

# Estrategias de vigilancia pasiva y activa

Taller Nacional de Farmacovigilancia en México

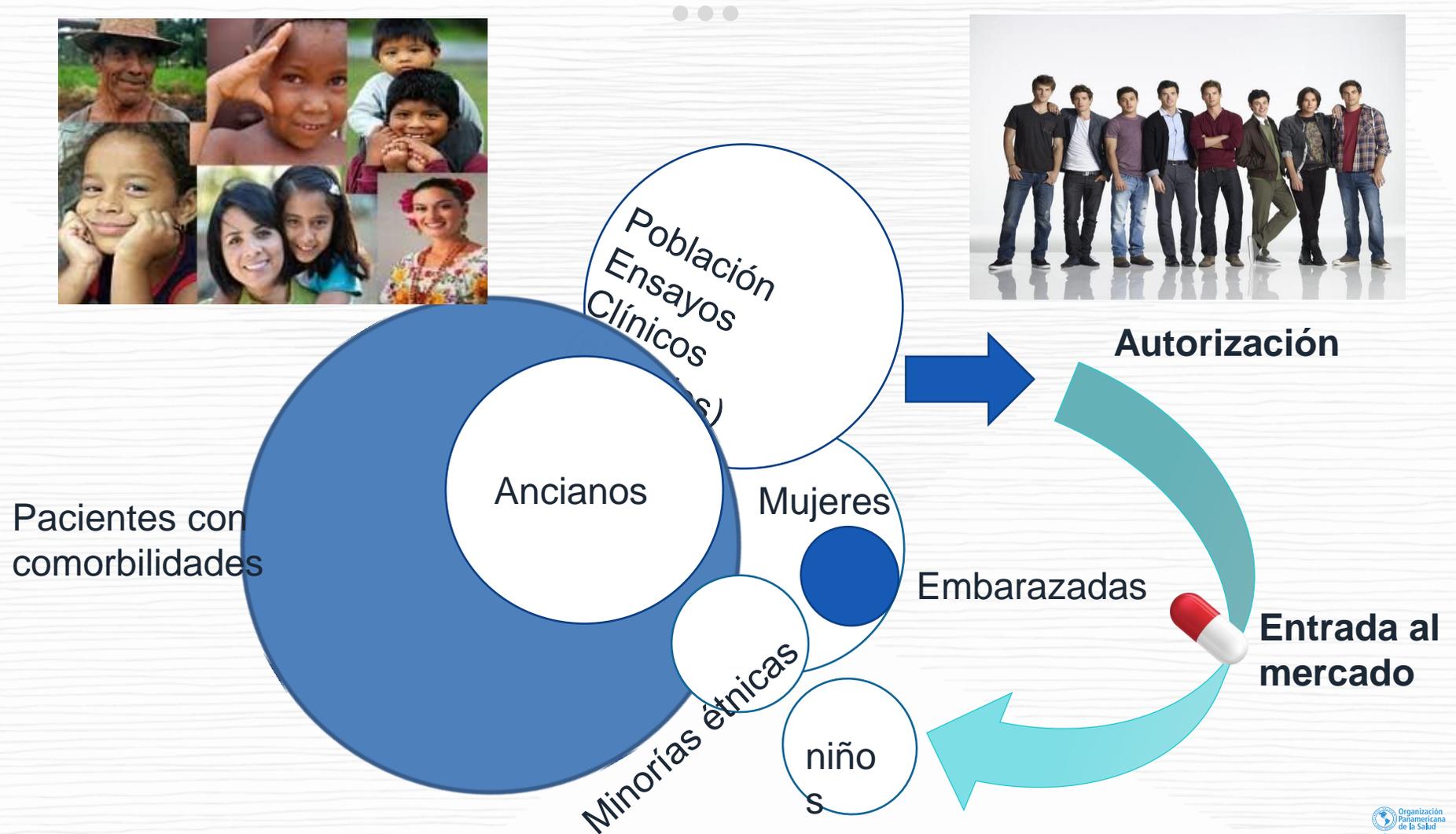
Diego Macías St. Gerons – Robin Rojas Cortés

OPS/OMS

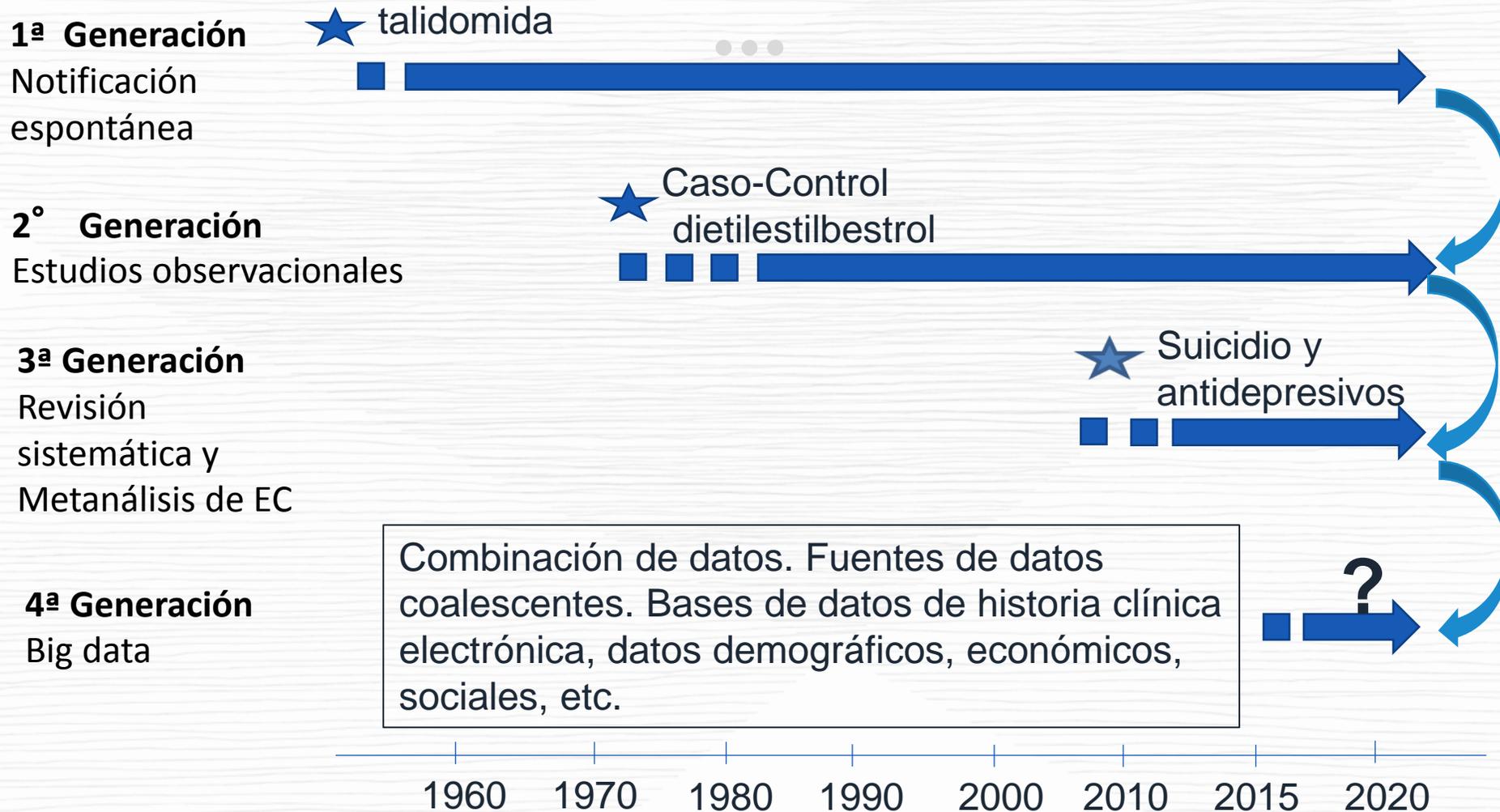


**OPS**

# Vigilancia post-autorización



# Fuentes de información y métodos en FV



# Enfoques de la farmacovigilancia



- Enfoque de farmacovigilancia pasiva (notificación espontánea)
- Enfoque de farmacovigilancia activa (p.ej FAVIA-TB)

OPS/OMS



# Identificación del riesgo (Detección de señales mediante Farmacovigilancia PASIVA)

# Reporte. Información mínima

- Datos del notificador (nombre, dirección y profesión)
- Datos del paciente (iniciales y/o n.º historia clínica edad y/o fecha de nacimiento, género)
- Datos del medicamento o los medicamentos sospechosos (fecha de inicio del tratamiento)
- Datos de la reacción o reacciones adversas (fecha de la reacción adversa)

# Bases de datos de reportes espontáneos

- Estructura descrita en la norma ICH E2B (R2)
- Diccionario de medicamentos. Nombre comercial y principio activo
- Diccionarios de reacciones adversas.
  - Específicos de FV: MedDRA, WHO-ART.
  - No específicos: CIE-9, CIE-10, otros

# Fortalezas de la FV pasiva

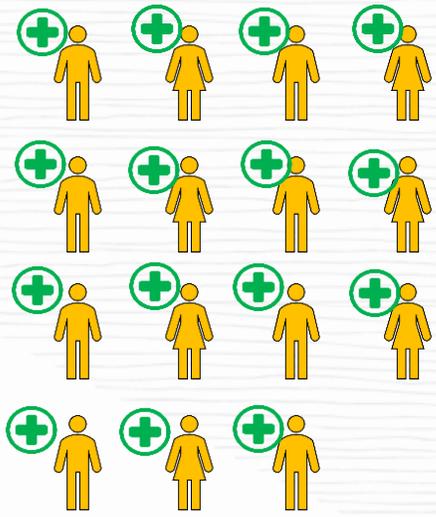
- **Identificación (\*).** Permite la identificación de “señales” (generar hipótesis sobre el riesgo de los medicamentos)
- **Sensibilidad.** Puede detectar reacciones adversas asociadas con medicamentos de baja frecuencia de aparición (p.ej: Steven Johnson, pancreatitis, insuficiencia hepática aguda)
- **Universalidad.** Permite la vigilancia de todos los medicamentos comercializados

# Limitaciones FV pasiva

- **Infrareporte.** No todas las reacciones adversas que acontecen se reportan. El reporte suele ser voluntario.
- **No permite la cuantificación del riesgo.**
  - No se pueden estimar incidencias (no hay denominador)
  - No se pueden establecer medidas de asociación del riesgo (no hay comparador)

## (\* ) Problemas en la identificación de algunas reacciones adversas

- Reacciones adversas que se confunden con los síntomas de la enfermedad que está siendo tratada con el medicamento (p.ej: suicidio asociado con antidepresivos);
- Reacciones frecuentes o que aparecen en el largo plazo (p.ej: cáncer causado por medicamentos)
- Reacciones adversas nuevas difícilmente “sospechables” por los profesionales de la salud (p.ej: infarto asociado con AINE)



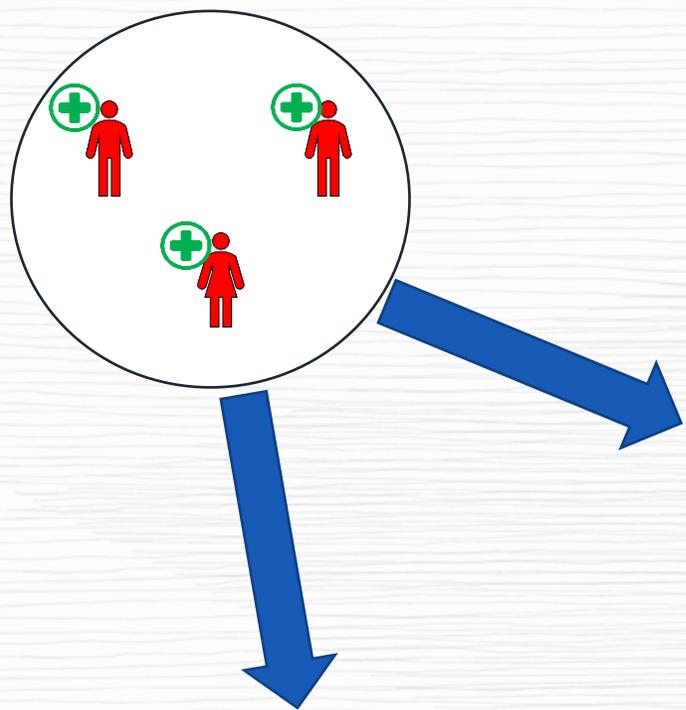
**Una base de datos de notificación espontánea contiene únicamente reportes con:**

**REACCION ADVERSA +  
MEDICAMENTO**

***No se conoce el denominador  
No hay comparador (reportes sin medicamento o sin reacción adversa)***

# Como combatir el infra-reporte

- Educación y formación de los equipos de salud
  - Actividades/presentaciones de FV
  - Acuerdos con servicios específicos (p. e.j: servicios de medicina interna, farmacia hospitalaria, etc)
- Boletines informativos



- Señal (hipótesis)
- Acudir a otros métodos para cuantificar el riesgo (FV activa)

# Señal

“Una señal de seguridad es información sobre un evento adverso nuevo o ya conocido que puede ser causado por un medicamento y requiere una investigación adicional”

(EMA)

# Métodos para la identificación de riesgos a partir de reportes

- Análisis cualitativo (tradicional)
  - Evaluación clínica
  - Análisis descriptivo de los casos
- Análisis de la desproporcionalidad de la reacción adversa en la base de datos completa

OPS/OMS



# Análisis cualitativo

- Permiten al evaluador familiarizarse con cada caso y ejercitar la lógica deductiva
- Utilizan métodos sencillos (manuales) pero dependen de la práctica y experiencia (e intuición) del evaluador

# Criterios para la evaluación inicial

## **Número de casos**

**Tipo de medicamento.** Prioridad con medicamentos “nuevos” (autorizados hace menos de 5 años), o medicamentos biológicos (vacunas, derivados de plasma)

## **Gravedad del evento adverso**

- Mortal
- Suponga amenaza para la vida
- Ingreso hospitalario o prolongación del mismo
- Discapacidad o invalidez persistente
- Malformación congénita

## **Tipo de evento (causa farmacológica)**

- Hepatitis aguda (no infecciosa)
- Reacciones adversas cutáneas graves (Steven Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica)
- Hemorragia digestiva alta
- Anemia aplásica
- Malformaciones congénitas

## Secuencia temporal

Cronología entre el comienzo del tratamiento con el/los medicamento/s sospechoso/s y la aparición de los efectos adversos. Se analiza la compatibilidad de dicha secuencia con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico del efecto adverso.

## Conocimiento previo

Efecto adverso conocido o no en la literatura de referencia. Tienen la condición de referencia la ficha técnica del medicamento, libros de referencia (Martindale: The extra Pharmacopoeia y Meyler's Side Effects of Drugs) y/o bases de datos (Micromedex, Medline, Embase etc.).

# Efecto de la retirada

Evolución del efecto adverso tras la retirada del medicamento sospechoso

# Reexposición

Efecto de la readministración del medicamento sospechoso

## Causas alternativas

Existencia de una causa alternativa, una explicación no medicamentosa a los efectos observados

# Plausibilidad biológica

Existencia de un mecanismo biológico que pueda explicar la reacción

# Ejemplo

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drug Safety 2006; 29 (2): 143-149  
0114-5916/06/0002-0143/\$39.95/0

© 2006 Adis Data Information BV. All rights reserved.

## HMG CoA Reductase Inhibitors and Impotence

Two Case Series from the Spanish and French Drug  
Monitoring Systems

*Alfonso Carvajal,<sup>1</sup> Diego Macias,<sup>1</sup> María Sáinz,<sup>1</sup> Sara Ortega,<sup>1</sup> Luis H. Martín Arias,<sup>1</sup>  
Alfonso Velasco,<sup>1</sup> Haleh Bagheri,<sup>2</sup> Maryse Lapeyre-Mestre<sup>2</sup> and Jean-  
Louis Montastruc<sup>2</sup>*

1 Instituto de Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

2 Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Informations  
sur le Médicament, Toulouse, France

Carvajal A, Macias D, Sáinz M, Ortega S, Martín Arias LH, Velasco A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. HMG CoA reductase inhibitors and impotence: two case series from the Spanish and French drug monitoring systems. *Drug Saf.* 2006;29(2):143-9.

OPS/OMS



# Métodos de desproporcionalidad

- Son métodos “matemáticos” y muchas veces automatizados
- Permiten detectar señales estadísticas
- Es recomendable aplicarlos en bases de datos que contengan gran número de reportes (decenas de miles)

# Métodos de desproporcionalidad

- Aplican métodos estadísticos para analizar la desproporción de la reacción adversa y el medicamento en la base de datos
- Métodos frecuentistas
  - **Reporting Odds Ratio (ROR)**
  - Proportional Reporting Ratio (PRR)
- Métodos bayesianos
  - **Componente de Información (IC)**
  - Empirical Bayesian Geometric Mean (EBGM)

# Métodos de desproporcionalidad

	Observed no. of reports	Expected no. of reports	IC	IC 025	ROR (CI 95%)	ROR (CI 95%) excluding reports from U.S
Atorvastatin	115	5.21	4.34	4.06	25.17 (20.51-30.74)	10.18 (5.35-17.74)
Simvastatin	57	3.32	3.91	3.51	18.28 (13.72-23.92)	7.25 (3.28-13.99)
Lovastatin	18	0.9	3.72	2.98	20.29 (11.97-32.27)	
Rosuvastatin	33	2.62	3.42	2.89	13.03 (8.91-18.43)	
Ezetimibe;Simvastatin	9	0.32	3.54	2.45	28.64 (13.05-54.65)	
Pravastatin	8	0.96	2.54	1.37	8.37 (3.60-16.57)	13.07 (3.53-33.87)
Cerivastatin	7	0.78	2.55	1.29	9.08 (3.64-18.79)	
Fluvastatin	5	0.39	2.63	1.10	12.86 (4.16-30.14)	5.71 (0.14-32.10)
Lovastatin;Nicotinic acid	1	0.03	1.51	-2.29	35.84 (0.90-201.10)	
Pitavastatin	1	0.23	1.04	-2.76	4.32(0.11-24.13)	

Macías Saint-Gerons D, Castro JL. Amyotrophic lateral sclerosis associated with statins. A disproportionality analysis of the WHO Program for International Drug Monitoring database (VigiBase). Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(4):587-589.

Valores positivos de IC indican mayor número de reportes respecto a los esperados; Valores de ROR>1 indican mayor desproporción de reportes de la reacción para ese medicamento.

OPS/OMS



# Introducción a la FV activa

## Métodos de FV activa

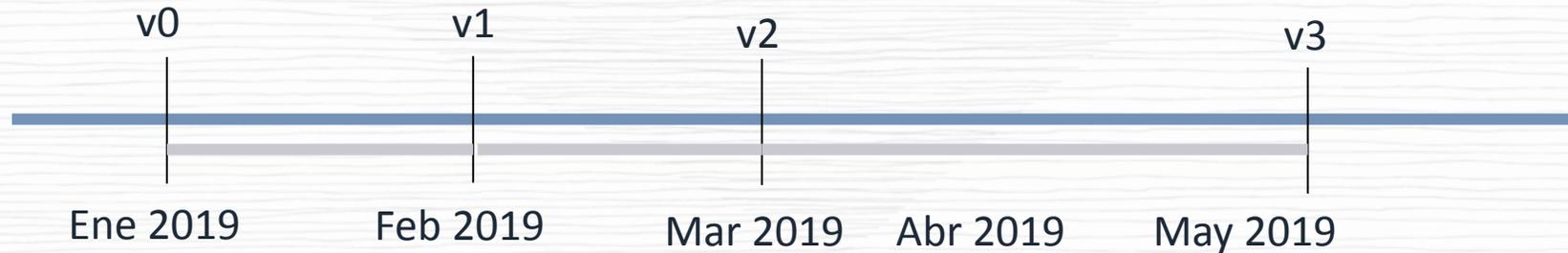
- Vigilancia mediante redes de centros centinela (p.ej: hospitales, farmacias)
- Registros de enfermedad o de exposición (medicamentos)
- Notificación estimulada (P.ej: Proyecto VigilAdMa)
- Monitoreo de Eventos de Cohortes (CEM, por sus siglas en inglés), por ejemplo FAVIA-TB

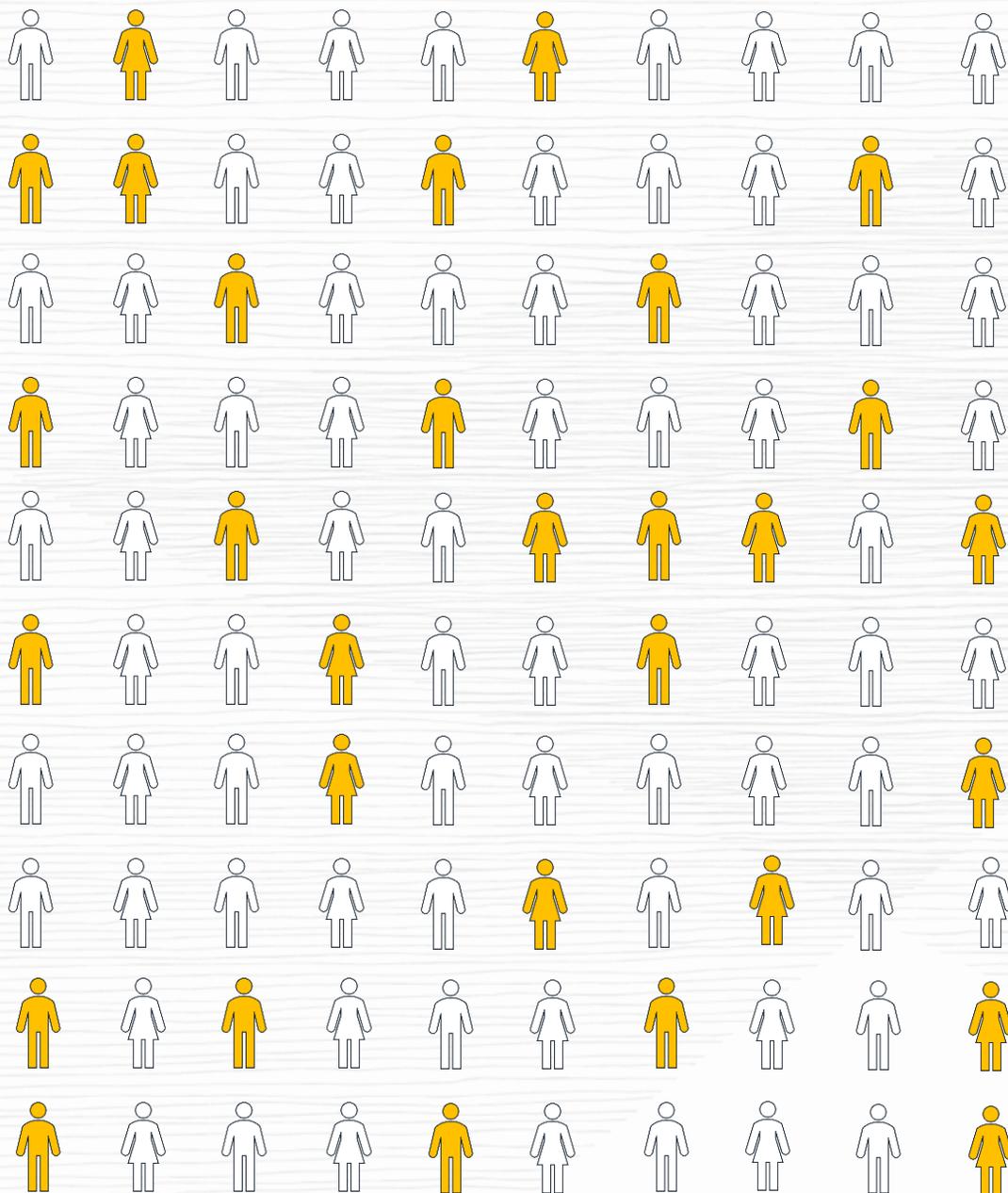
# Enfoque de FV Activa. Cohort Event Monitoring (CEM)

- Seguimiento de los pacientes MDR desde el inicio del tratamiento
- Monitoreo de eventos adversos predefinidos a lo largo del tiempo
- Registro de la información de los pacientes que presenten eventos y de los que no los presenten

# Cohort Event Monitoring (CEM)

Registro de valores de una misma variable (ausencia/presencia del evento) en momentos diferentes del tiempo que permiten observar el cambio del valor a lo largo del tiempo de seguimiento





**Se registran los  
pacientes que  
presentan el  
evento y los que  
no lo presentan  
¡Se conoce el  
denominador!**

## Escenarios en los que se recomienda FV activa

- Medicamentos **nuevos autorizados** a partir de **pocos ensayos** clínicos , **pocos pacientes** y/o de **corta duración**(o en la introducción de nuevos esquemas de tratamiento p.ej: esquema acortado)
- **Medicamentos viejos reposicionados** a nuevas indicaciones terapéuticas (nuevas poblaciones)
- **Información** insuficiente sobre la seguridad en **poblaciones especiales** (p.ej: diabéticos, VIH, embarazadas, niños)
- **Información** insuficiente sobre la seguridad de uso a **largo plazo**
- **Confirmar/refutar señales** de seguridad

# Abordajes en Farmacovigilancia

