

Impacto de las recomendaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia en la publicación de casos de reacciones adversas a medicamentos

Carmen Esteban Calvo^a, Carmen Ibáñez Ruiz^a, Esther Salgueiro Vázquez^b y Gloria Manso Rodríguez^b

Objetivo. Evaluar el impacto de las recomendaciones que el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia envió a los editores de revistas médicas españolas en el año 2004 sobre la información mínima que deberían contener los casos publicados de reacciones adversas a medicamentos.

Diseño. Estudio observacional.

Emplazamiento. Base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas (FEDRA).

Participantes. Notificaciones de publicaciones de sospechas de reacciones adversas registradas en FEDRA y publicadas en los años previo (2003) y posterior (2005) al envío de las recomendaciones.

Mediciones principales. Información en los apartados: sexo, edad, dosis, motivo de la prescripción, duraciones del tratamiento y de la reacción, secuencia temporal, efecto de la retirada y causas alternativas de las publicaciones de sospechas de reacciones adversas registradas en FEDRA. Se compararon los resultados de los 2 años.

Resultados. No se observaron diferencias significativas en la información contenida en las publicaciones de casos de reacciones adversas entre los años 2003 y 2005.

Los apartados que con mayor frecuencia presentaban información incompleta eran las dosis y duraciones de los tratamientos y de la reacción adversa. Sólo un tercio, aproximadamente, de las publicaciones contenían información completa.

Conclusiones. Es necesario mejorar el contenido de la información de las publicaciones de casos de reacciones adversas a medicamentos para que esta mejor documentación contribuya a mejorar la evaluación de las señales de alerta.

Palabras clave: Reacciones adversas. Casos. Farmacovigilancia. Calidad de indicadores.

IMPACT OF THE SPANISH PHARMACOVIGILANCE SYSTEM RECOMMENDATIONS ON THE PUBLICATION OF CASES OF ADVERSE DRUG REACTIONS

Objective. To assess the impact of the recommendations that, the Technical Committee of the Spanish Pharmacovigilance System sent, in 2004, to the editors of Spanish medical journals on the minimum information required for publication of adverse drug reaction case reports.

Design. Observational study.

Setting. National suspected adverse drug reactions database (FEDRA).

Participants. Published adverse drug reaction reports registered in FEDRA, published in the years before (2003) and after (2005) the recommendations were issued.

Main measurements. The following data elements were analysed: sex, age, dose, disease treated with the suspected drug, length of treatment and adverse drug reaction, temporal sequence, withdrawal effect, and alternative causes. The results of the 2 years were compared.

Results. The information in the case reports published between years 2003 and 2005 was not significantly different. The data elements more often incomplete were dose, length of treatment, as well as length of adverse reaction. Approximately one third of the published case reports included full information.

Conclusions. There seems to be a need to improve the data elements content of published adverse drug reactions case reports, so that such documentation can contribute to improve the assessment of alert signals.

Key words: Side effects. Case reports. Product surveillance. Post-marketing. Quality indicators.

^aCentro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.

^bCentro de Farmacovigilancia del Principado de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

Presentado como póster en las VI Jornadas de Farmacovigilancia. Madrid 2006.

Correspondencia:
C. Esteban Calvo.
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad.
P^o Recoletos, 14. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico:
carmen.esteban@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 25-1-2008.
Manuscrito aceptado para su publicación el 3-3-2008.

Introducción

La publicación de casos aislados o de pequeñas series de casos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) es un instrumento utilizado tradicionalmente por los profesionales sanitarios para intercambiar conocimientos. La publicación en la revista *The Lancet* de una carta al director¹ con la observación de un aumento de frecuencia de casos de focomelia en niños cuyas madres habían tomado talidomida durante el embarazo marcó un hito en la historia de la regulación de los medicamentos y de la farmacovigilancia. Este grave problema de seguridad fue el origen de la creación de un programa internacional permanente de notificación sistematizada de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Este programa debía resolver dos de los problemas de la publicación de casos; uno, la decisión del editor de publicarlo o no y otro, el retraso de la publicación desde el diagnóstico. El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) participa en este programa para la identificación de problemas de seguridad no detectados antes de la comercialización de los medicamentos.

Cada uno de los 17 centros autonómicos de farmacovigilancia que forman el SEFV evalúa las notificaciones enviadas por los profesionales sanitarios. Además, revisan los casos de sospechas de reacciones adversas de 40 revistas biomédicas españolas y, si no han sido previamente notificados, son evaluados e introducidos en la base nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA). Estos casos pueden contribuir a la generación de una señal de alerta, es decir, a lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta². Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información². Es importante que de la publicación se pueda extraer la información necesaria para evaluar el caso e incorporarlo de forma estandarizada en la base de datos. El Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia (CTSEFV), órgano que unifica los criterios de funcionamiento y evalúa las señales generadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia, fue informado de que la calidad de la información necesaria para la evaluación de cada caso era inferior en las sospechas de reacciones adversas recogidas en FEDRA que proceden de la revisión de la literatura que las notificadas directamente por el profesional sanitario mediante la tarjeta amarilla, el 39% contiene la información mínima frente al 67%, respectivamente³. Por este motivo, en noviembre de 2003 el CTSEFV revisó las recomendaciones ya recogidas en las *Buenas*

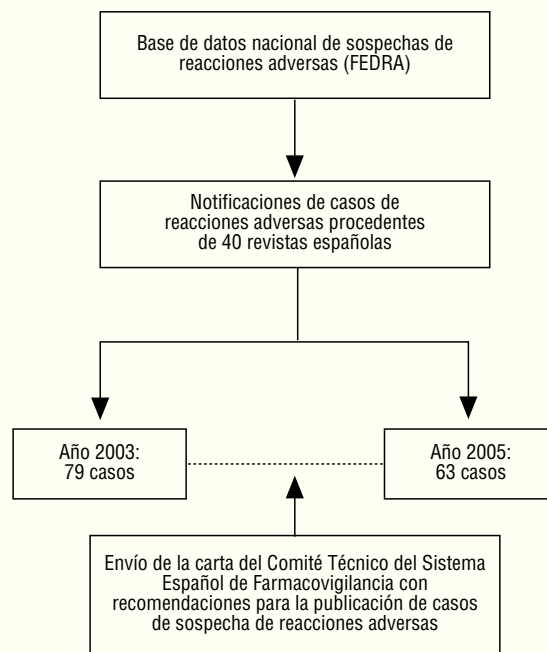
prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia, publicadas en el año 2000⁴. En mayo de 2004, desde el CTSEFV, se envió a los editores de esas 40 revistas una carta con las recomendaciones para los autores (tabla 1) y revisores sobre cómo presentar los casos de sospechas de reacciones adversas.

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la repercusión de las recomendaciones del CTSEFV en la calidad de la descripción de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos publicados en revistas biomédicas españolas.

Métodos

Se seleccionaron las sospechas de reacciones adversas de las revistas españolas que revisan los centros de farmacovigilancia, incorporadas en FEDRA hasta el 21 de diciembre de 2005. Se comparó la calidad de la información de los casos publicados el año previo (2003) y el posterior (2005) al año de envío de las recomendaciones.

En cada notificación se revisó la información incluida en los apartados: sexo, edad, dosis, motivo de prescripción, duración del tratamiento, duración de la reacción adversa, secuencia temporal, efecto de la retirada y causas alternativas. Se definieron los parámetros para considerar inadecuada la información de los apartados anteriores. La duración del tratamiento se consideró inadecuada



Esquema general del estudio

Estudio observacional para evaluar el impacto de las recomendaciones del Sistema Español de Farmacovigilancia para la publicación de casos de reacciones adversas.

TABLA 1
Instrucciones para autores elaboradas por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia

Los artículos que describan sospechas de reacciones adversas a medicamentos deberán incluir:

En el título, la reacción adversa y el/los medicamento/s sospechoso/s

En el texto:

1. Las características del paciente: sexo, edad, antecedentes y enfermedades actuales
2. La descripción de la reacción adversa: fecha de aparición, parámetros clínicos y biológicos de diagnóstico, evolución, duración y gravedad
3. En la descripción del/los medicamento/s sospechoso/s y de los tratamientos simultáneos: denominación común internacional, nombre de la especialidad farmacéutica, forma farmacéutica, indicación/es, posología/s, fechas de inicio y final del tratamiento, efecto de la retirada y efecto de la reexposición, si procede

Cuando sean tratamientos cíclicos, se indicará, además, la duración del ciclo y del intervalo sin medicación

Sin que sea imprescindible, especificar las fechas concretas de inicio o final del/los medicamento/s, a partir de la información contenida en el texto debe poderse establecer con claridad la secuencia cronológica entre el inicio del/los medicamentos y el de la reacción, así como la duración de los periodos relevantes para la descripción del caso y para su análisis (p. ej., el periodo transcurrido entre el inicio del/los medicamento/s y la aparición de la reacción, y la duración del/los tratamiento/s)

4. La etiología no farmacológica considerada o descartada
5. El conocimiento de casos similares publicados en la literatura
6. La mención expresa de que la notificación de la sospecha de reacción adversa se ha remitido al Centro de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma correspondiente con la frase: «esta reacción adversa se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia»

La publicación de series de casos, obtenidos espontáneamente o a partir de registros por revisión retrospectiva, debe permitir el mismo análisis que para los casos individuales. Si el número de casos impide la publicación detallada de cada observación, se presentarán los datos más importantes en forma de tabla (edad, sexo, tiempo de tratamiento, naturaleza de la reacción adversa, duración y evolución después de interrumpir el tratamiento). Se resaltarán los elementos que sean comunes a las diferentes observaciones y que permitan establecer una relación causal o la identificación de factores de riesgo

cuada cuando en las fechas de inicio o final sólo constaba el año, o la fecha final era desconocida. La duración de la reacción se consideró inadecuada cuando en las fechas de inicio y final sólo aparecía el año o cuando el final de la reacción era desconocido. El efecto de la retirada se consideró inadecuado cuando en la evaluación que realizan los técnicos del SEFV se le asignó el código correspondiente a «no hay información respecto a la retirada del fármaco o de los efectos de la retirada». Las causas alternativas al fármaco se consideraron inadecuadas cuando en la evaluación de los técnicos se le asignó el código correspondiente a «no hay información suficiente en la notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se puede sospechar».

Se creó un indicador global³ consistente en el cumplimiento simultáneo de las variables sexo, edad, dosis, motivo de prescripción, secuencia temporal y efecto de la retirada para los años 2003 y 2005. La comparación entre los años 2003 y 2005 se ha realizado con la prueba de la χ^2 .

Resultados

Hasta el 21 de diciembre de 2005 en FEDRA estaban recogidos 79 casos de sospechas de reacciones adversas de casos publicados en el 2003 y 63 casos publicados en el año 2005. En la tabla 2 están recogidos el porcentaje de casos en los que se cumple cada variable, destaca el apartado dosis con el 46% de los casos en 2005, frente al 62% en 2003, y la duración de la RAM en el 58,8% en 2005, frente al 69,6% en 2003. En la comparación de cada una de las variables analizadas entre los años 2005 y 2003 no se detecta que las diferencias sean estadísticamente significativas. El indicador global para el cumplimiento de las seis variables fue de un 27% en 2005, frente a un 40,5% en 2003, esta diferencia tampoco es estadísticamente significativa.

Discusión

Únicamente el 27% de las RAM recogidas en FEDRA procedentes de casos publicados en el año 2005 contienen información completa en todos los apartados del indicador global. Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a las publicaciones de 2003, probablesmen-

TABLA 2
Porcentaje de notificaciones en las que se pudo completar cada una de las variables a partir de la información que constaba en la publicación

Criterios	2003 (n = 79), n (%)	2005 (n = 63), n (%)	p
Sexo	73 (92,4)	62 (98,4)	> 0,2
Edad	77 (97,5)	63 (100)	> 0,2
Dosis	49 (62)	29 (46)	0,06
Motivos de prescripción	71 (89,9)	54 (85,7)	> 0,2
Duración del tratamiento	54 (68,4)	44 (66,7)	> 0,2
Duración de la reacción	55 (69,6)	37 (58,7)	> 0,2
Secuencia temporal	54 (68,4)	42 (66,7)	> 0,2
Efecto de la retirada	75 (94,9)	62 (98,4)	> 0,2
Causas alternativas	73 (92,4)	59 (93,7)	> 0,2
Indicador global	32 (40,5)	17 (27)	0,09

Indicador global: número de notificaciones que simultáneamente tienen completas las variables sexo, edad, dosis, motivo de prescripción, secuencia temporal y efecto de la retirada.

te por el bajo número de casos, la tendencia es hacia un empeoramiento de la calidad de la información. Tanto en los años analizados en este trabajo como en el análisis previo, de los años 2000 y 2001³, los apartados con un mayor porcentaje de falta de información son las fechas de tratamiento, las fechas de reacción y, como consecuencia, la secuencia temporal. Por lo tanto, es difícil establecer si la relación temporal entre la administración de los medicamentos y la aparición del acontecimiento adverso es coherente con el mecanismo de acción del fármaco o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. Otro apartado que no se recoge adecuadamente es la dosis administrada al paciente, lo que impide evaluar si la posible señal de alerta depende de la dosis. La falta de información en los apartados dosis y duración del tratamiento, observada en esta revisión, concuerda con los datos publicados por Gil López-Oliva et al⁵ correspondientes al periodo 1992-1994.

Sin embargo, nuestros datos contrastan con una revisión publicada por Sempere et al⁶. Los resultados de calidad que obtienen son claramente superiores a los del presente trabajo para las mismas variables. Estas discrepancias se podrían explicar por los diferentes criterios utilizados para conside-

Lo conocido sobre el tema

- El programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos permite detectar precozmente señales de alerta sobre problemas de seguridad con medicamentos.
- Los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos publicados en revistas biomédicas españolas se introducen en la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas (FEDRA).
- El número de notificaciones necesario para generar una señal de alerta depende, entre otros factores, de la calidad de la información de las notificaciones.

Qué aporta este estudio

- La calidad de la información de los casos de reacciones adversas a medicamentos publicados en revistas biomédicas no ha mejorado después del envío a los editores de revistas biomédicas españolas de las recomendaciones elaboradas por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Los apartados con un mayor porcentaje de falta de información son el de dosis, las fechas de tratamiento, las fechas de reacción y, como consecuencia, la secuencia temporal.
- Este estudio destaca no sólo la importancia de que se publiquen los casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos que sean de especial interés, sino también que contengan la información completa necesaria para su evaluación.

rar adecuada la información o por otras diferencias metodológicas. Sempere et al analizan los casos a partir de las publicaciones y sólo revisan 4 revistas, en el presente trabajo se analiza la información que se ha podido trasladar de forma sistematizada a una base de datos procedente de 40 revistas españolas revisadas por los centros de farmacovigilancia.

El grado de cumplimiento de los criterios requeridos para evaluar las notificaciones determina el número de casos necesarios para generar una señal de alerta⁷. Cuanto mayor y más completa es la información aportada por cada caso de sospecha de RAM, menor es el número de casos necesarios para generar una señal de alerta.

La preocupación por la necesidad de estandarizar la información que debe constar en las publicaciones de sospechas de reacciones adversas sigue siendo un tema de actualidad, por lo que recientemente un grupo de trabajo auspiciado por la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE) y la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP) ha elaborado y difundido unas directrices en este sentido⁸.

Por otra parte, la publicación de un caso de sospecha de reacción adversa es perfectamente compatible con su envío al Centro de Farmacovigilancia y es prioritario que se notifique en el momento en que se produce la reacción. Esto permitiría que las autoridades sanitarias dispusieran de esa información meses antes de su publicación, lo que podría contribuir a proporcionar información para la toma de decisiones si en un momento dado fuera necesario.

Los editores de las revistas biomédicas deberían fomentar la publicación de casos de reacciones adversas de la forma más completa posible para que tanto los demás médicos como los profesionales que evalúan estas sospechas de reacciones adversas puedan obtener conclusiones no sesgadas. También se mejoraría la detección precoz de señales de alerta si los editores exigiesen la notificación previa al Centro de Farmacovigilancia como condición para publicar el caso.

Bibliografía

1. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1962;2:1358.
2. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1994;10:93-102.
3. Maciá Martínez. Calidad de la información en las notificaciones espontáneas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia. III Jornadas Farmacovigilancia; 2002, 25-26 de octubre; Toledo. Libro de resúmenes, pag 41 [citado 21 Ene 2008]. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libro_resumen_IIIjornadas.pdf
4. Buenas prácticas de farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Agencia Española del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
5. Gil López-Oliva A, Vargas Castrillón E, García Mateos M, García Arenillas M, Terleira Fernández A, Moreno González A. Reacciones adversas a medicamentos en la bibliografía médica española: comparación de tres períodos. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112:55-6.
6. Sempere E, Palop V, Bayón A, Sorando R, Martínez-Mir I. Calidad de la publicación de reacciones adversas a medicamentos en la sección de Cartas al Director de cuatro revistas españolas de medicina interna y medicina general. *Aten Primaria*. 2006;37: 187-94.
7. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*. 1990;336:156-8.
8. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards RI, Fernandez AM, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Drug Saf*. 2007;30:367-73.