para el establecimiento del sistema de farmacovigilancia de acuerdo a los puntos siguientes:

- 1.** Realizar contactos con autoridades sanitarias y con instituciones y grupos locales, regionales o nacionales, que se dediquen a medicina clínica, farmacología y toxicología, resaltando la importancia del proyecto y sus propósitos.
- 2.** Diseñar un formulario de notificación (ver sección 4.1) y comenzar a reunir datos mediante su distribución a departamentos hospitalarios, médicos de familia en atención primaria de salud, etc.
- 3.** Elaborar material impreso para informar a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos del sistema de farmacovigilancia.
- 4.** Crear el centro: personal técnico, locales, teléfonos, procesadores de texto, capacidad en gestión de bases de datos, bibliografía, etc.
- 5.** Encargarse de la formación del personal de farmacovigilancia en relación, por ejemplo, a:
 - recogida y verificación de datos,
 - interpretación y codificación de las descripciones de reacciones adversas,
 - codificación de los fármacos,
 - evaluación de la relación de causalidad,
 - detección de señales,
 - gestión de riesgos.

6. Instalar una base de datos (sistema administrativo para el almacenamiento y recuperación de los datos; ver también sección 7.1).
7. Organizar reuniones en hospitales, universidades y asociaciones profesionales, para exponer los principios y exigencias de la farmacovigilancia, y sobre la importancia de la notificación.
8. Promover la importancia de la notificación de reacciones adversas a medicamentos a través de revistas médicas, otras publicaciones profesionales e intervenciones en medios de comunicación.
9. Mantener contactos con instituciones internacionales que se dediquen a farmacovigilancia, por ejemplo, el Departamento de Medicamentos Esenciales y Políticas de Medicamentos de la OMS-WHO (Ginebra) [WHO Department of Essential Drugs and Medicines Policy] y el Centro de Uppsala (*the Uppsala Monitoring Centre*) de Suecia (ver pág. 26 para los puntos de contacto).

4. NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

La notificación espontánea – un sistema regional o nacional para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos- es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia.

4.1 Formulario de notificación

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir así: ***una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento.***

Una notificación individual de un caso debe contener (como mínimo para poder considerarse como tal) información de los siguientes aspectos:

1. El paciente: edad, sexo y breve historia clínica (cuando sea relevante). En algunos países se necesita especificar el origen étnico.
2. Acontecimiento/s adverso/s: descripción (naturaleza, localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas, fecha de inicio, evolución y desenlace.
3. Fármaco/s sospechoso/s: nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante), dosis, vía de administración, fechas de inicio y final de tratamiento.
4. Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.

5. Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
6. El nombre y la dirección del notificador (debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso).

La notificación debe ser todo lo fácil y barata que sea posible. Se pueden distribuir formularios especiales con franqueo pre-pagado o con respuesta comercial, que contengan los aspectos de los puntos 1-6 anteriores, en las áreas seleccionadas a los profesionales sanitarios, a intervalos regulares (por ejemplo, cuatro distribuciones al año).

Esto puede suponer llegar a distribuir anualmente cientos de miles de formularios, para recoger sólo unos cientos de notificaciones individuales de casos. Puede ser eficaz incluir formularios con franqueo pre-pagado en los formularios nacionales, boletines de medicamentos o revistas profesionales. También, otros métodos ágiles para notificar son el teléfono, fax y correo electrónico o Internet, donde la tecnología fiable esté disponible y accesible.

4.2 ¿Quién puede notificar?

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en farmacovigilancia, por ejemplo médicos de familia o de atención primaria, médicos especialistas y farmacéuticos. Los dentistas, las comadronas (parteras), el personal de enfermería y otros profesionales sanitarios pueden también administrar o prescribir medicamentos y deben comunicar las experiencias relevantes que conozcan.

Adicionalmente, los farmacéuticos y enfermeros pueden jugar un papel importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional (por ejemplo, de medicación concomitante y uso previo de medicamentos).

Los laboratorios farmacéuticos fabricantes, siendo los responsables principales de la seguridad de sus productos, tienen que asegurar que las sospechas de reacciones adversas a sus productos sean notificadas a la autoridad competente. En el caso de que las reacciones adversas se notifiquen directamente por los pacientes a un centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y para verificar los datos.

4.3 ¿Qué notificar?

En las fases iniciales de todo sistema de farmacovigilancia, deben considerarse como útiles y ser bienvenidas las notificaciones de todas las sospechas de reacciones adversas – conocidas o no, graves o no-, ya que es necesario crear *una cultura de la notificación*, en la que la respuesta instintiva a cualquier sospecha de una reacción adversa sea notificarla. Los profesionales de la salud necesitan aprender cómo y qué notificar, y el personal del

centro de farmacovigilancia necesita conseguir experiencia en la evaluación, codificación e interpretación.

En los sistemas establecidos de farmacovigilancia es una práctica común solicitar la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas, incluso las de poca importancia con los fármacos nuevos. En el caso de fármacos ya conocidos, particularmente es importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o infrecuentes, mientras que las reacciones conocidas y las de poca importancia son menos interesantes (Ver Glosario para la definición de una *reacción grave*). También será una razón para notificar cuando se sospeche de un incremento en la frecuencia de una reacción adversa ya conocida.

Aunque la farmacovigilancia se ocupa inicialmente de los medicamentos (incluyendo medios de contraste radiológico, vacunas y pruebas diagnósticas), también se deben considerar para notificar las reacciones adversas asociadas con productos terapéuticos de la medicina tradicional (por ejemplo, plantas medicinales o remedios herbales). Otros aspectos especiales de interés son el abuso de fármacos y el uso de medicamentos durante el embarazo (teratogenicidad) y la lactancia.

Además, se recomienda la notificación de casos de falta de eficacia y de sospechas de defectos en los productos farmacéuticos, especialmente cuando existe la posibilidad de problemas de fabricación, adulteración de productos comerciales o desarrollo de resistencias (por ejemplo, antibióticos). La farmacovigilancia y el control toxicológico son actividades relacionadas muy estrechamente, ya que los problemas causados por una sobredosis accidental o intencionada pueden proyectar dudas sobre la seguridad de un medicamento.

También, las reacciones adversas a cosméticos pueden requerir su notificación, especialmente cuando los cosméticos contienen ingredientes obsoletos o tóxicos (por ejemplo, derivados de mercurio o corticoides en cremas decolorantes). Si no hay otra organización en el país que se encargue de estos temas, un centro de farmacovigilancia puede también cubrir los problemas relacionados con los productos sanitarios (*medical devices*) y tecnologías sanitarias, si bien puede ser necesaria una asesoría particular en estos temas.

La notificación de acontecimientos adversos que suceden durante los ensayos clínicos no queda dentro de estas guías. En las guías de buena práctica clínica (*Good Clinical Practice-GCP*) para los ensayos clínicos con productos farmacéuticos se incluyen las recomendaciones sobre cómo registrar y notificar tales acontecimientos.

4.4 ¿Notificación voluntaria u obligatoria?

En algunos países la notificación de sospechas de reacciones adversas es voluntaria, pero en un número cada vez mayor de países se han establecido normas legales que obligan a los profesionales sanitarios a realizar notificaciones (aunque no es habitual multar una falta de notificación). Se dispone de poca información relativa a las ventajas e inconvenientes de estas obligaciones. Adicionalmente, en algunos países es obligatorio para las compañías farmacéuticas que notifiquen las sospechas de reacciones adversas a las autoridades sanitarias.

5. CUESTIONES ESPECIALES EN LA NOTIFICACIÓN

5.1 ¿Notificación centralizada o descentralizada?

La notificación espontánea tiene como norma aspirar a que la comunicación de reacciones adversas se realice en todo el país y se use una base de datos central de farmacovigilancia para obtener una visión nacional. Sin embargo, la recogida de los datos puede optimizarse en número y en calidad si la notificación se organiza de manera regional, especialmente en los países grandes o cuando existan diferencias culturales entre regiones. Los centros regionales con rápidas líneas de comunicación con sus profesionales sanitarios pueden alcanzar mejores comunicaciones y retroalimentación. Cuando existan centros regionales, se debe asegurar una buena colaboración y un buen intercambio de datos con el centro nacional. La regionalización requiere más personal y más instalaciones, por lo que puede necesitar más recursos económicos.

5.2 Estimulación de la notificación

La notificación de reacciones adversas necesita una estimulación continua. Es importante alcanzar la tendencia de una actitud positiva hacia la farmacovigilancia entre los profesionales de la salud, para que la notificación de una sospecha de reacción adversa llegue a ser una rutina aceptada y comprendida. A modo de resumen, los siguientes aspectos pueden estimular la notificación:

- fácil acceso a formularios (boletas, tarjetas) con franqueo en destino y otros medios de notificación,
- acuse de recibo agradeciendo cada notificación de sospecha de reacción adversa, mediante carta personal o llamada telefónica,
- proporcionar retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas,
- participación del personal de los centros en reuniones científicas o cursos educativos, tanto de pre-grado, como a post-graduados,
- colaboración con comités locales de farmacovigilancia o de medicamentos,
- colaboración con asociaciones profesionales,
- integración de la farmacovigilancia en el (ulterior) desarrollo de la farmacia clínica y farmacología clínica en el país.

5.3 Infranotificación

La infranotificación es un fenómeno común en todos los países. Es difícil, sin embargo, corregir la infranotificación ya que su amplitud es desconocida y muy variable. Incluso en los centros ya establecidos la proporción notificada de reacciones graves puede no ser superior al 10%. Varios de los países que participan desde hace años en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO reciben 200 o más notificaciones de reacciones adversas por millón de habitantes anualmente, remitidas, aproximadamente, por el 10% de los médicos del país. En algunos otros países, no obstante, las tasas de notificación son mucho más bajas.

La infranotificación puede retrasar la detección de señales y ocasionar una subestimación de la magnitud de un problema. Sin embargo, no es importante solo la cantidad de notificaciones en la detección de señales, sino también la pertinencia de los casos notificados y la calidad de los datos.

También requieren atención un buen número de cuestiones difíciles de definir. A veces los profesionales de la salud temen que el reconocimiento de las reacciones adversas pueda afectar negativamente a su competencia o pueda ponerlos a riesgo de posibles denuncias. Algunos son reacios a notificar reacciones adversas debido a las dudas respecto a la posible relación causal del fármaco (aunque, por supuesto, es esencial que se notifiquen sospechas de reacciones). La infranotificación es un asunto tanto técnico como psicológico. La claridad de los criterios de notificación, la facilidad de los procedimientos y una buena práctica motivada, son fundamentales para afrontar el problema.

6. ORGANIZACIÓN DE UN CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA: ASPECTOS PRÁCTICOS

6.1 Personal técnico

Los conocimientos deseables en las tareas de un centro de farmacovigilancia incluye lo siguiente (ver también sección 7):

- medicina clínica,
- farmacología,
- toxicología, y
- epidemiología.

Sin embargo, un centro nuevo de farmacovigilancia a veces comienza a funcionar sólo con un experto a tiempo parcial – normalmente un médico o un farmacéutico- y algún apoyo de secretaría. Al poco tiempo puede ser necesario tener un experto como responsable de farmacovigilancia durante la mayor parte del tiempo y también que el trabajo de secretaría se amplíe (ver sección 6.3 Continuidad en el servicio). Cuando se incrementa el nivel de

notificación de reacciones adversas, se puede calcular los requerimientos de personal si estimamos un promedio de un tiempo de una hora por cada notificación individual.

6.2 Equipamiento necesario

- teléfono multi-conexión
- ordenador / computadora (base de datos, ver sección 7.1; procesador de texto)
- impresora (conectada al ordenador)
- fax / telefacsímil
- correo electrónico (*e-mail*)
- fotocopidora

6.3 Continuidad en el servicio

La continuidad en la accesibilidad y en el servicio es una característica básica en un centro de farmacovigilancia con éxito. Por consiguiente, el centro necesita una secretaría permanente, para las llamadas telefónicas, correo, mantenimiento de base de datos, documentación de literatura, coordinación de actividades, etc. La continuidad de la secretaría puede conseguirse mediante la colaboración con otros departamentos relacionados, con tal que exista suficiente capacidad para ello.

6.4 Comités consultivos

Es conveniente un comité consultivo multidisciplinar, que respalde al centro de farmacovigilancia con relación a la calidad de los procedimientos de:

- recogida y evaluación de datos,
- interpretación de los datos,
- publicación de la información.

Un comité consultivo puede incorporar las siguientes disciplinas:

- medicina general,
- farmacología clínica,

- toxicología,
- epidemiología,
- patología,
- regulación de medicamentos y garantía de calidad,
- información de medicamentos,
- fitoterapia.

Además, es de gran utilidad tener una red de expertos en distintas especializaciones. En el caso de localizarse el centro en un hospital, es más fácil de conseguir asesorías especializadas.

6.5 Servicio de información

Una tarea básica de todo centro de farmacovigilancia es proporcionar un servicio de información de alta calidad, lo que también supone un estímulo para la notificación. Para este fin y para la evaluación de los casos individuales notificados, el centro debe tener acceso a bases de datos de información sobre literatura amplia y actualizada (*the Uppsala Monitoring Centre* puede proporcionar una lista de referencias de literatura relevantes).

La ubicación del centro en un gran hospital normalmente tiene la ventaja de tener al alcance una biblioteca. Los centros nacionales de farmacovigilancia pueden tener acceso directo (on-line) a la base de datos de *the Uppsala Monitoring Centre* (UMC), y estar en el directorio de correo de los boletines de medicamentos y de reacciones adversas editados por la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y por algunos centros nacionales o regionales de todo el mundo (preguntar las direcciones a UMC o ver los contactos de la OMS-WHO en la página 26).

6.6 Comunicaciones

Un buen método de difusión de la información puede ser un boletín u hoja informativa distribuida a todos los profesionales de la salud o incluso una columna periódica en revistas (médica y farmacéutica) de gran impacto. Los cambios rápidos en la ficha técnica son importantes, pero estas fichas técnicas no pueden imprimirse con mucha frecuencia y su impacto educacional puede ser escaso. En aquellos casos urgentes de importancia, se pueden utilizar las cartas para alertar a los profesionales ("Dear Dr" letter).

6.7 Centros de Información de Medicamentos y Centros de Información Toxicológica

Los centros de información de medicamentos y de toxicología tienen mucho en común con los centros de farmacovigilancia, tanto en cuanto a la organización, como al aspecto científico. Si la farmacovigilancia se inicia en un país donde ya existe un centro de toxicología o un centro de información de medicamentos, será eficiente desarrollar la farmacovigilancia en estrecha colaboración con ellos. Las instalaciones costosas, como los servicios de secretaría, recursos informáticos y de biblioteca, podrían compartirse.

En cualquier caso la colaboración estrecha con estas organizaciones será un objetivo deseable.

7. EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE CASOS

La evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas necesita combinar competencia en medicina clínica, farmacología y toxicología, y epidemiología. Esta competencia puede alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados. En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los siguientes aspectos:

1. **Calidad de la información** (por ejemplo, exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico, seguimiento). Los elementos básicos de una notificación individual se listan en la sección 4.1.
2. **Codificación.** Los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, por ejemplo utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO Drug Dictionary) que se basa en la nomenclatura DCI/INN y en la clasificación ATC. Para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART) u otra terminología aceptada internacionalmente (por ejemplo, MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities).
3. **Relevancia** en relación con la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos o de valor educativo o científico. Especialmente pueden hacerse las siguientes preguntas:
 - **¿Fármaco nuevo?** Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado se consideran normalmente "nuevos fármacos"
 - **¿Reacción desconocida?** (por ejemplo, no incluida en la Ficha Técnica autorizada o Resumen de las Características del Producto o Summary of Product Characteristics-SPC). También es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por ejemplo, en el Formulario Nacional, en Martindale, en Meyler's Side Effects of Drugs (Consultar a *the Uppsala Monitoring Centre* sobre libros y otras fuentes de información al respecto).
 - **¿Reacción grave?** (ver Glosario).

- 4. Identificación de notificaciones duplicadas.** Ciertas características de un caso (sexo, edad o fecha de nacimiento, fechas de exposición al fármaco, etc.) pueden utilizarse para identificar si una notificación está duplicada.
- 5. Evaluación de la causalidad o imputación.** Con pocas excepciones, normalmente las notificaciones de casos describen sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Se han desarrollado diferentes aproximaciones para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al fármaco y los efectos adversos, como por ejemplo la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO (ver Glosario), la de la Comisión Europea y la del programa francés de farmacovigilancia. Estos sistemas se basan principalmente en 4 aspectos:
- la asociación en el tiempo (o lugar) entre la administración del fármaco y el acontecimiento,
 - farmacología (incluyendo el conocimiento actual de la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas),
 - plausibilidad médica o farmacológica (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo),
 - probabilidad o exclusión de otras causas.

Las categorías de causalidad tienen la ventaja de ser internacionalmente aceptadas y fáciles de usar. Se han elaborado unas definiciones de determinadas reacciones adversas que han alcanzado un acuerdo internacional. Para algunas de estas reacciones también se ha desarrollado un algoritmo especial de causalidad (Bénichou, 1994).

7.1 Tratamiento de la información

En las primeras etapas, las notificaciones de casos pueden tratarse manualmente. Cuando las notificaciones se incrementan, se recomienda generalmente utilizar un sistema informatizado que permita este proceso y la recuperación de los casos, según los fármacos sospechosos y las reacciones adversas.

El sistema informatizado que se utilice debe incluir un fichero jerárquico de fármacos que permita registrar bien por el nombre comercial del producto, por el nombre genérico y por la categoría terapéutica. De forma similar, se debe emplear una terminología jerárquica de reacciones adversas. Los sistemas jerárquicos para registrar los fármacos y las reacciones adversas son necesarios para admitir el registro específico de los detalles de la información del caso, mientras que permiten también recuperar la información por niveles superiores.

En la medida de lo posible, deben utilizarse terminologías aceptadas internacionalmente y clasificaciones de medicamentos (ATC, DCI/INN) y de reacciones adversas (por ejemplo, WHO-ART, MedDRA) para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y para la transmisión internacional de datos. Se debe prestar especial cuidado para conseguir compatibilidad con los requerimientos de notificación establecidos en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO. En *the Uppsala Monitoring Centre*

(UMC) se pueden solicitar las instrucciones detalladas sobre cómo organizar los datos informatizados de cada notificación, para su envío a la base de datos de la OMS-WHO y su carga posterior. Puede no ser eficiente (coste-efectivo) diseñar desde la improvisación un sistema informatizado o computerizado para el tratamiento de las notificaciones de reacciones adversas. Existen programas comerciales que han sido probados adecuadamente y pueden adaptarse al usuario según las necesidades locales, incluyendo el idioma autóctono.

8. UTILIZACIÓN DE LOS DATOS

Los datos recogidos en farmacovigilancia pueden utilizarse de diferentes formas.

8.1 Generación y confirmación de hipótesis

Un objetivo básico de la farmacovigilancia es la detección precoz de hipótesis o señales (ver Glosario) con respecto a posibles reacciones adversas. Sin embargo, las señales prematuras pueden ser demasiado inciertas para justificar unas conclusiones firmes y unas acciones reguladoras, por lo que puede ser necesario un estudio adicional (ver sección 8.5). Una señal puede confirmarse mediante la combinación de experiencias notificadas en varios países. Por lo tanto, es importante la colaboración internacional.

8.2 Regulación de medicamentos

Después de la autorización de un producto farmacéutico, se hace un seguimiento de toda la información disponible de seguridad, tanto nacional, como internacional, de forma permanente, tanto por parte de la autoridad reguladora de medicamentos, como de la correspondiente compañía farmacéutica. Muy a menudo, los problemas de seguridad pueden resolverse mediante cambios en la información autorizada del producto (inclusión de nuevos efectos adversos, advertencias, o cambios en las indicaciones terapéuticas). En algunas ocasiones, pueden ser necesarias medidas más restrictivas, incluso la retirada de la autorización de comercialización. Para la autorización de un cierto fármaco en un país determinado, es muy útil tener información de la experiencia de este medicamento en países donde ya se utiliza (por ejemplo, a través de la colaboración con *the Uppsala Monitoring Centre (UMC)*).

8.3 Información

Para la difusión de la información de importancia actual, o de interés para los profesionales de la salud, puede ser muy útil un boletín de reacciones adversas a medicamentos o una columna en revistas médicas y farmacéuticas. En el caso de un problema urgente, puede utilizarse el envío de una carta directamente a todos los médicos y farmacéuticos. Normalmente, estas acciones se llevan a cabo conjuntamente entre los expertos de la autoridad reguladora y de la compañía farmacéutica concernida.

8.4 Formación e información de retorno

Un aspecto importante de la farmacovigilancia es la formación de los profesionales sanitarios, tanto en el pre-grado, como de forma continuada en el post-grado. Las actividades formativas adecuadas pueden mejorar el conocimiento y comprensión de las reacciones adversas a medicamentos y motivar la notificación. Los responsables de información de medicamentos y de los Comités de Formulario locales o nacionales pueden beneficiarse de una colaboración estrecha con el centro de farmacovigilancia.

8.5 Limitaciones con respecto al uso de los datos

Habitualmente, las notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas pueden estar influidas por diferentes tipos de sesgos. La interpretación de los datos de farmacovigilancia puede ser difícil. A menudo, las señales son insuficientes y requieren estudios adicionales para confirmarlas o refutarlas (comprobación de hipótesis) y para la evaluación de la frecuencia de la reacción, por ejemplo, como sucede cuando es necesario tomar una decisión reguladora de medicamentos.

Por una parte, un centro de farmacovigilancia tiene la tarea de estimular la utilización de los datos recogidos por los profesionales sanitarios, y por otra asegurar que los datos heterogéneos, y en gran parte sin confirmar, se utilicen de una forma cuidadosa y científicamente (y socialmente) responsable.

El sistema de notificación espontánea es útil especialmente en la detección de reacciones adversas que sean específicas o sucedan con una relación temporal sugerente con el uso del medicamento (por ejemplo, shock anafiláctico), pero puede ser menos efectivo en el estudio de otros tipos de reacciones adversas (por ejemplo, desarrollo de cáncer). El sistema de notificación espontánea tiene un potencial limitado para determinar la frecuencia exacta de las reacciones adversas.

La notificación detallada de las historias de los pacientes con lesiones yatrogénicas y la utilización ulterior de las notificaciones están supeditadas, con diferentes limitaciones, a las normas relativas a la privacidad y secreto médico. Es fundamental mantener la confidencialidad de los datos personales. El conjunto de detalles en la historia de un paciente puede llegar a ser tan personal como la huella dactilar y, por lo tanto, ser un identificador potencial. Es recomendable que un centro de farmacovigilancia establezca protocolos sobre el tratamiento de datos, sobre la identificación de permisos de los

usuarios de datos y sobre la descripción de qué datos son accesibles por quién y para qué propósitos, y sobre qué usuarios están excluidos. La confidencialidad principalmente afecta al secreto de la identidad de todos los individuos (paciente, notificador, médico) e instituciones (hospital) implicados. En algunos países, no se considera confidencial los resúmenes de las notificaciones de casos.

Además de las obligaciones legales, el fundamento de la notificación espontánea es el compromiso mutuo de los profesionales sanitarios y los pacientes de hacer accesible la información. Si los datos de farmacovigilancia se utilizasen en contra de los deseos de los notificadores, el sistema podría fracasar en su conjunto.

9. RELACIONES CON OTROS AGENTES

- 9.1** *La Autoridad Reguladora de Medicamentos* del país necesita estar informada sobre las sospechas de reacciones adversas sin retraso, especialmente cuando no son habituales (por ejemplo, las reacciones no incluidas en el texto autorizado de la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto ó Summary of Product Characteristics-SPC) o son graves. Además, un centro de farmacovigilancia debe informar a la autoridad reguladora sobre cualquier grupo (cluster) de notificaciones de casos que sean de posible interés, o cuando una reacción adversa se notifique con una frecuencia alta o creciente.
- 9.2** *Compañías farmacéuticas*: necesitan la misma información que la autoridad reguladora. Dependerá de cada situación local, si las compañías deben ser informadas directamente o a través de la autoridad reguladora.
- 9.3** Un centro de farmacovigilancia debe buscar el apoyo de las *asociaciones profesionales de médicos y de farmacéuticos*. En el caso de un problema urgente, estas asociaciones deben ser informadas rápidamente.
- 9.4** Un nuevo centro de farmacovigilancia debe establecer contacto con la *Organización Mundial de la Salud* en Ginebra, Suiza y con el *Centro Colaborador para el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (the Uppsala Monitoring Centre, UMC)* en Uppsala, Suecia.
- 9.5** Adicionalmente, puede ser útil establecer contactos con *centros nacionales de farmacovigilancia* de países vecinos. Si estos países tienen más experiencia, su colaboración será útil en el entrenamiento del nuevo personal.
- 9.6** *Universidad*: en el currículum de la formación de pre-grado debe ser una parte natural los temas sobre la necesidad de la farmacovigilancia y la naturaleza de sus procedimientos. Además, un centro de farmacovigilancia puede contribuir y participar en los programas formativos de post-graduados. Las hipótesis o los hallazgos del sistema de farmacovigilancia pueden tener un interés potencial para realizar estudios adicionales con relación a los mecanismos, la frecuencia de las reacciones y otros, por parte de departamentos o instituciones universitarios de epidemiología o de farmacología.
- 9.7** *Organizaciones de consumidores y medios de comunicación*: el apoyo de las asociaciones nacionales de consumidores y de pacientes puede ayudar a la aceptación general de la farmacovigilancia. Las buenas relaciones con periodistas

líderes pueden ser muy útiles, por ejemplo, para las relaciones públicas en general y como parte de la estrategia de gestión de riesgos, en cualquier momento que surge un problema agudo de medicamentos. Se debe tener una precaución especial en explicar a los periodistas las limitaciones de los datos de farmacovigilancia (ver sección 8.5).

10. OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN

La Notificación Espontánea es especialmente útil en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas. Para reacciones adversas menos raras, pueden utilizarse otros diversos métodos, por ejemplo, ensayos clínicos o estudios de cohortes. Adicionalmente a la notificación espontánea existen otros métodos que pueden proporcionar datos relevantes para la farmacovigilancia. Como ejemplos: Prescription Event Monitoring (PEM, Vigilancia de Acontecimientos ligados a la Prescripción), Vigilancia Caso-control (Case-Control Surveillance) y conexión de registros (record linkage) entre bases de datos diferentes. Por último, los datos de consumo ó utilización de medicamentos son importantes para la evaluación de la seguridad.

11. RECURSOS ECONÓMICOS

Se puede estimar la cantidad de recursos económicos que se necesitan para la farmacovigilancia mediante el cálculo en función de la tasa de notificación requerida y el tamaño de la población (ver secciones 5.3 y 6.1). Obviamente, la recogida de buenos datos, tanto cuantitativamente, como cualitativamente, y la evaluación y distribución cuidadosas de tal información tiene un precio. Un centro de farmacovigilancia debe tener alguna fuente de financiación básica y regular, para asegurar la continuidad en su trabajo. Tales recursos pueden obtenerse como parte de las tasas de registro o mediante una especial contribución obligatoria para farmacovigilancia. Ambas pueden incluirse en el presupuesto de la autoridad reguladora de medicamentos.

Adicionalmente a los recursos básicos, el centro puede intentar conseguir fondos adicionales de otras entidades que tengan interés en la farmacovigilancia. Las siguientes instituciones son algunos ejemplos de aquellas a las que se pueden recurrir:

- compañías de seguros sanitarios y fondos de seguros médicos,
- departamentos universitarios,
- asociaciones profesionales,
- departamentos gubernamentales con interés en la seguridad de medicamentos.

Con motivo de las importantes consecuencias comerciales y en salud pública que tienen las reacciones adversas, debe garantizarse la continuidad de los recursos económicos de farmacovigilancia y no estar expuestos a los posibles grupos de presión, a los cambios políticos o a los factores económicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA (Ed). Detection of New Adverse Drug Reactions (4th ed).
MacMillan Publishers, 1999, ISBN 0-333-693914.

Strom B (Ed). Pharmacoepidemiology (3rd ed.).
Wiley, Chichester, 2000. ISBN 0-471-89925-9

International Drug Monitoring: The Role of National Centres.
WHO Technical Report Series, No. 498, Geneva, 1972.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions.
Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 1-11.

Bégaud B, Chaslerie A, Fourier A, Haramburu F, Miremont G (Eds). Methodological approaches in pharmacoepidemiology. Applications to spontaneous reporting.
Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993. ISBN 0-444-81-577-5.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting. In: Griffin JP, D'Arcy PF, Harron DWG (Eds). Medicines: Regulation, Research and Risk.
Greystone Books, Antrim, 1989.

Bénichou C (Ed). Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management.
Wiley, Chichester, 1994. ISBN 0 471 94211.

Olsson S (Ed). National Pharmacovigilance Systems.
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden.
2nd ed, 1999. ISBN 91-630-7678-0.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Fármaco o **medicamento** (*Drug o Medicine*) es "un producto farmacéutico, utilizado en o sobre el cuerpo humano para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas".

Efecto colateral (*Side Effect*) es "cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento". Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente.

Reacción adversa (*Adverse Reaction*) es "una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre". En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).

Reacción adversa inesperada (*Unexpected Adverse Reaction*) es "una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento". El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

Señal (*Signal*) se relaciona con "información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente". Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información.

En estas definiciones también deben incluirse las interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento. Debe añadirse que muchos pacientes únicamente tienen **sospechas** (*suspected*) de reacciones adversas en las que el papel causal del fármaco no está probado, incluso puede ser dudoso, y que los datos de farmacovigilancia normalmente se refieren solo a sospechas de efectos colaterales y de reacciones adversas.

Acontecimiento o **Experiencia adversa** (*Adverse Event or Experience*) se define como "cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento". En este caso el punto básico es la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal.

Acontecimientos adversos graves (*Serious Adverse Events*) pueden definirse como tales aquellos que:

- a. amenazan la vida o son mortales,
- b. causan o prolongan la hospitalización,
- c. causan incapacidad o discapacidad permanente; o
- d. están relacionadas con abuso o dependencia.

Efectos Tipo A ('acciones del fármaco'): son aquellos que son debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Los efectos de Tipo A tienden a ser bastante frecuentes, dosis-dependientes (por ejemplo, más frecuentes o intensos con dosis superiores) y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual. Estos efectos pueden normalmente ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización.

Interacciones entre fármacos, especialmente las interacciones farmacocinéticas, pueden clasificarse como efectos de Tipo A, aunque se restrinjan a una sub-población de pacientes (por ejemplo, los usuarios del fármaco que interacciona).

Efectos Tipo B ('reacciones del paciente') característicamente suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y característicamente difíciles de estudiar. Los efectos de Tipo B pueden ser tanto inmunológicos, como no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rashes), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a un enzima determinado, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida.

Efectos Tipo C se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontánea". Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (e incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Los efectos de Tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco.

Confidencialidad (Confidentiality): mantenimiento de la privacidad de los pacientes, profesionales de la salud e instituciones, incluyendo la identidad de las personas y toda la información médica personal.

Validación (Validation): la acción de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo (incluyendo los programas informáticos –software- o las máquinas –hardware- utilizados), material, actividad o sistema utilizado en farmacovigilancia, realmente conduce a los resultados esperados.

Verificación (Verification): los procedimientos que se realizan en farmacovigilancia para asegurar que los datos contenidos en una notificación coinciden con las observaciones originales. Estos procedimientos se pueden aplicar a los registros médicos, a los datos en los formularios de notificación individual (en copia de papel o en formato electrónico), a las salidas impresas de ordenador/computadora y a las tablas y análisis estadísticos.

CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD

Las categorías de causalidad descritas por *the* Uppsala Monitoring Centre son las siguientes:

- 1. Definitiva (Certain):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente.
- 2. Probable (Probable, Likely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (dechallenge) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.
- 3. Posible (Possible):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- 4. Improbable (Unlikely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- 5. Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- 6. No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable):** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Como un paso hacia la armonización en la regulación de medicamentos en los países de la Unión Europea (UE), el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia europeo (Pharmacovigilance Working Party) ha propuesto las siguientes tres categorías de causalidad:

- **Categoría A:** "notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal, en el sentido de plausible, concebible, probable, pero no necesariamente altamente probable".

- **Categoría B:** "notificaciones que contienen suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal, en el sentido de no ser imposible y no improbable, aunque la asociación es incierta o incluso dudosa, por ejemplo, porque faltan datos, la evidencia es insuficiente o existe la posibilidad de otra explicación".
- **Categoría O:** "notificaciones en las que la causalidad no se pueden valorar por una u otra razón, por ejemplo, porque hay datos que faltan o son contrapuestos".

Bibliografía

Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance.
Drug Safety 1994,10:93-102.

Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualisation of the method used in France.
Thérapie 1985;40:111-8.

Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR.
Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance.
Drug Safety 1997,16:374-389.

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance.
Drug Safety 1997;16:355-365.

PUNTOS DE CONTACTO DE LA OMS-WHO

Essential Drugs and Medicines Policy

World Health Organisation
1211 Geneva 27
Switzerland

Tel: +41-22 791 2111
Fax: +41-22 791 3111
Website: www.who.int

WHO Regional Office for Europe (EURO)

8, Scherfigsvej
DK-2100 Copenhagen
Denmark

Tel: +45-3917 1717
Fax: +45-3917 1818
E-mail: fap@who.dk

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring the Uppsala Monitoring Centre

Stora Torget 3
S-753 20 Uppsala
Sweden

Tel: +46 -18 65 60 60
Fax: +46 -18 65 60 80
E-mail: info@who-umc.org
Website: www.who-umc.org

WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)

Indraprastha Estate
Mahatma Gandhi Road
New Delhi -110002
India

Tel: +91-11 3370804/78805
Fax: +91-11 3379507/70972
E-mail: pandeyh@whosea.org

WHO Collaborating Centre for Drug Policy, Information and Safety Monitoring (Joint Centre)

Department of Pharmacology, Medical School,
University of Cape Town K45, Old Main Building,
Groot Schuur Hospital Observatory - 7925,
South Africa

Tel: +27-21 447 1618
Fax +27-21 448 6181
E-mail: pfolb@uctgshl.uct.ac.za

WHO Regional Office for the Western Pacific (WPRO)

P.O. Box 2932
1000 Manila
Philippines

Tel: +632528 8001
Fax: +632-521 1036 or 536 0279
E-mail: postmaster@who.org

WHO Regional Office for the Americas, Pan American Sanitary Bureau (AMRO/PASB)

525, 23rd Street, N.W.
Washington, D.C. 20037
USA

Tel: +1-202 974 3000
Fax: +1-202 974 3663
E-mail: postmaster@paho.org

WHO Regional Office for Africa (AFRO)

Medical School, C Ward, Parirenyatwa Hospital,
Mazoe Street, P O Box BE 773, Belvedere, Harare,
Zimbabwe

Tel: +263-4 703 580
Fax: +263 4790146
E-mail: regafro@whoafr.org

WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)

Abdul Razzak Al Sanhoury Street
Nasr City, Cairo 11371
Egypt

Tel: +202 670 25 35
Fax: +202 670 24 92/24 94
E-mail: salahia@who.sci.eg

ISBN 91-631-1561-1



Published by

the Uppsala Monitoring Centre(*the* UMC),
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring
Uppsala, Sweden