

PROCEDIMIENTOS DE GENERACIÓN DE SEÑALES EN EL SEFV

CARMEN IBÁÑEZ, CONSUELO PEDRÓS, MARIANO MADURGA

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Madrid. Fundació Institut Càtala de Farmacologia, Barcelona. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.

Antecedentes

En el seno del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia se ha creado un grupo al que se le ha encomendado la redacción de unos Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) para la generación, lo más precozmente posible, de señales de alerta de seguridad de medicamentos a partir de la información que contiene la base de Farmacovigilancia Española de Datos de Reacciones Adversas (FEDRA). La viabilidad de estos procedimientos depende de su implementación en la nueva versión de la aplicación que gestiona FEDRA, lo que requiere que se la dote de nuevos sistemas de búsqueda, de un sistema de visualización de resultados y de un módulo que realice los cálculos matemáticos.

Se han creado tres procedimientos periódicos. El primero es un PNT de generación de señales automático trimestral, cuyo objetivo es detectar asociaciones fármaco-reacción adversa desconocidas o poco conocidas en toda la base de datos. Se basa en la acumulación de un número crítico de casos con suficiente calidad de información. El soporte informático que precisa es la creación de un nuevo campo en FEDRA en base a criterios lógicos junto a una nueva aplicación de búsqueda. Los otros dos procedimientos periódicos son los seguimientos sistemáticos de ciertas reacciones adversas y de fármacos o grupos farmacológicos, encaminados a identificar reacciones adversas desconocidas o poco conocidas independientemente de su gravedad, o a detectar un incremento de la frecuencia de reacciones adversas graves aunque conocidas. Estos procedimientos aplican los mismos criterios de calidad de la información que el procedimiento automático. Las asociaciones fármaco-reacción adversa seleccionadas como posibles señales a través de dichos procedimientos serán evaluadas mediante criterios matemáticos mediante el cálculo de estimadores de desproporcionalidad estadística del tipo del componente de información, la *odds ratio* de notificación y la relación de la proporción de notificación. Además se ha diseñado un cuarto procedimiento, denominado rutinario, que tiene como objetivo la detección de reacciones adversas graves y desconocidas. Se realiza cada vez que se registra en FEDRA una notificación con dichas características. En este procedimiento los criterios de selección de las posibles señales también son matemáticos, mediante el cálculo de los estimadores de desproporcionalidad estadística.

Las limitaciones con las que cuenta la aplicación que actualmente gestiona FEDRA, en lo referente a búsqueda y recuperación de la información contenida en la base de datos, no permiten evaluar estos procedimientos más que de forma parcial. Aun con estas limitaciones, las pruebas de los procedimientos que se han realizado hasta la fecha son alentadoras,¹ aunque también han permitido detectar ciertas áreas problemáticas que podrían condicionar su robustez. Estas áreas son la calidad de la

Mesa redonda 1: ponencia 4

información que contienen las notificaciones, la magnitud de la base y el contenido de la misma.

Calidad de la información de las notificaciones

Tres de los procedimientos preseleccionan las señales en función de un número mínimo de casos con suficiente información, que cumplen además ciertas características en relación a la reexposición y a la ausencia de causas alternativas al fármaco. La información considerada suficiente es básicamente la información imprescindible para caracterizar un caso concreto y evaluar la posible relación causal, es decir, edad y sexo del paciente, fechas de administración de al menos uno de los fármacos sospechosos, indicación del tratamiento de al menos uno de ellos, fecha de inicio de la reacción adversa y desenlace. Se estima que el 18% de las notificaciones que se evalúan en los Centros de Farmacovigilancia describen asociaciones fármaco-reacción adversa desconocidas y que en casi la mitad de ellas es preciso contactar con los profesionales sanitarios para obtener la información mínima necesaria para su evaluación.² Sin embargo, y a pesar de esta actividad de seguimiento de las notificaciones, de las 12.205 notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA durante los años 2000 y 2001 sólo el 64% contenían esta información mínima. Los datos peor recogidos corresponden a los casos que proceden de publicación de la literatura para la dosis, motivo de la prescripción y secuencia temporal entre la administración del fármaco sospechoso y el inicio de la reacción, junto con la edad del paciente, el desenlace de la reacción y la dosis del fármaco en los casos notificados por la industria farmacéutica.³ Cuanta menos información contengan las notificaciones mayor es el número de casos necesarios para cumplir los criterios de preselección, por lo que los métodos cualitativos dependen de la calidad de la información contenida en las notificaciones, pero también de la magnitud de la base de datos.

Magnitud de la base de datos

En el momento actual FEDRA contiene algo más de 86.000 notificaciones espontáneas. Aunque es una base de datos que incorpora información desde 1983, las últimas Comunidades Autónomas se integraron en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) en la década de los 90, momento en el que se aprecia una fuerte inflexión en la frecuencia anual de notificación, pendiente que parece que se está estabilizando. De las 4.930 notificaciones espontáneas que entraron en el SEFV entre 1983 y 1987, se ha pasado a 32.150 en el periodo 1998-2002. FEDRA sigue siendo por lo tanto una base de datos pequeña, como corresponde a un país con una población de 40 millones de habitantes que se incorporó con cierto retraso al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

En una base de datos pequeña cabe esperar que exista un número pequeño de notificaciones de reacciones adversas asociadas a cada fármaco o grupo farmacológico y que una proporción mucho más pequeña de éstas sean desconocidas. Por ejemplo, FEDRA contiene 658 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a nuevos antiepilépticos, en las que se recogen 560 asociaciones nuevo antiepiléptico-reacción diferentes. El 48% de estas asociaciones no están recogidas actualmente en las fichas técnica de estos nuevos antiepilépticos y el 46% además de ser desconocidas se han comunicado en menos

Mesa redonda 1: ponencia 4

de tres ocasiones, lo que afecta al 44% de los casos comunicados. Es posible que la mayoría de estas asociaciones sean en realidad casuales o se expliquen por la propia indicación o por los fármacos concomitantes, pero si algunas de esas asociaciones fueran causales el número de notificaciones recibidas sería insuficiente en la actualidad para permitir detectarlas con los PNT del SEFV.

En una base de datos pequeña es probable que eventuales cambios en los criterios de codificación afecten de forma más importante los sistemas matemáticos de detección de alertas ya que éstos se basan en la proporcionalidad de las asociaciones fármaco-reacción adversa dentro de esa base de datos.

En el año 2000, aprovechando que por motivos técnicos era necesario introducir cambios en la aplicación que gestionaba FEDRA, se incorporó como campo nuevo el criterio de gravedad internacional, menos restrictivo y con componentes más subjetivos que el criterio de gravedad que se utilizaba previamente en el SEFV. Aunque se aplicó retrospectivamente a toda la base de datos, la valoración subjetiva de la relevancia clínica de un caso concreto como criterio de gravedad (*reacción médicamente importante*) no se pudo tener en cuenta en la recodificación, lo que en parte podría justificar que, mientras que el 10% de las notificaciones previas al año 1998 son graves, desde el 2003 lo son el 35% de las notificaciones.

Otro ejemplo de posible inestabilidad de la base de datos se puso de manifiesto a raíz de la alerta de rabdomiólisis por cerivastatina. La desproporcionalidad estadística de cerivastatina-rabdomiólisis se apreciaba durante el primer año de comercialización, con menos de 7 casos.¹ En ese momento las rabdomiólisis estaban presentes en menos de 1 de cada mil notificaciones que se recibían, pero con la difusión de la alerta llegó a superar la proporción de 5 de cada mil notificaciones. Actualmente en FEDRA de las 241 notificaciones de rabdomiólisis 112 están asociadas a cerivastatina. La cerivastatina se retiró del mercado por lo que pasado un tiempo la notificación de casos antiguos cesó. Esta situación no se produce en el caso de reacciones adversas graves conocidas cuando el fármaco no se retira. Entre 1983-1987 el 8% de las notificaciones de metamizol son casos de neutropenia o agranulocitosis frente al 14% de las notificaciones recibidas entre 1998-2002. De las 786 notificaciones espontáneas de neutropenia o agranulocitosis que contiene FEDRA 160 están asociadas a metamizol como uno de los fármacos sospechosos de haber sido la causa de la reacción. Estos fenómenos de incremento de la notificación de una reacción adversa asociada a cualquier tipo de fármaco cuando se produce una alerta sobre ella y el de incremento progresivo de la proporción de notificación de una reacción adversa asociada a un fármaco cuando es grave y conocida son fenómenos inherentes a los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y será necesario tenerlos en cuenta en la interpretación de los resultados obtenidos al aplicar los PNT basados en la desproporcionalidad estadística.

En FEDRA hay representación de reacciones adversas graves que frecuentemente son causa de restricciones o de retirada de medicamentos, aunque es necesario que exista una aceptable frecuencia de notificación para este tipo de reacciones.

Mesa redonda 1: ponencia 4

Relevancia de las notificaciones

Ya se ha comentado que FEDRA contiene 241 notificaciones de rabdomiólisis, lo que significa que en el 0,28% de las notificaciones de FEDRA se comunica una rabdomiólisis. Asimismo, se comunica neutropenia o agranulocitosis en 786 notificaciones (0,91% del total). La depresión de médula ósea, trastorno mieloproliferativo, pancitopenia o aplasia de médula ósea se comunica en el 0,28% de las notificaciones, la anemia aplásica o hipoplásica en el 0,08%, las reacciones cutáneas graves como la necrólisis epidérmica tóxica, el eritema multiforme o el síndrome de Stevens-Johnson en el 0,71%, el suicidio en el 0,12%, muerte súbita en el 0,07%, y los trastornos extrapiramidales en el 0,88%.

La proporción de este tipo de reacciones es relativamente estable a lo largo del tiempo en la base, aunque tiende a ser mayor en el último periodo. Este incremento no se detecta en reacciones adversas menos graves como la cefalea o los vómitos, en los que, por el contrario, se observa una disminución en la proporción de notificación. Pudiera ser que estas tendencias divergentes en un periodo más corto y reciente se deban a los condicionantes legales de evaluación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, ya que se concede prioridad a las notificaciones graves, lo que probablemente produce un retraso en la evaluación y registro en FEDRA de las notificaciones no graves. Si una señal se está analizando en los dos primeros años de comercialización de un fármaco es posible que estén evaluadas y registradas todas sus notificaciones graves, mientras que pueden estar pendientes de cargar algunas de las no graves, lo que produciría una proporción de notificación de cualquier reacción grave superior a la real.

Por este motivo, y a diferencia de otros procedimientos de generación de señales, el método matemático propuesto en el SEFV compara, en el periodo equivalente al de comercialización del fármaco o grupo farmacológico analizado, la proporción observada de una asociación fármaco-reacción adversa con la proporción esperada en función de la composición de la base de datos.

Conclusiones

El SEFV ha diseñado unos PNT de generación de señales que están pendientes de su desarrollo en la nueva aplicación de gestión de FEDRA y de su posterior validación prospectiva. Pese a las limitaciones inherentes a una base de datos pequeña, las pruebas que se han realizado hasta la fecha permiten confiar en su viabilidad. Para aumentar la eficiencia de estos procedimientos sería necesario incrementar la calidad de la información de las notificaciones que se reciben, haciendo especial énfasis en los aspectos que se conoce que son deficitarios.

Los PNT de generación de señales tienen como objetivo obtener la máxima eficiencia del SEFV, aunque sin duda colaboraría en la consecución de este objetivo que la frecuencia de notificación siguiera incrementándose y que se produjera especialmente a expensas de notificaciones relevantes, graves o desconocidas o que impliquen a fármacos de reciente comercialización.

Mesa redonda 1: ponencia 4

Bibliografía

1. Ibáñez Ruiz C, Pedrós C, Maciá Martínez MA, Torelló J, Madurga M. Procedimientos normalizados de Trabajo para la Generación de señales en el Sistema Español de Farmacovigilancia. En: III Jornadas de Farmacovigilancia, Libro de Resúmenes. Toledo 2002; 24-29.
2. Pedrós C, Cereza G, García-Doladé N. Análisis de las notificaciones espontáneas de asociaciones fármaco-reacción desconocidas o poco conocidas .En: III Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de Resúmenes. Toledo 2002; 39.
3. Maciá Martínez MA. Calidad de la información en las notificaciones espontáneas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia. En: III Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de Resúmenes. Toledo 2002; 41.