

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, RADIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA
ÁREA DE MEDICINA PREVENTIVA E SAÚDE PÚBLICA



**EFFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN EDUCATIVA PARA INCREMENTAR LA
NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
GALICIA:
ENSAYO ALEATORIO POR CONGLOMERADOS**

Memoria que presenta para optar al grado de doctora
María Elena López González

En Santiago de Compostela, junio de 2015

El Prof. Dr. D. *Adolfo Figueiras Guzmán*, Catedrático de Salud Pública de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela y Prof^a. Dra. Dña. *Maria Teresa Herdeiro*, Doctora en Salud Pública y Profesora Auxiliar Convidada de la Universidad de Aveiro.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria que lleva por título

‘Efectividad de una intervención educativa para incrementar la notificación de reacciones adversas a medicamentos en Galicia: ensayo aleatorio por conglomerados’

de la licenciada en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela *María Elena López González*, ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerándola en condiciones para optar al grado de doctora y autorizándola para su presentación ante el tribunal pertinente.

Y para que así conste y produzca los efectos oportunos, firmamos la presente en Santiago de Compostela a 24 de junio de 2015.

Fdo. Prof. Dr. Adolfo Figueiras Guzmán

Fdo. Prof^a. Dra. Maria Teresa Herdeiro

Prof. Dr. D. *Adolfo Figueiras Guzmán* y la Prof^a. Dra. Dña. *Maria Teresa Herdeiro*, como Director y Codirectora respectivamente, de la tesis titulada

‘Efectividad de una intervención educativa para incrementar la notificación de reacciones adversas a medicamentos en Galicia: ensayo aleatorio por conglomerados’

Por la presente **DECLARAMOS**:

Que la tesis presentada por Doña *María Elena López González* es idónea para ser presentada, de acuerdo con el artículo 41 del *Reglamento de Estudios de Doctorado*, por la modalidad de compendio de ARTÍCULOS, en los que el doctorando tuvo participación en el peso de la investigación y su contribución fue decisiva para llevar a cabo este trabajo.

Y que está en conocimiento de los coautores, tanto doctores como no doctores, participantes en los artículos, que ninguno de los trabajos reunidos en esta tesis serán presentados por ninguno de ellos en otra tesis de Doctorado, para lo cual firmamos debajo bajo nuestra responsabilidad.

Santiago de Compostela, a 24 de junio de 2015

Fdo. Prof. Dr. *Adolfo Figueiras Guzmán*

Fdo. Prof^a. Dra. *Maria Teresa Herdeiro*

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado en la realización de este trabajo.

En primer lugar, le doy las gracias a mi director de tesis, el Profesor. Adolfo Figueiras por su dedicación en la dirección de este trabajo. También por haberme dado la oportunidad de incorporarme a su grupo de investigación e introducirme en la investigación farmacoeconómica.

Mi agradecimiento a mi codirectora de tesis, la Dra. Maria Teresa Herdeiro, por su ayuda en la puesta en marcha del estudio de intervención además de por sus valiosas sugerencias y correcciones en los trabajos de revisión. Durante todos estos años ha representado el mejor de los ejemplos de eficiencia, corrección y cortesía.

A mis compañeros de departamento, María Piñeiro, por su ayuda en el análisis estadístico, y Cristian González por su fundamental colaboración en la segunda revisión sistemática. También a Ana Estany, por su gran ayuda en la gestión del estudio de intervención.

A Montse Domínguez, Sandra Comendador y Carlos Díaz, por su buen hacer y disposición a la hora de afrontar tantos viajes.

A los profesionales técnicos del Centro de Farmacovigilancia de Galicia y a todos los médicos que participaron en las intervenciones educativas, pues sin su colaboración este proyecto no se hubiese podido llevar a cabo.

A todos los profesionales 'farmacovigilantes' con los que he tenido oportunidad de formarme tanto en la Agencia Europea del Medicamento como en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

A mis padres.

PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral consta de una **introducción general**, que proporciona al lector una base de la situación de la notificación espontánea de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios médicos. A continuación se definen los **objetivos** de este estudio, que serán desarrollados a lo largo de **tres capítulos**. Cada capítulo es un artículo científico publicado en la revista Drug Safety la cual aparece indexada en el Journal Citation Report[®] (Thomson Reuters) ininterrumpidamente desde 1992. Le sigue una **discusión general** que dota de coherencia y unidad a los diferentes trabajos desarrollados en los capítulos. Después se exponen las **conclusiones e implicaciones** de este trabajo. Le sigue una relación de la **bibliografía** utilizada. Finalmente, como **anexo**, incluyo un resumen del presente trabajo.

En general, la calidad de los artículos científicos se puede estudiar desde tres facetas diversas: la relevancia científica del medio de difusión, las referencias que otros autores realicen a estos artículos y la apreciación que el propio interesado realice sobre la contribución al progreso de la ciencia.

En cuanto a la primera faceta, la relevancia científica del medio de difusión, se debe tener en cuenta que los tres artículos incluidos en esta tesis han sido publicados en Drug Safety, la revista oficial de la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia. Es la revista de más prestigio e impacto (3.522 en 2009; 3.408 en 2012 y 2.620 en 2013) en farmacoepidemiología en general, y en farmacovigilancia y seguridad de medicamentos en particular.

Según un reciente acceso a Google Academic® (28/05/2015), el artículo que compone el capítulo 1 de esta tesis ha sido citado 214 veces, el artículo que compone el capítulo 2 lo ha sido 12 veces y aquel que compone el capítulo 3 ha sido citado en una ocasión. Al consultar ISI (Web of Science™, acceso 29/05/2015), el artículo que compone el capítulo 1 de esta tesis tiene 105 citaciones, 9 tiene el artículo que compone el capítulo 2 y ninguna aquel que compone el capítulo 3. En este último caso posiblemente la causa sea el poco tiempo transcurrido desde su publicación (5 meses).

La apreciación que realizo sobre la contribución al progreso de la ciencia de los artículos científicos incluidos en este trabajo se desarrolla en el apartado de implicaciones. En resumen, los resultados de las tres publicaciones tienen importantes implicaciones desde el punto de vista de la salud pública y en particular en el diseño y evaluación de la efectividad de intervenciones para incrementar la notificación de reacciones adversas a medicamentos.

El primer artículo concluyó que los conocimientos y actitudes que los profesionales sanitarios presentan frente a la notificación de reacciones adversas son modificables. Este hecho servirá para el diseño de estrategias encaminadas a incrementar la notificación de reacciones adversas a medicamentos.

El segundo capítulo, puso en relieve la baja calidad general de los estudios sobre la efectividad de intervenciones para mejorar la notificación. Asimismo se proponen ciertos aspectos que deberían cumplir los estudios para que los lectores puedan evaluar la aplicabilidad de resultados de las intervenciones a su entorno.

El tercer capítulo de esta tesis comprueba que intervenciones educativas en farmacovigilancia que fueron llevadas a cabo previamente con resultados positivos pueden ser utilizadas con éxito en otros entornos geográficos. La efectividad de estas intervenciones podría estar relacionada con la tasa de notificación en ese entorno de forma que, con médicos motivados y con las actitudes adecuadas para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, es posible que el efecto alcanzado sea moderado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA	3
1. Sistemas de notificación espontánea	3
2. Estudios postautorización.....	4
3. Estudios epidemiológicos con bases de datos informatizadas.....	4
4. Planes de riesgo en farmacovigilancia.....	5
LA NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE RAM	5
EL PROBLEMA DE LA INFRANOTIFICACIÓN.	6
OBJETIVOS	10
CAPÍTULO 1	
DETERMINANTS OF UNDERREPORTING OF ADVERSE DRUG REACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW	11
CAPÍTULO 2	
STRATEGIES TO IMPROVE ADVERSE DRUG REACTION REPORTING: A CRITICAL AND SYSTEMATIC REVIEW	29

CAPÍTULO 3

EFFECT OF AN EDUCATIONAL INTERVENTION TO IMPROVE ADVERSE DRUG REACTION REPORTING IN PHYSICIANS: A CLUSTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL 43

DISCUSIÓN GENERAL 66

CONCLUSIONES 69

 IMPLICACIONES 70

BIBLIOGRAFÍA 71

ANEXO: RESUMEN 85

I. INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un importante problema de salud pública tanto en términos de mortalidad¹, como morbilidad^{2,3} y costes⁴. La farmacovigilancia es la actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados⁵.

Una reacción adversa es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Se incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación⁵.

El propio diseño de los ensayos clínicos no garantiza que salgan a la luz todos los problemas de seguridad que pudiera tener el nuevo medicamento estudiado. Existen una serie de limitaciones que nos permiten asegurar que en fases previas a la comercialización del medicamento no se detectan todos los problemas de seguridad del mismo. Así, la inclusión de grupos de población de características muy controladas, excluyendo niños, ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con determinadas enfermedades graves como la insuficiencia hepática o renal, etc hace que las condiciones en las que se estudia el fármaco disten significativamente de la realidad, cuando el

medicamento estará a disposición un mayor abanico de pacientes. Será entonces cuando se detecten las RAM específicas de esos grupos de pacientes no estudiados durante la fase de estudio clínico.

Además, como los recursos son limitados, los ensayos clínicos se realizan en muestras relativamente pequeñas. Por lo tanto será muy improbable que surjan RAM poco comunes. Siendo las RAM de tipo A, las dosis-dependientes y previsibles, las más fácilmente detectables en las fases de estudio clínico del medicamento.

La duración de los ensayos clínicos es también limitada. De esta forma las RAM más probables de detectar en el curso de un ensayo clínico serán aquellas que se desarrollen a corto plazo. Las RAM de aparición a largo plazo será imposible que sean detectadas.

Otra limitación de los ensayos clínicos es la ausencia de pacientes polimedicados. Por consiguiente será difícil detectar aquellas RAM que resulten de la interacción con otros medicamentos.

Se dispone de estudios realizados en países desarrollados donde se observa que las RAM están entre las primeras causas de morbilidad. Un metanálisis¹ de 39 estudios prospectivos de RAM en pacientes hospitalizados estima que en 1994, la incidencia de RAM graves fue del 6.7% siendo de desenlace fatal un 0.32%. Las muertes atribuibles a RAM se situaron entre la cuarta y sexta causa, por delante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes y los accidentes de tráfico y únicamente precedida por los ataques al corazón, cáncer de pulmón y accidente cerebrovascular.

Un estudio realizado en el Reino Unido mostró que una de cada dieciséis admisiones hospitalarias es causada por RAM⁶. Además, los pacientes que estando hospitalizados sufren un evento adverso medicamentoso tienen un riesgo doble de mortalidad (1.88; IC 95% 1.54-2.22)⁷.

Las poblaciones que destacan a la hora de desarrollar reacciones adversas a medicamentos son las menos estudiadas durante la fase de desarrollo clínico del mismo: los pacientes de avanzada edad y los niños.⁸

En una revisión se encontró que en niños hospitalizados la incidencia de RAM era del 9.53% (IC 95%: 6.81-12.26); y las RAM graves en 12.29% (IC 95%: 8.43-16.17) de ellas. Aproximadamente el 2.09% (IC 95%: 1.02-3.77) de las hospitalizaciones en población pediátrica se debe a RAM.⁹

La morbi-mortalidad por RAM supone un aumento de los costes del sistema sanitario consecuencia de su tratamiento, hospitalización o prolongación de la misma.

La investigación reciente se ha centrado en determinar los costes que suponen las RAM prevenibles, porque su reducción no sólo mejora la seguridad del uso de los medicamentos para los pacientes sino que también representa un coste adicional evitable para el sistema sanitario.¹⁰ Sin embargo,

además del coste para el sistema sanitario se debería también considerar el gasto ocasionado al paciente y sus familias o para la sociedad, por ejemplo, en días perdidos de trabajo.

En Estados Unidos se estimó que el coste de la morbi-mortalidad ocasionada por RAM en ambiente no hospitalario fue de 76.6 billones de dólares en 1995 (la mayor parte de esta cantidad, más de la mitad, se invertía en hospitalizaciones).¹¹ La cifra aumentó en el año 2000 hasta los 177.4 billones de dólares en 2000.¹²

El número de muertes por RAM al año en Inglaterra y Gales desde el año 1990 hasta el 2000 se calculó se había cuadruplicado. Éstas suponían que de media se prolongase la estancia hospitalaria 8.5 días, lo que conllevaba un gasto aproximado de 1.800 millones de €.¹³

En pacientes hospitalizados, los eventos adversos a medicamentos alargaron en 2.2 días la hospitalización (\$3244) y en el caso de eventos adversos a medicamentos prevenibles en 4.6 días (\$5857). Los costes derivados de los eventos adversos a medicamentos justifican la inversión en esfuerzos para prevenirlos.⁴

SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA

1. SISTEMAS DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

Se trata de redes de vigilancia establecidas en los diferentes países que garantizan la adecuada identificación, evaluación, toma de decisiones y medidas administrativas y comunicación de los riesgos de los medicamentos.

La farmacovigilancia es una actividad de cooperación. Así, los sistemas de farmacovigilancia de los distintos países participan en programas que sobrepasan sus fronteras, como el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). De esta forma se garantiza que la información sobre la seguridad de los fármacos esté disponible para todos. Actualmente el programa de la OMS comprende a 120 países miembros y 29 países asociados. Gestiona VigiBase, una base de datos con más de 10 millones de notificaciones de sospecha de RAM.¹⁴

Para que el sistema sea efectivo, la cooperación también se requiere a nivel nacional. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano está integrado por las autoridades sanitarias central (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y autonómicas así como por los profesionales sanitarios. Se trata de un sistema descentralizado con 19 Centros o Unidades de FV, uno en cada Comunidad Autónoma (en total 17) y ciudades autónomas (Ceuta y Melilla).¹⁵

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios tiene funciones de coordinación y evaluación del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. También garantiza la existencia de una base de datos que permita disponer de forma electrónica toda la información de sospechas de RAM recogida por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Actúa como contacto con la industria farmacéutica y organismos internacionales (EMA, OMS, etc.).

Los Centros o Unidades de Farmacovigilancia aseguran la evaluación de las sospechas de RAM notificadas y su inclusión en la base de datos común de farmacovigilancia. El estudio de casos individuales o de la base de datos informatizada mediante herramientas como los estimadores cuantitativos: Reporting Odds Ratio (ROR), Proporcional Reporting Ratio (PRR), Componente de Información (CI)¹⁶ o el método bayesiano¹⁷ hace que surjan señales. Las señales serán evaluadas por Comités de Seguridad de Medicamentos a nivel nacional y europeo.

En España, todos los profesionales sanitarios ya sean médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros u otros (ópticos, odontólogos, veterinarios, fisioterapeutas, podólogos, etc.)¹⁸, están obligados a notificar las sospechas de RAM de cualquier medicamento autorizado, incluidas las identificadas con medicamentos utilizados en condiciones distintas a las autorizadas y las de medicamentos no comercializados, pero que se haya autorizado su importación.

2. ESTUDIOS POSTAUTORIZACIÓN

Otra fuente muy importante de información de farmacovigilancia son los estudios post-autorización. Su único y legítimo objetivo es completar la información obtenida durante el desarrollo clínico de los medicamentos. Su legislación asegura que no se cometan los excesos ocurridos en el pasado cuando muchos estudios post-autorización tenían el ilegítimo objetivo de promocionar la prescripción de medicamentos.

Los requisitos exigidos para la autorización de su realización variarán en función de su carácter observacional o clínico.^{5,19}

Su número va in crescendo.²⁰ La realización de estudios post-autorización puede ser una condición exigida al titular de la autorización del medicamento en el momento de la autorización del medicamento. También pueden ser exigidos para aclarar cuestiones de seguridad o porque forme parte del plan de gestión de riesgos. Existen también otros estudios post-autorización promovidos por la Administración Sanitaria o financiados con fondos públicos.

3. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS CON BASES DE DATOS INFORMATIZADAS

La limitación en los recursos hace que las bases de datos informatizadas de pacientes tomen importancia en la realización de estudios epidemiológicos para el estudio de señales de

farmacovigilancia. Son bases de datos que incluyen datos de los pacientes, sus prescripciones y eventos. La inclusión de datos se hace por parte de médicos en las consultas de atención primaria. Una de las bases de datos más completa es la CPRD (Clinical Practice Research Datalink) aunque existen otras europeas (BIFAP: Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria) y americanas (Saskatchewan Health Services Databases y Kaiser Permanente-Division of Maintened Data Sources).

4. PLANES DE RIESGO EN FARMACOVIGILANCIA

Otro paso en un planteamiento más dinámico de la vigilancia post-comercialización de los medicamentos es la introducción de planes de gestión de riesgos²¹. Sus objetivos son identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos, incluida la evaluación de su eficacia.

La presentación de un Plan de Gestión de Riesgos por parte del laboratorio solicitante de la autorización de comercialización es un requisito imprescindible para todas las nuevas sustancias activas, los cambios significativos en los productos establecidos (por ejemplo, nueva forma o vía de administración), cuando los medicamentos se destinan a nuevas poblaciones, nuevas indicaciones, o cuando se identifica un peligro inesperado.

LA NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE RAM

La notificación espontánea de sospechas de RAM por parte de los profesionales sanitarios, su evaluación y posterior incorporación a bases de datos constituye uno de los mejores métodos para la generación de señales de RAM inesperadas y poco comunes.^{22,23} Existen países donde otro tipo de profesionales del tipo de abogados o compañías aseguradoras pueden colaborar en la notificación de sospechas de RAM. Asimismo se observa una tendencia creciente en los últimos años en países de nuestro entorno que consiste en la notificación de sospechas de RAM por parte de los pacientes.

El profesional sanitario ante una sospecha de RAM la comunicará con la máxima prontitud posible. Para tal fin, están a disposición de los profesionales sanitarios los formularios de recogida de sospechas de RAM, más conocidos como tarjetas amarillas. Las tarjetas amarillas se distribuyen con frecuencia desde los Centros de Farmacovigilancia a todos los hospitales, centros de atención primaria, etc. Son de franqueo en destino y en el destinatario ya viene impresa la dirección del Centro Autónomo del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano correspondiente pues las RAM ocurridas en un territorio serán enviadas y evaluadas en el Centro del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano correspondiente a ese territorio.

La notificación de RAMs tanto por profesionales sanitarios como pacientes también se puede realizar mediante un formulario electrónico disponible en el enlace: <https://www.notificaram.es/>.

Existe una segunda vía igualmente válida para que los profesionales sanitarios notifiquen las sospechas de RAM que sería comunicándolo al laboratorio farmacéutico titular de la autorización del medicamento.

Si bien es cierto que todas las sospechas de RAM se han de notificar con la máxima celeridad posible, no hay que olvidar que los recursos son limitados. De esta forma, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se recomienda priorizar y notificar aquellas¹⁸:

- Producidas con medicamentos nuevos. Se consideran nuevos aquellos que comercializados en los últimos 5 años. Éstos vienen identificados por un triángulo amarillo^{5,24}
- Las RAM graves, entendiéndose como tales las que provoquen la muerte, amenacen la vida del paciente, provoquen su hospitalización o la prolonguen, ocasionen incapacidad laboral o escolar, induzcan defectos congénitos, o sean consideradas importantes por el notificador.

Se solicita también la notificación de RAM por interacciones de medicamento con otros medicamentos o con alcohol, alimentos y tabaco. También las que se originan por errores de medicación.

EL PROBLEMA DE LA INFRANOTIFICACIÓN.

Actualmente el continuo establecimiento de la relación beneficio-riesgo de un medicamento se apoya en gran medida de la observación y posterior comunicación de los efectos de los medicamentos en la práctica clínica real a través de la notificación de sospechas de RAM.^{25,26,27} Sin embargo, la infranotificación es su gran limitación: se estima que sólo se notifica el 6% de todas las RAM²⁸. Esta elevada infranotificación, por un lado, impide cuantificar el riesgo, y por otro, hace que las señales de alerta se demoren en exceso, con la consiguiente repercusión para la salud pública.

Inman propuso en 1976 un modelo teórico denominado “los Siete Pecados capitales”^{29,30,31} para explicar los motivos de la infranotificación en médicos. La identificación de estos conocimientos y actitudes asociados a la infranotificación permitiría desarrollar estrategias educativas directamente dirigidas a cambiar estas actitudes, y estimular así la notificación de sospechas de RAM. Sin embargo, los estudios que han tratado de identificar los factores (características personales y profesionales, y conocimientos y actitudes) asociados a la notificación de RAM, presentan una metodología muy dispar y resultados inconsistentes.

Los profesionales sanitarios involucrados en la notificación espontánea de RAMs son variados. En algunas regiones del mundo, incluso se permite la notificación por parte de los propios pacientes. Los

médicos continúan siendo el pilar fundamental en la notificación espontánea de RAMs y por tanto son el principal objetivo para las intervenciones educativas en farmacovigilancia.

En general, las intervenciones educativas en farmacovigilancia tienen un impacto positivo tanto en la notificación de RAMs como en la relevancia de aquellas sospechas de RAM notificadas.

REFERENCIAS

- 1 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 15; 279: 1200-1205.
- 2 Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJM, Aronson JK & Grahame-Smith DG. Adverse drug reaction in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 423-429.
- 3 Ibanez L, Laporte JR, Carne X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991; 6: 450-459.
- 4 Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997; 277: 307-311.
- 5 Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado número 179, de 27 de julio de 2013.
- 6 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004; 329: 15-19.
- 7 Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301-306.
- 8 [No authors listed] Ús de fàrmacs en la gent gran. Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social. 2001;13:39-44.
- 9 Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;52(1):77-83.
- 10 Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):623-50.
- 11 Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155(18):1949-56.
- 12 Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost of illness model. *J Am Pharm Assoc* 2001;141:192-9
- 13 Eaton L. Adverse reactions to drugs increase. *BMJ* 2002;324(7328):8
- 14 WHO Programme for International Drug Monitoring.
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/
- 15 http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_OrgCompFarVig.pdf
- 16 Hauben M, Madigan D, Gerrits CM et al. The role of data mining in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2005;4:929-948.
- 17 Bate A, Lindquist M, Edwards IR et al. (2002) A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25:393-7
- 18 <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>

-
- 19 Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado número 33 de 7 de febrero
 - 20 Memoria de actividad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2013. <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2013.pdf>
 - 21 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V: Risk management systems http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf
 - 22 Lexchin J. Is there a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? *CMAJ* 2006; 174: 191-192.
 - 23 Wysowsky DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1363-1369.
 - 24 http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2012/docs/NI-MUH_06-2012.pdf
 - 25 Edwards I, Olsson S. Who-Global Monitoring. In: Mann RD, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002:169-182
 - 26 Waller P, Bahri P. Regulatory pharmacovigilance in the EU.: In: Mann RD, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance*. Chichester: John Wiley & Sons; 2002:183-194
 - 27 Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med* 2003; 285: 437-443.
 - 28 Hazell L, Shaki S.A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2006; 29: 385-396.
 - 29 Inman WHW. Assessment drug safety problems. In: Gent M, Shigematsu I, eds. *Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses*. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press 1976:17-24
 - 30 Inman WHW, Weber JCT. The United Kingdom. In: Inman WHW, editor. *Monitoring for drug safety*. 2nd ed. Lancaster: MTP Press Ltd, 1986:13-47.
 - 31 Inman WHW. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:433-5

II.OBJETIVOS

En esta tesis se plantea como objetivo principal aumentar la cantidad y relevancia de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los profesionales médicos en Galicia a través de una intervención educativa en farmacovigilancia.

La consecución del objetivo principal de esta tesis doctoral pasa por el cumplimiento de los siguientes objetivos parciales.

1. Realizar una revisión sistemática para identificar tanto las características personales y profesionales como las actitudes y conocimientos asociadas a la notificación de reacciones adversas a medicamentos.
2. Realizar una revisión sistemática para identificar las estrategias que se han desarrollado para aumentar la notificación de reacciones adversas a medicamentos y evaluar el efecto que han alcanzado.
3. Evaluar el efecto y duración del efecto de una intervención educativa en farmacovigilancia para aumentar la cantidad y relevancia de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los profesionales médicos.

III. CAPÍTULO 1

DETERMINANTS OF UNDERREPORTING OF ADVERSE DRUG REACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Publicado en: Drug Safety, año 2009, volumen 32 (1), páginas 19-31.

RESUMEN

En la evaluación de la seguridad de los medicamentos, los sistemas voluntarios de notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAMs) son fundamentales. La infranotificación es la principal limitación de estos sistemas. Esta revisión bibliográfica trata de evaluar las influencias de las características personales y profesionales así como identificar los conocimientos y actitudes relacionados con la notificación de RAMs.

Se realizó una revisión sistemática utilizando las bases de datos MEDLINE y EMBASE. Se incluyeron artículos publicados en inglés, francés y español, en los que participaban profesionales sanitarios. En cada caso se extrajeron los siguientes datos: población de estudio, lugar de trabajo, tipo de estudio, tamaño de muestra, tipo de cuestionario, tipo de escala para medir el conocimiento, participación,

factores personales y profesionales, y conocimientos y actitudes (basados en los “siete pecados capitales” de Inman) asociados con la notificación.

Mediante una búsqueda informática, se identificaron un total de 657 artículos en MEDLINE y 973 en EMBASE. En total, la revisión incorporó 45 estudios que cumplían los criterios de inclusión. La especialidad médica es la característica profesional que más se asocia a la infranotificación (en el 76% de los estudios en médicos). Otros factores asociados con la infranotificación son la ignorancia (solamente se deben notificar las RAMs graves) en el 95% de los estudios; difidencia (miedo a hacer el ridículo por notificar sospechas de RAMs) en un 72%; letargo (una amalgama de pereza, falta de interés o tiempo para encontrar una tarjeta amarilla, y otras excusas) en un 77%; indiferencia (un único caso detectado por un doctor no puede contribuir al conocimiento médico) e inseguridad (es casi imposible determinar si un medicamento es responsable de una RAM concreta) en el 67%; y complacencia (en el mercado solamente existen medicamentos seguros) en el 47% de los estudios.

Mientras que los factores personales y profesionales muestran una débil influencia, los conocimientos y actitudes de los profesionales sanitarios aparecen fuertemente relacionados con la notificación de RAMs en una elevada proporción de estudios. Este resultado podría tener importantes implicaciones en términos de salud pública puesto que el conocimiento y las actitudes son considerados como factores potencialmente modificables.

<http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200932010-00002>

IV. CAPÍTULO 2

STRATEGIES TO IMPROVE ADVERSE DRUG REACTION REPORTING: A CRITICAL AND SYSTEMATIC REVIEW

Publicado en: Drug Safety, año 2013, volumen 36 (5), páginas 317-28.

RESUMEN

Antecedentes: La infranotificación es la principal limitación de los sistemas de notificación de reacciones adversas de medicamentos (RAMs). Existen numerosos estudios que evalúan la efectividad de diferentes intervenciones diseñadas para disminuir la infranotificación.

Objetivo: Realizar una revisión crítica de los estudios publicados para evaluar la efectividad de diferentes estrategias diseñadas para aumentar la notificación de RAMs.

Fuentes de datos: selección, mediante una búsqueda informática en las bases de datos MEDLINE-PubMED y EMBASE, de los artículos científicos publicados hasta el 7 de diciembre de 2010.

Selección de artículos: Se incluyeron estudios publicados en inglés, francés y español que analizaban una intervención diseñada para aumentar la notificación de RAMs y cuantificaban el resultado obtenido con dicha intervención en términos de número de notificaciones.

Extracción de datos: Dos de los autores revisaron independientemente los resúmenes de los artículos científicos inicialmente seleccionados a través de la búsqueda informática. Estos estudios fueron revisados concienzudamente para determinar si cumplían los criterios establecidos de inclusión y exclusión. A continuación, los revisores extrajeron los datos, también de forma independiente, y los tabularon. En caso de conflicto entre los dos revisores intervenía un tercer autor. Para cada estudio seleccionado se analizó: el diseño, el tipo de intervención, el periodo de evaluación y los resultados de la intervención.

Resultados: Se encontraron 4221 artículos que cumplían los criterios de búsqueda de los cuales se seleccionaron 43 con los criterios de inclusión establecidos. Todas las intervenciones evaluadas, excepto una, fueron declaradas efectivas. La mayoría de estudios presentan limitaciones metodológicas y formales las cuales disminuyen su grado de evidencia. Las intervenciones múltiples parecen tener mayor impacto que las sencillas. Las intervenciones que fueron diseñadas tomando como base las actitudes y creencias erróneas de la notificación de RAMs son pocas.

Conclusiones: En general, se observa que es necesario realizar estudios con un diseño de mayor calidad para así aumentar la evidencia de la efectividad de las intervenciones para aumentar la notificación de RAMs por los profesionales sanitarios. Es probable que el aumento en la notificación de RAMs sea mayor tras la realización de intervenciones múltiples.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-013-0058-2>

V. CAPÍTULO 3

EFFECT OF AN EDUCATIONAL INTERVENTION TO IMPROVE ADVERSE DRUG REACTION REPORTING IN PHYSICIANS: A CLUSTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.

Publicado en: Drug Safety, año 2015, volumen 38(2), páginas 189-96.

RESUMEN

Antecedentes: El programa de notificación de reacciones adversas de medicamentos (RAMs) basado en el uso de tarjetas amarillas continúa siendo uno de los principales métodos utilizados para la generación de señales en farmacovigilancia. Sin embargo, la infranotificación es una de las desventajas de este sistema puesto que retrasa la aparición de señales de alerta lo cual afecta negativamente a la salud pública. Las intervenciones educativas en farmacovigilancia pueden tener un impacto positivo en la notificación espontánea de RAMs.

Objetivos: Evaluar la duración del efecto y efectividad de una intervención educativa en farmacovigilancia diseñada para aumentar la notificación de RAMs en el contexto de un sistema de farmacovigilancia robusto.

Métodos: Se realizó un ensayo aleatorizado controlado por conglomerados en donde se incluyeron a todos los médicos con actividad clínica del sistema gallego de salud (7498). Así, 2120 fueron asignados al grupo de intervención el cual estaba formado por 3 conglomerados espaciales (6 hospitales y 138 centros de salud). El grupo control estaba formado por 3614 médicos distribuidos en 4 conglomerados espaciales (7 hospitales y 267 centros de salud). La intervención educativa se desarrolló entre noviembre de 2007 y diciembre de 2008 y consistió en dos estrategias: una activa (sesiones grupales) y una pasiva (distribución de material educativo, tarjeta amarilla). El periodo de seguimiento fue de 8 meses.

Resultados: La participación en la intervención educativa fue 53.7% en hospital y 60.5% en atención primaria. La notificación de RAMs en el grupo intervención aumentó un 65.4% (IC 95%: 8.2 – 153.4) durante el seguimiento. La tasa de notificación de RAMs por 1000 médicos.año en el grupo intervención pasó del 28.1 al 39.6% durante el periodo de seguimiento (fue 51.7 y 27.4% en el primer y segundo cuatrimestre del periodo de seguimiento respectivamente). En el grupo intervención, el RR ajustado a valores basales fue 2.31 (IC 95%: 1.46-3.68) y 1.04 (IC 95%: 0.61 – 1.77) en el primer y segundo cuatrimestre del periodo de seguimiento respectivamente. Se observó un incremento de la notificación de RAMs no esperadas (RR: 2.06; IC 95%: 1.19-3.55).

Conclusiones: Una intervención educativa en farmacovigilancia de efectividad ya demostrada, puede ser aplicada con éxito en otra área geográfica. Una tasa de notificación basal elevada puede afectar a los resultados de la intervención educativa haciendo que el efecto alcanzado sea moderado.

Aspectos clave: El efecto de una intervención educativa diseñada para incrementar la notificación de RAMs puede depender de la tasa de notificación basal existente en el área geográfica donde se desarrolla. El diseño aleatorizado controlado por conglomerados es el más apropiado para minimizar las potenciales fuentes de sesgos.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-014-0256-6>

VI. DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados de la primera revisión sistemática realizada, es decir, aquella para identificar los conocimientos y actitudes relacionados con la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAMs), indican que la infranotificación de RAMs está asociada a las actitudes que poseen los profesionales sanitarios implicados en el proceso y al propio sistema de notificación espontánea. El modelo propuesto por Inman conocido como de “los siete pecados capitales” parece ajustarse adecuadamente a aquellos factores que influyen en la infranotificación.

Entre las características personales y profesionales, únicamente el entrenamiento y la especialidad médica parecen estar asociadas con la notificación. Este hecho podría ser debido a que al mejorar el entrenamiento, mejoran las actitudes y conocimiento de los profesionales sanitarios implicados en la notificación espontánea de RAMs, tal y como sugirió Inman al promulgar sus “siete pecados capitales”.

A la vista de los resultados de esta revisión, los tres pecados propuestos por Inman relacionados con la actividad profesional (incentivos económicos, miedo y ambición para publicar) parece que no son la causa principal de la infranotificación. Al contrario, los pecados propuestos por Inman ligados al conocimiento y actitudes muestran una asociación con la infranotificación en una alta proporción de los estudios seleccionados. De esta forma, la falta de conocimiento sobre el funcionamiento de

sistema de notificación espontánea de RAM (ignorancia) está presente en más del 90% de los estudios de mayor grado de evidencia incluidos en la revisión.

Las creencias de que se conocen todas las RAMs de un medicamento comercializado y aquella de que en el mercado sólo están disponibles medicamentos seguros (complacencia) aparece asociada con la infranotificación en dos tercios de los estudios con mayor grado de evidencia. Esta convicción sirve como indicador del pobre entrenamiento que reciben los profesionales sanitarios en epidemiología y farmacología. Una de las ventajas de la complacencia es que es una actitud fácilmente modificable a través de una intervención educativa.

La segunda revisión sistemática, aquella donde se analizan las diferentes estrategias para incrementar la notificación de RAMs nos indica que las intervenciones diseñadas han resultado efectivas. Parecen tener mayor probabilidad de éxito las intervenciones múltiples frente a aquellas con un único componente. En pocas ocasiones las intervenciones se diseñan a partir de las actitudes incorrectas o creencias erróneas sobre RAMs de los profesionales sanitarios a las que van dirigidas. Además, las intervenciones publicadas presentan importantes limitaciones en su diseño lo que limita su grado de evidencia científica.

El mayor grado de evidencia se consigue con un diseño controlado aleatorizado y que incluya medidas pre y post intervención así como el control de contaminación cruzada entre los grupos de intervención. El grupo control sirve para eliminar, o minimizar, la influencia de factores externos pues éstos afectarían tanto al grupo control como al de intervención. Las medidas pre-post intervención permiten ajustar las características basales de ambos grupos cuando éstos no son equivalentes. Desde un punto de vista estadístico, además, este tipo de diseño proporciona un mayor poder estadístico consecuencia de aplicar técnicas de medida repetidas y requiere la aplicación de modelos lineales de datos longitudinales.

En general, las intervenciones para incrementar la notificación espontánea de RAMs son efectivas y la magnitud del efecto observado es alto, mayor de 5 veces en el 46.7% de los estudios seleccionados. El impacto observado en los estudios más antiguos es mayor. Este hecho posiblemente esté relacionado con una tasa de notificación más baja, un peor diseño del estudio o del análisis de resultados.

Se observa que las intervenciones en farmacovigilancia no sólo aumentan la notificación total de RAMs sino que mejoran la relevancia de las RAM notificadas, es decir, aquellas graves, inesperadas, que presentan elevado grado de causalidad y las que implican a medicamentos de reciente incorporación al mercado.

Muchos estudios establecen que, en términos de mejorar la práctica profesional, las intervenciones múltiples son más efectivas que las sencillas. Se dan más sinergias entre los efectos de varias intervenciones desarrolladas simultáneamente.

A pesar de que la duración del efecto es un factor muy importante para evaluar el éxito de una intervención, pocos estudios lo analizan. El efecto es limitado en el tiempo, siendo de 3 años el efecto más duradero reportado.

A la hora de evaluar el efecto de una intervención diseñada para mejorar algún aspecto de la práctica clínica, incrementos superiores al 20% se consideran moderadamente importantes (Thomson O'Brien MA et al., 2001). Los resultados de nuestro estudio aleatorizado por conglomerados indican que la intervención educativa aumentó la notificación de RAMs en un 65.4% en los 8 meses siguientes a la intervención. El máximo efecto se alcanzó en los primeros 4 meses tras la intervención y disminuyó en los siguientes 4 meses, donde el efecto no fue estadísticamente significativo.

El efecto alcanzado por nuestra intervención educativa fue similar a aquellos efectos de otras intervenciones realizadas en médicos y cuya evaluación se hizo con un diseño controlado. (Bracchi RC et al., 2005; Clarkson A et al., 2001; Welsh CH et al., 1996) Sin embargo, el efecto es mucho menor al logrado por una intervención educativa muy similar que se llevó a cabo en el norte de Portugal (RR 1.65 y 10.23 respectivamente). (Figueiras A et al., 2006) La diferente tasa basal de notificación en ambas poblaciones podría haber influido en la magnitud del efecto (36 y 350 notificaciones por millón de habitantes respectivamente).

La duración del efecto de nuestra intervención en la calidad de la notificación de RAMs fue de 4 meses. Se considera una duración corta si lo comparamos con otras intervenciones educativas en farmacovigilancia.

VII. CONCLUSIONES

Referentes a la revisión de factores que influyen en la notificación

1. La infranotificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos parece estar asociada con actitudes específicas de los profesionales sanitarios y características propias del sistema de notificación.
2. Los factores personales y profesionales parecen tener influencia en la notificación de reacciones adversas de medicamentos en una proporción pequeña de los estudios.

Referentes a la revisión de intervenciones para aumentar la notificación

3. Las intervenciones diseñadas para incrementar la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son efectivas, siendo más probable que una intervención múltiple tenga mayor impacto que una sencilla.
4. En pocos casos, las intervenciones se diseñan partiendo de aquellas actitudes y creencias erróneas asociadas a la notificación de reacciones adversas a medicamentos.
5. La mayoría de los estudios evaluados presentan importantes limitaciones en su diseño. Esta falta de robustez en el diseño limita su grado de evidencia.

Referentes a la intervención educativa

6. La intervención educativa para mejorar la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos por parte de los profesionales médicos en Galicia, evaluada en términos de cantidad y calidad de dicha notificación, ha resultado efectiva.

IMPLICACIONES:

1. El hecho de que los conocimientos y actitudes de los profesionales sanitarios guarden relación con la notificación espontánea de reacciones adversas podría tener importantes implicaciones a la hora de revertir la infranotificación de reacciones adversas a medicamentos, ya que estos factores son potencialmente modificables, por ejemplo, a través de intervenciones educativas.
2. Como punto de partida en la evaluación de la aplicabilidad de una intervención en farmacovigilancia en otra localización, es de gran importancia que los estudios que miden el efecto de la intervención para incrementar la notificación de reacciones adversas a medicamentos describan detalladamente los métodos, escenario, intervención realizada así como el sistema sanitario donde se ha llevado a cabo.
3. Intervenciones educativas en farmacovigilancia que fueron llevadas a cabo previamente con resultados positivos pueden ser utilizadas con éxito en otras áreas geográficas. Sin embargo, cuando estas intervenciones se realizan en escenarios con una tasa de notificación elevada, como es el ámbito de nuestro estudio (con médicos motivados y con las actitudes adecuadas para la notificación de reacciones adversas a medicamentos), es posible que el efecto alcanzado sea moderado.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med* 2003; 285: 437-443.
- Anton C, Cox AR, Ferner RE. Improving follow-up rates in spontaneous adverse drug reaction reporting: effectiveness of a targeted letter used by a regional centre in the UK. *Drug Saf* 2009; 32: 1135-1140.
- Aspinall MB, Whittle J, Aspinall SL, Maher RL Jr, Good CB. Improving adverse-drug-reaction reporting in ambulatory care clinics at a Veterans Affairs hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 841-845.
- Aziz Z, Siang TC, Badarudin NS. Reporting of adverse drug reactions: predictors of under-reporting in Malaysia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 16: 223-228.
- Backstrom M, Mjörndal T, Dahlqvist R, Nordkvist-Olsson T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56: 729-732.
- Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 647-650.

- Bäckström M, Mjörndal T. A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions--a way of dealing with an old problem? *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 381-385.
- Bahri P, Arlett P. Regulatory Pharmacovigilance in the European Union. In: Andrews EB, Moore N, editors. *Mann's Pharmacovigilance*. John Wiley and Sons, Ltd; 2014: 173.
- Baker R, Camosso-Stefinovic J, Gillies C, Shaw EJ, Cheater F, Flottorp S, Robertson N. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD005470. DOI: 10.1002/14651858.CD005470.pub2
- Ball D, Tisócki T. Adverse drug reaction reporting by general medical practitioners and retail pharmacists in Harare--a pilot study. *Cent Afr J Med* 1998; 44:190-195.
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR , Orre R. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25:393–397.
- Bateman DN, Sanders GL, Rawlins MD. Attitudes to adverse drug reaction reporting in the Northern Region. *Br J Clin Pharmacol*. 1992; 34: 421-426.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997; 277: 307-311.
- Bawazir SA. Attitude of community pharmacists in Saudi Arabia towards adverse drug reaction reporting, *Saudi Pharm J*. 2006; 14: 75-83.
- Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD, Wood SM. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39: 223-226.
- Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 52: 423-427.
- Bhatia A., Kapoor U., Tayal G. A survey of issues regarding ADR and ADR reporting amongst doctors in Delhi. *Int. J. Risk Saf. Med*. 2005; 17: 39-46.
- Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, Roberto G, Vaccheri A, Motola D. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(2):237-244.

- Boaz A, Baeza J, Fraser A. European Implementation Score Collaborative Group. Effective implementation of research into practice: an overview of systematic reviews of the health literature. *BMC Research Notes* 2011; 4: 212.
- Bracchi RC, Houghton J, Woods FJ, Thomas S, Smail SA, Routledge PA. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 221-223.
- Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*. 2nd edition ed. Edimburgh: Willey; 2006.
- Cantú TG, Tyler LS. Development of a hospital-based adverse drug reaction reporting program. *Hosp Formul* 1988; 23: 658-661.
- Castel JM, Figueiras A, Pedros C, Laporte JR, Capella D. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf* 2003; 26:1049-1055.
- Cereza G, Agustí A, Pedrós C, Vallano A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 937-945.
- Chatas CA, Vinson BE. Program for improving adverse drug reaction reporting. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 155-157.
- Chatterjee S, Lyle N, Ghosh S. A survey of the knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting by clinicians in eastern India. *Drug Saf*. 2006; 29: 641-642.
- Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P, Arlett P. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Arch Dis Child* 2001; 84: 337-339.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301-306.
- Colodny L., Spillane J. Toward increased reporting of adverse drug reactions. *Hospital Pharmacy*. 1999;34 (10) :1179-1185.
- Committee on safety of medicines: annual report for 2004 [on line]. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-cb/documents/committeedocument/con2015695.pdf>. (Accessed October 19, 2011).
- Consellería de Sanidade. Sistema Sanitario de Galicia. Memoria 2006. Santiago de Compostela (Spain): Xunta de Galicia, 2008. [accessed 26 June 2014]. Available in: www.sergas.es.

- Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacol Res.* 1997; 35: 85-88.
- Cosentino M, Leoni O, Oria C, Michielotto D, Massimo E, Lecchini S, Frigo G. Hospital-based survey of doctors' attitudes to adverse drug reactions and perception of drug-related risk for adverse reaction occurrence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999; 8: S27-35.
- Costantino D., Maione M., Piro B. Survey of spontaneous reporting in Calabria: Physician's attitude. *G. Ital. Farm. Clin.* 2001; 15: 291-295.
- Damiani DR, Swanson DP. Pharmacist-managed monitoring of adverse reactions to contrast media. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51:358-363.
- Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Off J Eur Union.* 2010; L348:74-99.
- Eaton L. Adverse reactions to drugs increase. *BMJ* 2002;324(7328):8
- Edwards I, Olsson S. Who-Global Monitoring. In: Mann RD, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance.* Chichester: John Wiley & Sons, 002:169-182
- Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 623-627.
- Ernst FR, Grizzle AJ. Drug -related morbidity and mortality: updating the cost of illness model. *J AmPharm Assoc* 2001;141:192-199
- Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee. *BMJ* 1990; 300:22-23.
- Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296:1086-1093.
- Figueiras A, Sastre I, Gestal-Otero JJ. Effectiveness of educational interventions on the improvement of drug prescription in primary care: a critical literature review. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2001; 7: 223-241.
- Figueiras A, Tato F, Fontainas J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians' attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care.* 1999; 37: 809-814.
- Figueiras A, Tato F, Fontainas J, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *J Eval Clin Pract.* 2001; 7: 347-354.

- Fincham J. A statewide program to stimulate reporting of adverse drug reactions. *Journal of pharmacy practice* 1989; 2: 239-244.
- Fincham JE. Hospital and nursing home pharmacists' attitudes toward adverse drug reaction reporting. *J Soc Admin Pharm.* 1990; 7: 117-122.
- Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, Davis D, Odgaard-Jensen J, Oxman AD. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003030. DOI: 10.1002/14651858.CD003030.pub2.
- Gardner P, Watson LJ. Adverse drug reactions: a pharmacist-based monitoring system. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 802-807.
- Generali JA, Danish MA, Rosenbaum SE. Knowledge of and attitudes about adverse drug reaction reporting among Rhode Island pharmacists. *Ann Pharmacother.* 1995; 29: 365-359.
- Gerritsen R, Faddegon H, Dijkers F, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners: a retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods. *Drug Safety.* 2011;34(9):755-762
- Gilroy GW, Scollins MJ, Gay CA, Harry DJ, Giannuzzi DF. Pharmacy-coordinated program that encourages physician reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1327-1333.
- Goldstein LH, Berlin M, Saliba W, Elias M, Berkovitch M. Founding an adverse drug reaction (ADR) network: a method for improving doctors spontaneous ADR reporting in a general hospital. *Journal of clinical pharmacology.* 2013;53(11):1220-1225.
- Gony M, Badie K, Sommet A, Jacquot J, Baudrin D, Gauthier P, Montastruc JL, Bagheri H. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals: results of the French Pharmacovigilance in Midi-Pyrenees region (PharmacoMIP) network 2-year pilot study. *Drug Saf.* 2010;33(5):409-416.
- Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf.* 2013;36(5):317-328.
- Gram LF. Attitude and considerations of Danish physicians towards reporting of adverse drug reactions--a questionnaire study under European direction. *Ugeskr Laeger.* 1995; 157: 1692-1694.
- Granås AG, Buajordet M, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Horn AM. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 16: 429-434.

- Green CF, Mottram DR, Brown AM, Rowe PH. Attitudes of hospital pharmacists to adverse drug reactions and the 'yellow card' scheme: A qualitative study. *Int. J. Pharm. Pract.* 1999; 7: 247-255.
- Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 81-86.
- Griffin JP. Is better feedback a major stimulus to spontaneous adverse reaction monitoring?. *Lancet* 1984; 2: 1098.
- Gross R, Strom BL. Toward improved adverse event/suspected adverse drug reaction reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 89-91.
- Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module V: Risk management systems http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf
- Hasford J, Goettler M, Munter KH, Muller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55: 945-950.
- Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2005;4:929-948.
- Hazell L, Shaki S.A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2006; 29: 385-396.
- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2006; 29: 331-340.
- Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2005; 28: 825-833.
- Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *J Eval Clin Pract* 2004; 10:483-489.
- Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf.* 2008;31(4):335-344.
- Herdeiro MT, Ribeiro-Vaz I, Ferreira M, Polonia J, Falcao A, Figueiras A. Workshop- and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting: a cluster-randomized trial in Portugal. *Drug Saf.* 2012;35(8):655-665.

- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7211):670-674.
- Houghton J., Woods F., Davis S., Coulson R., Routledge P.A. Community pharmacist reporting of suspected ADRs: (2) Attitudes of community pharmacists and general practitioners in Wales. *Pharm J*. 1999; 263: 788-791
- http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2012/docs/NI-MUH_06-2012.pdf
- http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_OrgCompFarVig.pdf
- <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>
- Ibanez L, Laporte JR, Carne X. Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Saf* 1991; 6: 450-459.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;52(1):77-83.
- Inman WHW, Weber JCT. The United Kingdom. In: Inman WHW, ed. *Monitoring for Drug Safety*, 2nd Edition. Lancaster. United Kingdom: MTP pres Lth; 1986: 13-47.
- Inman WHW. Assessment of drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, eds. *Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses*. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press; 1976. p. 17-24.
- Inman WHW. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:433-435.
- Inman WHW, Weber JCT. The United Kingdom. In: Inman WHW, editor. *Monitoring for drug safety*. 2nd ed. Lancaster:MTP Press Ltd, 1986:13-47.
- Jacinto MS, Kleinmann K. Hospital pharmacy program for reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 444-445.
- Johansson ML, Brunlöf G, Edward C, Wallerstedt SM. Effects of e-mails containing ADR information and a current case report on ADR reporting rate and quality of reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 511-514.
- Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155(18):1949-1956.

- Kabanywanyi AM, Mulure N, Migoha C, Malila A, Lengeler C, Schlienger R, Genton B. Experience of safety monitoring in the context of a prospective observational study of artemetherlumefantrine in rural Tanzania: lessons learned for pharmacovigilance reporting. *Malaria Journal* 2010, 9: 205.
- Kelly M., Kaye K.I., Davis S.R., Shenfield G.M. Factors Influencing Adverse Drug Reaction Reporting in New South Wales Teaching Hospitals. *J. Pharm. Res.* 2004; 34: 32-35.
- Khoza S, Madungwe I, Nyambayo P, Mthethwa J, Chikuni O. Adverse drug reactions reporting at a referral hospital in Zimbabwe. *Cent Afr J Med.* 2004; 50: 104-107.
- Kilarski DJ, Xiegler B, Coarse J, Buchanan C. Adverse drug reaction reporting system: developing a well-monitored program *Hosp Formul* 1986; 21: 949-952.
- Kimelblatt BJ, Young SH, Heywood PM, Mandala AR, Gendelman S, Mehl B. Improved reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 1086-1089.
- Kurz X., Van Ermen A., Roisin T., Belton K.J. Knowledge and practice of adverse drug reaction reporting by Belgian physicians. *Arch. Public Health* 1996; 54: 29-41.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998 15; 279: 1200-1205.
- Lee KK, Chan TY, Raymond K, Critchley JA. Pharmacists' attitudes toward adverse drug reaction reporting in Hong Kong. *Ann Pharmacother.* 1994; 28: 1400-1403.
- Lee SB, Schepers GP, Goldberg KL. Electronic adverse-drug-reaction-reporting program. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1230, 1232-1233.
- Lexchin J. Is there a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? *CMAJ* 2006; 174: 191-192.
- Li Q, Zhang SM, Chen HT, Fang SP, Yu X, Liu D, Shi LY, Zeng FD. Awareness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. *Chin Med J.* 2004; 117: 856-861.
- Lindquist M. The WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal.* 2008;42:409-419.
- Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32: 19-31.
- Mc Bride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 2:1358.

- McCloskey BA. Improving adverse drug reaction reporting in the community setting. *Med Interface* 1996; 9: 85-87.
- McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N, Feely J. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44: 98-100.
- McGettigan P., Feely J. Adverse drug reaction reporting: Opinions and attitudes of medical practitioners in Ireland. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1995;4: 355–358.
- Memoria de actividad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2013. <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2013.pdf>
- Michel DJ, Knodel LC. Program coordinated by a drug information service to improve adverse drug reaction reporting in a hospital. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 2202-2205.
- Milojevic K, Chassagnol I, Brion N, Clero J, Degreze N, Lambert Y. Adverse drug reaction reporting in emergency medicine *Therapie.* 2004; 59: 611-614.
- Milstien J.B., Faich G.A., Hsu J.P., Knapp D.E., Baum C., Dreis M.W. Factors affecting physician reporting of adverse drug reactions. *Drug Inf J.* 1986; 20: 157-164.
- Miwa LJ, Randall RJ. Adverse drug reaction program using pharmacist and nurse monitors. *Hosp Formul* 1986; 21: 1140-3, 1146.
- Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-1991.
- Molokhia M, Tanna S, Bell D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *Clin Epidemiol* 2009; 1: 75-92.
- Nazario M, Feliú JF, Rivera GC. Adverse drug reactions: the San Juan Department of Veterans Affairs Medical Center experience. *Hosp Pharm* 1994; 29: 244-6, 249-250.
- Nita Y., Batty K.T., Plumridge R.J. Adverse drug reaction reporting: Attitudes of Australian hospital pharmacists and doctors. *J. Pharm. Res.* 2005; 35: 9-14.
- O'Connor P, Moriarty JM, Feely J. Adverse drug reactions-incentives to enhance reporting. *Br J clin Pharmac* 1988; 26: 616P.
- Orsini MJ, Orsini PA, Thorn DB, Gallina JN. An ADR surveillance program: increasing quality, number of incidence reports. *Formulary* 1995; 30: 454-461.

- Ortega A, Aguinagalde A, Lacasa C, Aquerreta I, Fernández-Benítez M, Fernández LM. Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1491-1496.
- Pagotto C, Varallo F, Mastroianni P. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. *International journal of technology assessment in health care*. 2013;29(4):410-417.
- Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ: Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7: 8.
- Pedrós C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. *Drug Saf* 2009; 32: 77-83.
- Perkerson KA, Quercia RA, Goldman M, Goddu G, Coleman CI. Can a multidisciplinary initiative to increase adverse drug reaction reporting work? *Conn Med* 2004; 68: 281-284.
- Perlik F, Slanar O, Smid M, Petracek J. Attitude of Czech physicians to adverse drug reaction reporting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58: 367-369.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004; 329: 15-19.
- Poorolajal J, Cheraghi Z, Irani AD, Rezaeian S. Quality of Cohort Studies Reporting Post the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. *Epidemiol Health* 2011; 33: e2011005.
- Pouget-Zago P, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montastruc JL. Attitudinal survey about the drug surveillance system in general practitioners and residents in the south of France. *Therapie* 1995; 50:459-462.
- Prakongsai N., Pongchaidecha M. Using collaborative program between pharmacists and nurses to improve spontaneous adverse drug reaction reporting system in Thailand. *Value in Health*. Conference: ISPOR 4th Asia-Pacific Conference Phuket Thailand. Conference Start: 20100905 Conference End: 20100907. Conference Publication: 2010; 13 (7) :A537.
- Prosser TR, Kamysz PL. Multidisciplinary adverse drug reaction surveillance program. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 1334-1339.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado* número 33 de 7 de febrero

- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado número 179, de 27 de julio de 2013.
- Rehan HS, Vasudev K, Tripathi CD. Adverse drug reaction monitoring: knowledge, attitude and practices of medical students and prescribers. *Natl Med J India*. 2002; 15: 24-26.
- Robins AH, Weir M, Biersteker EM. Attitudes to adverse drug reactions and their reporting among medical practitioners. *S Afr Med J*. 1987; 72: 131-134.
- Rodriguez-Monguior, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):623-650.
- Rogers AS, Israel E, Smith CR, Levine D, McBean AM, Valente C, Faich G. Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 1596-1600.
- Rosebraugh CJ, Tsong Y, Zhou F, Chen M, Mackey AC, Flowers C, Toyer D, Flockhart DA, Honig PK. Improving the quality of adverse drug reaction reporting by 4th-year medical students. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 97-101.
- Rosenbaum S.E., Thacher-Renshaw A., Green M., Waters Jr. W.J. Interventions to increase physician participation in a voluntary reporting system: The Rhode Island adverse drug reaction reporting project. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 1992; 9 (4): 261-275.
- Ryan M, Gora-Harper ML, Caldwell F. Experience with an adverse drug reaction reporting program in a neurology specialty clinic. *Ann Pharmacother* 2002; 36:231-235.
- Saltiel E, Johnson E, Shane R. A team approach to adverse drug reaction surveillance: success at a tertiary care hospital. *Hosp Formul* 1995; 30: 226-8, 231-232.
- Schiff GD. Using a computerized discharge summary data base check box for adverse drug reaction monitoring. *QRB Qual Rev Bull* 1990;16: 149-155.
- Schlienger RG, Luscher TF, Schoenenberger RA, Haefeli WE. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharm World Sci* 1999; 21: 110-115.
- Schlienger RG. Management of adverse drug effects. *Ther Umsch* 2000; 57: 584-590.
- Scott HD, Thacher-Renshaw A, Rosenbaum SE, Waters WJ Jr, Green M, Andrews LG, Faich GA. Physician reporting of adverse drug reactions. Results of the Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project. *JAMA*. 1990; 263: 1785-1788.
- Serrano Cozar G, Esteban Calvo C, Gijon Porta JA, Vaquero Turino I, Vazquez Burgos MI, Ibanez Ruiz C, Frias Iniesta J. Adverse drug reactions and a program of voluntary notification: an opinion survey of primary care physicians. *Aten Primaria*. 1997; 19: 307-312.

- Sevane E, Mariano A, Mehta U, Machai M, Dodoo A, Vilardell D, Patel S, Barnes K, Carné X. Spontaneous adverse drug reaction reporting in rural districts of Mozambique. *Drug Saf* 2008; 31: 867-876.
- Sharkey C.C., Alessandro-Battaglia R., Matuszewski J., Peker S., Lovly R.M. A seven-step approach to improving ADR-reporting rates at a Department of Veterans Affairs Medical Center. *P and T*. 1999; 24 (7): 327-331-337.
- Sivaram CA, Johnson S, Tirmizi SN, Robertson V, Garcia D, Sorrells E. Morning report: a forum for reporting adverse drug reactions. *Jt Comm J Qual Improv* 1996; 22: 259-263.
- Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJM, Aronson JK & Grahame-Smith DG. Adverse drug reaction in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 423-429.
- Smith Rogers A. Strategies to promote physician reporting of adverse drug events based on the experience of an FDA-sponsored project in Maryland. *Journal of Clinical Research and Drug Development*. 1989; 3 (1): 29-37.
- StataCorp. Stata statistical software: release 13.1. College Station: StataCorp LP; 2013.
- Sullivan KM, Spooner LM. Adverse-drug-reaction reporting by pharmacy students in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1177-1179.
- Sweis D, Wong IC. A survey on factors that could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain. *Drug Saf*. 2000; 23: 165-172.
- Szymusiak-Mutnick BA, Ross MB. Increased adverse drug reaction reporting through wall-mounted ADR reporting cards. *Formulary* 1995; 30: 471-473.
- Tabali M, Jeschke E, Bockelbrink A, Witt CM, Willich SN, Ostermann T, Matthes H. Educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions (ADRs) in a primary care setting in complementary and alternative medicine. *BMC Public Health* 2009; 9: 274.
- The Uppala monitoring Centre: Reporting trends. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=108476&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7558>
Accessed 1st February 2013.
- Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Oxman AD, Wolf F, Davis DA, Herrin J. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD003030. doi:10.1002/14651858.CD003030

- Tubert-Bitter P, Haramburu F, Begaud B, Chaslerie A, Abraham E, Hagry C. Spontaneous reporting of adverse drug reactions: who reports and what? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998; 7: 323-329.
- Valente SM. Improving Professional Practice Through Certification. *Journal for Nurses in Staff Development* 2010; 26: 215-219.
- Vallano A, Cereza G, Pedros C, Agusti A, Danes I, Aguilera C, Arnau JM. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60: 653-658.
- van Bokhoven, Kok G, van der Weijden T. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 215-220.
- van Grootheest AC, Mes K, de Jong-van den Berg LTW. Attitudes of community pharmacists in the Netherlands towards adverse drug reaction reporting. *Int. J. Pharm. Pract.* 2002; 10: 267-272
- van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Jul;13(7):457-464.
- van Hunsel F, Harmark L, Pal S, Olsson S, van Grootheest K. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey. *Drug Saf.* 2012;35(1):45-60.
- van Riemsdijk MM, Herings RMC., Rawlins MD, Stricker BHC. Reasons for (not) reporting adverse reactions to drugs to The Netherlands centre for monitoring of adverse reactions to drugs. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 1995; 139: 2306-2308.
- Vaz I, Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J Strategies for increasing spontaneous adverse drug reaction reporting rates among portuguese health professionals. *Drug Safety. Conference: 9th ISoP Annual Meeting From Pharmacovigilance to Risk Management™ Reims France. Conference Start: 20091006 Conference End: 20091009. Conference Publication.* 2009; 32 (10) :878-879
- Vorce-West TE, Barstow L, Butcher B. System for voluntary reporting of adverse drug reactions in a university hospital. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 2300-2303.
- Walker S.R., Lumley C.E. The attitudes of general practitioners to monitoring and reporting adverse drug reactions. *Pharm. Med.* 1986; 1: 195–203.
- Wallace SM, Suveges LG, Gesy KF. Adverse Drug Reaction Reporting, Part I: Survey of Pharmacists and Physicians in Saskatchewan. *Drug Inf J.* 1995; 29: 571-579.
- Waller P, Bahri P. Regulatory pharmacovigilance in the EU. In: Mann RD, Andrews E, editors. *Pharmacovigilance.* Chichester: John Wiley & Sons; 2002:183-194.

Wallerstedt SM, Brunlof G, Johansson ML, Tukukino C, Ny L. Reporting of adverse drug reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 505-508.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle- Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

Welsh CH, Pedot R, Anderson RJ. Use of morning report to enhance adverse event detection. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 454-460.

WHO Programme for International Drug Monitoring. Available in:
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/National_PV_Centres_Map/en/

Williams D, Feely J. Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. *Ir J Med Sci.* 1999; 168: 257-261.

Winstanley PA, Irvin LE, Smith JC, Orme LE, Breckenridge. Adverse drug reactions: a hospital pharmacy-based reporting scheme. *Br J clin Pharmac* 1989; 28: 113-116.

Wysowsky DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1363-1369.

Yee WP, Norton LL, Catania HF. Developing a comprehensive medication reaction reporting system. *Hosp Pharm* 1995; 30: 384-5, 389-91, 394-396.

Yen YH, Kuo LN, Hsu MH, Li YC, Cheng KJ. Evaluation of the Electronic Adverse Drug Event Management System. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2010;2 (6):287-291.

[No authors listed] *Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social* 2001;13:39-44.

[No authors listed] *Improving ADR reporting. Lancet* 2002; 360:1435.

RESUMEN

El programa de notificación de reacciones adversas de medicamentos (RAMs) basado en el uso de tarjetas amarillas continúa siendo uno de los principales métodos utilizados para la generación de señales en farmacovigilancia. Sin embargo, la infranotificación es una de las desventajas de este sistema puesto que retrasa la aparición de señales de alerta lo cual afecta negativamente a la salud pública.

La primera revisión bibliográfica incluida en esta tesis trata de evaluar las influencias de las características personales y profesionales así como identificar los conocimientos y actitudes relacionados con la notificación de RAMs. Mediante una búsqueda informática de las bases de datos MEDLINE y EMBASE, se identificaron un total de 657 artículos en MEDLINE y 973 en EMBASE. En total, la revisión incorporó 45 estudios que cumplían los criterios de inclusión establecidos.

Tras la revisión de los estudios seleccionados, pudimos comprobar que mientras que los factores personales y profesionales muestran una débil influencia, los conocimientos y actitudes de los profesionales sanitarios aparecen fuertemente relacionados con la notificación de RAMs en una elevada proporción de estudios.

Entre las características personales y profesionales estudiadas, únicamente el entrenamiento y la especialidad médica parecen estar asociadas con la notificación. La especialidad médica es la

característica profesional que más se asocia a la infranotificación: en el 76% de los estudios en médicos. Este hecho podría ser debido a que al mejorar el entrenamiento, mejoran las actitudes y conocimiento de los profesionales sanitarios implicados en la notificación espontánea de RAMs, tal y como sugirió Inman al promulgar sus “siete pecados capitales”.

Los resultados nos indican que la infranotificación de RAMs está más asociada a las actitudes que poseen los profesionales sanitarios implicados en el proceso y al propio sistema de notificación espontánea. El modelo propuesto por Inman conocido como de “los siete pecados capitales” parece ajustarse adecuadamente a aquellos factores que influyen en la infranotificación.

Así, encontramos que los factores asociados con la infranotificación son la ignorancia (solamente se deben notificar las RAMs graves) en el 95% de los estudios; difidencia (miedo a hacer el ridículo por notificar sospechas de RAMs) en un 72%; letargo (una amalgama de pereza, falta de interés o tiempo para encontrar una tarjeta amarilla, y otras excusas) en un 77%; indiferencia (un único caso detectado por un doctor no puede contribuir al conocimiento médico) e inseguridad (es casi imposible determinar si un medicamento es responsable de una RAM concreta) en el 67%; y complacencia (en el mercado solamente existen medicamentos seguros) en el 47% de los estudios.

Las creencias de que se conocen todas las RAMs de un medicamento comercializado y aquella de que en el mercado sólo están disponibles medicamentos seguros (complacencia) aparece asociada con la infranotificación en dos tercios de los estudios con mayor grado de evidencia. Esta convicción sirve como indicador del pobre entrenamiento que reciben los profesionales sanitarios en epidemiología y farmacología. Una de las ventajas de la complacencia es que es una actitud fácilmente modificable a través de una intervención educativa.

Los resultados podrían tener importantes implicaciones en términos de salud pública puesto que el conocimiento y las actitudes son considerados como factores potencialmente modificables.

A través de otra revisión crítica de estudios publicados evaluamos la efectividad de diferentes intervenciones diseñadas para aumentar la notificación de RAMs. Al igual que en la primera revisión, mediante una búsqueda informática en las bases de datos MEDLINE-PubMED y EMBASE, se seleccionaron los artículos científicos publicados hasta el 7 de diciembre de 2010 que analizaban una intervención diseñada para aumentar la notificación de RAMs y cuantificaban el resultado obtenido con dicha intervención en términos de número de notificaciones. Para cada estudio seleccionado se analizó: el diseño, el tipo de intervención, el periodo de evaluación y los resultados de la intervención.

Todas las intervenciones evaluadas (43 estudios), excepto una, fueron declaradas efectivas, es decir, aumentaron la notificación de RAM. Sin embargo, la mayoría de estudios revisados presentan importantes limitaciones metodológicas y formales las cuales disminuyen su grado de evidencia científica.

De entre la variedad de intervenciones estudiadas, aquellas múltiples (con más de un componente didáctico) parecen tener mayor impacto que aquellas centradas en un único componente. Podrían darse sinergias entre los efectos de los diferentes componentes que forman la intervención. Además, es de destacar que en pocas ocasiones las intervenciones se diseñan a partir de las actitudes incorrectas o creencias erróneas sobre RAMs de los profesionales sanitarios a las que van dirigidas. Es necesario pues realizar estudios con un diseño de mayor calidad para así aumentar la evidencia de la efectividad de las intervenciones para aumentar la notificación de RAMs.

El mayor grado de evidencia científica se consigue con la realización de un diseño controlado aleatorizado y que incluya medidas pre y post intervención así como el control de contaminación cruzada entre los grupos de intervención. El grupo control sirve para eliminar, o minimizar, la influencia de factores externos pues éstos afectarían tanto al grupo control como al de intervención. Las medidas pre-post intervención permiten ajustar las características basales de ambos grupos cuando éstos no son equivalentes. Desde un punto de vista estadístico, además, este tipo de diseño proporciona un mayor poder estadístico consecuencia de aplicar técnicas de medida repetidas y requiere la aplicación de modelos lineales de datos longitudinales.

En general, las intervenciones revisadas para incrementar la notificación espontánea de RAMs son efectivas y la magnitud del efecto observado es alto, mayor de 5 veces en el 46.7% de los estudios seleccionados. El impacto observado en los estudios más antiguos es mayor. Este hecho posiblemente esté relacionado con una tasa de notificación más baja, un peor diseño del estudio o del análisis de resultados.

Se observa que las intervenciones en farmacovigilancia no sólo aumentan la notificación total de RAMs sino que mejoran la relevancia de las RAM notificadas, es decir, aquellas graves, inesperadas, que presentan elevado grado de causalidad y las que implican a medicamentos de reciente incorporación al mercado.

A pesar de que la duración del efecto es un factor muy importante para evaluar el éxito de una intervención, pocos estudios lo analizan. El efecto es limitado en el tiempo, siendo de 3 años el efecto más duradero reportado.

La tercera parte de este trabajo consistió en evaluar la duración del efecto y efectividad de una intervención educativa en farmacovigilancia diseñada para aumentar la notificación de RAMs en el contexto de un sistema de farmacovigilancia robusto. Para la consecución de este fin, se realizó un ensayo aleatorizado controlado por conglomerados en donde se incluyeron todos los médicos con actividad clínica del sistema gallego de salud (7498). Así, un total de 2120 médicos fueron asignados al grupo de intervención el cual estaba formado por 3 conglomerados espaciales (6 hospitales y 138 centros de salud). El grupo control estaba formado por 3614 médicos distribuidos en 4 conglomerados espaciales (7 hospitales y 267 centros de salud). La intervención educativa se desarrolló entre 2007 y diciembre de 2008 y consistió en dos estrategias: una activa (sesiones

grupales) y una pasiva (distribución de material educativo, tarjeta amarilla). El periodo de seguimiento fue de 8 meses.

La participación en la intervención educativa fue 53.7% en hospital y 60.5% en atención primaria. La notificación de RAMs en el grupo intervención aumentó un 65.4% (IC 95%: 8.2 – 153.4) durante el seguimiento. La tasa de notificación de RAMs por 1000 médicos.año en el grupo intervención pasó del 28.1 al 39.6% durante el periodo de seguimiento (fue 51.7 y 27.4% en el primer y segundo cuatrimestre del periodo de seguimiento respectivamente). En el grupo intervención, el RR ajustado a valores basales fue 2.31 (IC 95%: 1.46-3.68) y 1.04 (IC 95%: 0.61 – 1.77) en el primer y segundo cuatrimestre del periodo de seguimiento respectivamente. Se observó un incremento de la notificación de RAMs no esperadas (RR: 2.06; IC 95%: 1.19-3.55).

Una intervención educativa en farmacovigilancia de efectividad ya demostrada, puede ser aplicada con éxito en otra área geográfica. El efecto de dicha intervención educativa puede depender de la tasa de notificación basal existente en el área geográfica donde se desarrolla. Así, se conseguiría un efecto mayor en poblaciones con tasas de notificación más baja.

