



FARMACOVIGILANCIA DE NUEVOS ANTIDIABÉTICOS ORALES

Universidad
de Sevilla.
Facultad de
Farmacia.



Esther-Dánae Calderón Puerto

FARMACOVIGILANCIA DE NUEVOS ANTIDIABÉTICOS ORALES

Trabajo de Fin de Grado. Experimental
Grado en Farmacia.



Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla
Área de Prácticas tuteladas
Tutora: Dra. María del Mar Orta Cuevas
Co-tutora: Lda. Marta Morales García

Sevilla, 7 de Septiembre de 2016.
Esther Dánae Calderón Puerto

INDICE

Resumen	4
Introducción	5
- ¿Qué es la Farmacovigilancia?.....	5
- Historia de la Farmacovigilancia.....	5
- La Farmacovigilancia en España.....	6
- Importancia de la Farmacovigilancia.....	8
- ¿Qué se debe notificar?	9
- ¿Quién debe notificar?	10
- ¿Cómo notificar?	11
- Nuevos antidiabéticos orales.....	17
Inhibidores de la DPP-IV.....	18
Glitazonas.....	19
Inhibidores de la SGLT-2.....	19
Objetivos	20
Metodología	20
- Material y método	20
- Diseño del estudio	21
- Pacientes	21
- Procedimiento	21
Resultados y discusión	22
Conclusiones	29

RESUMEN

Hoy en día la Diabetes Mellitus es considerada la pandemia silenciosa del siglo XXI.

Según los últimos informes, en 2014 presentaban diabetes 422 millones de adultos en todo el mundo. Se estima que para 2040 esta cifra podría alcanzar los 616 millones.

Como resultado de estas cifras se ha visto necesario ampliar las opciones de tratamiento y aportar estrategias personalizadas. Es por eso que en la última década han sido autorizados nuevas clases de antidiabéticos orales (ADO). En un principio, presentan ventajas potenciales como el bajo riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, su seguridad a largo plazo aún no se ha demostrado. Es aquí donde interviene la farmacovigilancia, encaminada siempre a obtener datos que minimicen el riesgo para los pacientes en el futuro.

El objetivo de este estudio es identificar, en una oficina de farmacia, las reacciones adversas asociadas al uso de la medicación antidiabética de última generación y llevar a cabo su notificación. Asimismo, buscamos determinar los problemas que surgen a la hora de realizar farmacovigilancia para poder plantear soluciones.

El estudio fue realizado en 10 pacientes, de entre los cuales 4 eran hombres y 6 mujeres. Todos padecían Diabetes Mellitus 2 y acudían a la Farmacia La Oliva de Sevilla a retirar su medicación. Para llevar a cabo la investigación en cuestión, se les realizó una encuesta con 35 preguntas y se les pidió que aportasen los datos que no pudiesen recordar en días sucesivos, llevando si era posible, su bolsa de medicamentos.

El no tener acceso a la historia clínica, el tratar con pacientes ancianos, polimedicados y, en algunos casos la falta de experiencia previa, entre otras, suponen para los farmacéuticos en oficina de farmacia un gran impedimento a la hora de realizar su trabajo, desmotivándolos quizás en parte, a cumplir con su obligación.

Lejos de renunciar a esta labor que contribuye a darle prestigio a nuestra profesión, debemos sensibilizarnos acerca de la importancia de la notificación de reacciones adversas y proponer medidas para facilitar nuestro trabajo.

La figura del farmacéutico es clave en éste proceso como profesional del medicamento y como persona de confianza, que se ha visto siempre, que supone para sus pacientes.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Diabetes Mellitus, ADO, notificación, RAM.

INTRODUCCION

¿Qué es la Farmacovigilancia?

El uso del término “vigilancia” en salud pública podemos remontarlo a los tiempos en los que la policía velaba por el mantenimiento de las cuarentenas durante las epidemias (Carvajal y cols, 1993)

Hoy en día, esta “vigilancia de fármacos” integra todo un proceso basado en la investigación, control y seguimiento de los efectos producidos por los medicamentos tras su comercialización, lo que corresponde a la fase IV de los estudios clínicos (Silanes, 2015). Y, aunque en ocasiones excepcionales los sistemas de farmacovigilancia han llegado a detectar efectos beneficiosos, previamente no descritos, su verdadero objetivo es la detección de efectos adversos, hasta el momento desconocidos, mediante la monitorización constante llevada a cabo principalmente, por los profesionales sanitarios y laboratorios farmacéuticos (Carvajal y cols, 1993)

Según la definición más actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia es “la ciencia y actividades relacionadas a detectar, evaluar, comprender y prevenir los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales, medicinas tradicionales, dispositivos médicos y vacunas” (OMS, 2002)

A su vez, se define Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, sea en las condiciones autorizadas de uso o como consecuencia del uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación (RD 577/2013)

Historia de la Farmacovigilancia

No es ningún secreto que la industria farmacéutica se rige por una gran presión comercial. Fue esta la causa de que, hace ya casi 60 años, se comercializase un medicamento insuficientemente probado, llamado Contergan®, más conocido por su principio activo, la talidomida, que provocó miles de malformaciones congénitas (Ridings, 2013).

Fue a raíz de este desastre de 1961 cuando surgió la farmacovigilancia. Sin duda, este suceso fue clave para la conformación de la industria farmacéutica tal y como la conocemos. A partir de ahí, la OMS fue la encargada de liderar una cooperación internacional para tratar los problemas de seguridad de los fármacos y aplicar medidas preventivas (Lam, 2015).

Como podemos comprobar, se pasó de un monitoreo meramente pasivo, en el que solo se tomaban medidas cuando surgían RAM graves, a un proceso proactivo, que incluye bases de datos automatizadas, planes de gestión del riesgo y medidas para minimizarlo.

La prevención es su próxima frontera, el poder anticiparnos a los posibles efectos adversos y favorecer su identificación y cuantificación (Moore, 2013)

La Farmacovigilancia en España

Los comienzos de la farmacovigilancia española datan de 1973 con la publicación de una Orden Ministerial que obligaba a médicos y laboratorios farmacéuticos a notificar las reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacobiología (centro nacional de control técnico de los medicamentos), sin embargo, no se repartieron los impresos de notificación correspondientes y nunca se llegaron a publicar los informes de los resultados obtenidos.

La verdadera Comunidad Autónoma pionera en la notificación de reacciones adversas de medicamentos fue Cataluña, que instauró un sistema ya implantado en otros países, de notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos por parte de los médicos. Para ello, se les envió un tríptico de color amarillo a todos los médicos catalanes (como las actuales tarjetas amarillas) y se les explicó la importancia de la farmacovigilancia y su finalidad.

Actualmente, este Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (NERA) es el sistema de detección y cuantificación de reacciones adversas más extendido internacionalmente (CAFV, 2007).

Desde 1985 el desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) ha estado a cargo de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (Capellà y Laporte, 1993)

Se comenzó a establecer un sistema descentralizado al que se fueron incorporando Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) hasta llegar a los 17, uno por cada Comunidad Autónoma, cuya labor es recoger las notificaciones propias de su comunidad, analizarlas, evaluarlas y almacenar la información, enviándola de forma periódica al Centro Coordinador, ubicado en Madrid, en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS (García, 2004)

En España, nuestro Centro Coordinador incorpora las reacciones adversas a los medicamentos a su base de datos, llamada FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas), a la que también tienen acceso todos los Centros de Farmacovigilancia Autonómicos (Montpart y Martin, 2003)

A su vez, las notificaciones de FEDRA se mandan de forma periódica a “Eudravigilance”, la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y Vigibase, la base de datos del Centro de Monitorización de Uppsala, dependiente de la Organización Mundial de la Salud (Manso y cols., 2010).

La Figura 1 muestra un breve resumen de la organización del sistema de Farmacovigilancia.

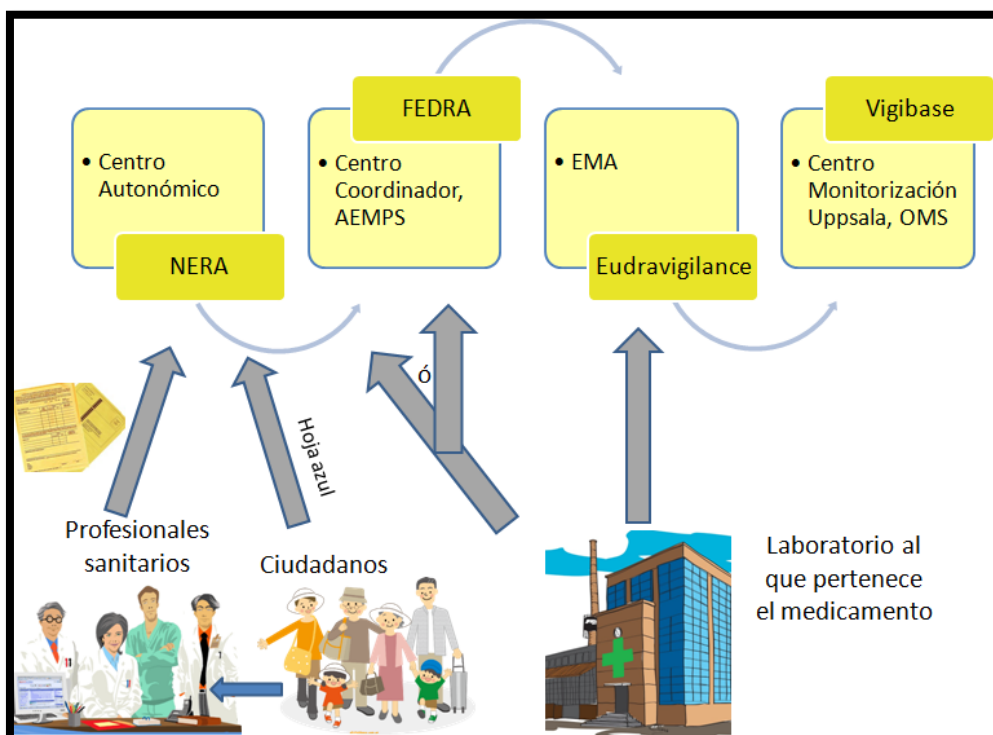


Figura 1. Organigrama de las notificaciones de RAM en España

Como punto de unión entre los Centros Autonómicos y la AEMPS está el Comité Técnico del SEFV-H, un foro de discusión científica sobre las nuevas señales de farmacovigilancia. Su labor es informar a la AEMPS sobre los nuevos acontecimientos para que se determine si es necesario modificar las condiciones de autorización de un medicamento. Si ese es el caso, la AEMPS cuenta con el asesoramiento del Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH), que le ayudará a reevaluar la relación beneficio/riesgos del medicamento (AEMPS, 2015).

Las 3 medidas que puede tomar la AEMPS respecto a los medicamentos son:

- Restringir el uso del medicamento a: nivel hospitalario (H), diagnóstico hospitalario (DH), especial control médico (ECM) o clasificarlo como medicamento de prescripción médica restringida. Esta disposición se lleva a cabo cuando se considere necesario para la protección del interés público, la defensa de la salud o la seguridad de las personas.
- Suspender la autorización de comercialización del medicamento.
- Revocar la autorización de comercialización del medicamento.

En los dos últimos casos, la AEMPS adoptará estas medidas si valora que la relación beneficio-riesgo de un medicamento es desfavorable, si el riesgo para la salud o la seguridad de los pacientes es inadmisibles, si se ha incumplido la normativa de farmacovigilancia o, si así se encuentra regulado en la legislación vigente (MSSSI, 2013)

Importancia de la Farmacovigilancia

Las fases I, II y III de los ensayos clínicos, que corresponden a la investigación y desarrollo del nuevo medicamento, no son suficientes para conocer todo sobre el mismo, de hecho, hay algunos que son retirados tras su comercialización porque se estudian en condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual (Armijo y González, 2001):

El número de pacientes en ellos es excesivamente pequeño; se realizan excluyendo determinados grupos de población como niños, embarazadas y ancianos, pacientes con más de una enfermedad, polimedicados, etc (Figura 2) (Laporte y Carné, 1993)



Figura 2. Representación de las fases de un estudio clínico.

Como en el caso de la talidomida, la urgencia por comercializar cuanto antes los medicamentos sigue presente en la actualidad, lo que lleva a que se reduzca cada vez más el tiempo dedicado a la realización de los ensayos antes de su comercialización, limitando, de esta manera, el conocimiento de sus posibles efectos adversos (INVIMA, 2006).

Es por eso que los medicamentos se consideran “en libertad condicional” en su salida al mercado. En su momento, son aprobados cuando los efectos adversos detectados son aceptables en relación al tipo de afección al que están destinados, pero no sabemos cómo pueden llegar a comportarse a la larga (Carvajal y cols, 1993).

¿Qué se debe notificar?

Aunque se da prioridad a las RAM graves, inesperadas, de poblaciones especiales y/o de medicamentos sujetos a seguimiento adicional, se debería notificar siempre cualquier sospecha de RAM, incluso aunque tengamos dudas, ya que toda información recibida es considerada de utilidad.

Habría que notificar por tanto cualquier sospecha de RAM producida por cualquier tipo de medicamento, incluidos los de origen biológico, los publicitarios, los medicamentos a base de plantas, vacunas, radiofármacos, homeopatía y formulas magistrales, con independencia de si el medicamento se ha utilizado según las indicaciones recogidas en la ficha técnica o no.

La prioridad es la siguiente:

- Medicamentos sujetos a seguimiento adicional (identificados con el símbolo “▼” en prospecto y ficha técnica)
- Reacciones adversas graves. Son todas aquellas que ocasionen la muerte, amenacen la vida del paciente, causen su hospitalización o la prolongación de la misma, provoquen una discapacidad o invalidez significativa o persistente o den lugar a una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Para su notificación también se verán como graves aquellas consideradas como tal desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los requisitos anteriores.

- Reacciones adversas inesperadas. Son aquellas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica del medicamento.
- RAM en poblaciones especiales.

Se recomienda siempre la notificación en el caso de población pediátrica y en embarazo, dado que son grupos de población que no forman parte de los ensayos clínicos.

Además muchos fármacos se adaptan para un uso pediátrico, a pesar de no estar aprobados para dicho uso.

En el caso de la población geriátrica, es conveniente notificar por el hecho de que, al tener el metabolismo alterado, son más susceptibles a sus efectos. Esto hace que la incidencia de RAM sea más frecuente que en otros grupos poblacionales y, por tanto, que se debe estar más alerta a cualquier posible sospecha de reacción adversa (CGCOF, 2014).

¿Quién debe notificar?

- Laboratorios farmacéuticos. Están obligados a notificar las sospechas de RAM de aquellos medicamentos de los cuáles son titulares al Centro Autónomo donde se haya producido el caso y, simultáneamente, a la División de Farmacoepidemiología de la AEMPS.

Además deberá comunicárselo a la EMA, en un plazo máximo de 90 días si la RAM es no-grave o en 15 en el caso de que si lo sea, para su registro en EudraVigilance (RD 577/2013)

- Profesionales sanitarios. Tanto médicos, como farmacéuticos, dentistas, enfermeros, veterinarios y otros profesionales sanitarios están obligados a comunicar al Centro Autonómico de Farmacovigilancia y/o al laboratorio farmacéutico, a través del formulario “tarjeta amarilla” si identifican una sospecha de RAM de un medicamento autorizado, aun cuando se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o las de medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación (RD 1344/2007).

Además, desde que se aprobó la Directiva Europea de Farmacovigilancia en 2013 y, aunque no están obligados, los ciudadanos ya también pueden notificar (COFM, 2015).

Al principio se dudó de si estarían capacitados para ser partícipes del programa, notificando las reacciones adversas que ellos mismos experimentan como consecuencia de la utilización terapéutica de medicamentos, pero, ya desde los primeros estudios se observó que la información que aportaban no solo era coherente sino también de gran utilidad, mostrando además un gran interés en colaborar (Salgueiro y cols, 2013)

¿Cómo notificar?

Encontramos dos formas de hacerlo:

- Notificación espontánea a través de la tarjeta amarilla (Anexo I). Habría que cumplimentar todos los campos y remitir al Centro Autonómico correspondiente.
- Notificación espontánea a través del formulario electrónico en la página web “www.notificaRAM.es”

Pasos a seguir para la notificación online:

1. Seleccionamos la Comunidad Autónoma donde se haya producido (figura 3). Esto hace que se nos remita a nuestro Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

← → ↻ <https://www.notificaram.es>

 GOBIERNO DE ESPAÑA

 MINISTERIO DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

 agencia española de medicamentos y productos sanitarios

¡ BIENVENIDO AL SEFV-H !

Bienvenido al formulario electrónico para notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H)

En este sitio web usted podrá notificar las posibles sospechas de efectos adversos a medicamentos.

Un efecto adverso es una reacción a un medicamento que no se esperaba o deseaba. Cualquier medicamento puede producir reacciones adversas. En los prospectos y fichas técnicas de cada medicamento se describen aquellas ya conocidas.

Si usted sospecha de una reacción adversa a un medicamento, puede notificarlo mediante este formulario electrónico. Para ello debe elegir uno de los dos formularios disponibles: si es un profesional sanitario o un ciudadano.

Para más información sobre **qué, cómo, quién y por qué notificar**, pulse [aquí](#).



Si desea comunicar una sospecha de reacción adversa seleccione la Comunidad Autónoma donde reside como ciudadano o donde trabaje como profesional sanitario

Figura 3. Primer paso para la notificación en línea de RAM. Selección de nuestra Comunidad Autónoma.

2. Ahora, podemos elegir notificar como ciudadano o como profesional sanitario (Figura 4). De igual modo, podemos optar a realizar una nueva notificación de reacción adversa o incluir información adicional de una ya notificada.

Los profesionales sanitarios pueden también, en este paso, realizar un registro que les permitirá agilizar posteriores notificaciones o el seguimiento de las ya remitidas.

Seleccione el tipo de notificación que desea enviar

Notificación de Ciudadano

Notificación de Profesional Sanitario

Registro de Profesional Sanitario

Nueva Notificación

Información adicional sobre un caso ya notificado

Figura 4. Segundo paso para la notificación en línea de RAM. Selección del tipo de notificación.

Al tratarse de Andalucía, se nos remite al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV) y se nos hace decidir de nuevo si notificar como ciudadano o hacerlo como profesional sanitario (Figura 5).



Figura 5. Tercer paso para la notificación en línea de RAM. *Imagen de Centro Andaluz de Farmacovigilancia*

3. Después de esto, ya sí que nos dirige a un documento para la “notificación de una reacción adversa online”

Tanto para la notificación online como en la tarjeta amarilla es necesario incluir la misma información, que corresponde a 5 secciones principales:

En primer lugar se nos solicitan los datos del paciente (Figura 6).

El número de historia clínica/tarjeta sanitario, o en su defecto, el nombre y el apellido del paciente se considera necesario para poder comprobar si es una reacción ya notificada (y evitar duplicidades) o para realizar notificaciones adicionales. También, se nos obliga a cumplimentar los campos con asterisco (*) que son: sexo y edad (incluyendo horas, días, semanas o meses en el caso de bebés) o grupo de edad

Formulario de datos del paciente con los siguientes campos:

- NOMBRE DEL PACIENTE:** Campo de texto con el subtítulo "(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción). (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados)."
- SEXO:*** Opciones de radio: Hombre, Mujer, Desconocido.
- EDAD:*** Campo de texto con el subtítulo "Si no conoce la edad indique por lo menos el grupo de edad al que pertenece el paciente:" y un menú desplegable.
- PESO (Kg.):** Campo de texto.

Figura 6. Cuarto paso para la notificación en línea de RAM. Datos del paciente. *Imagen de: Centro Andaluz de Farmacovigilancia*

A continuación, se nos piden datos sobre el medicamento en cuestión (Figura 7):

- Nombre del medicamento. Puede ponerse como principio activo (si se trata de un genérico) o como nombre comercial.
Incluir también la dosis, forma farmacéutica, presentación y laboratorio fabricante.
En el caso de medicamentos homeopáticos, medicamentos a base de plantas o fórmulas magistrales, habrá que indicar la composición con el mayor detalle posible.
- Número de lote y fecha de caducidad. Es especialmente relevante en el caso de medicamentos de origen biológico y vacunas.
- Dosis diaria, pauta posológica y vía de administración.
En el caso de vacunas que se administren en varias dosis, habrá que indicar en cuál de ellas ha surgido la sospecha de RAM.
- Fecha de comienzo del tratamiento y fecha de finalización.
- Medidas adoptadas, es decir, si se continua con el medicamento, si se ha retirado el medicamento, si se ha variado la dosis...
- Indicación (si se conoce).

MEDICAMENTO(S) ? *	LOTE ?	Dosis diaria y vía admón.	Fechas ?		Acción*	Motivo de la prescripción
			Comienzo*	Final		
					▼	
					▼	
					▼	
					▼	
					▼	
					▼	

Figura 7. Quinto paso para la notificación en línea de RAM. Información sobre el medicamento en cuestión. *Imagen de: Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

Después, pasamos a las reacciones adversas identificadas (Figura 8).

En este punto, tenemos que describir los signos y síntomas que se presentan, su gravedad según los criterios antes mencionados (muerte, amenaza a la vida, hospitalización...), el periodo de tiempo en el que se han producido las reacciones adversas (en el caso de que no se haya retirado el medicamento habría que poner “continua”) y el desenlace donde encontramos las opciones de Recuperado, Todavía no recuperado, Recuperado con secuelas, Muerte y Desconocido

Aunque no existe un campo como tal, es necesario que comuniquemos el tipo de notificación de reacción adversa (si es espontanea y/o está relacionada con un estudio clínico) o si se trata de un error de medicación.

Reacciones*	Fechas ?		Desenlace*
	Comienzo*	Final	
			▼
			▼
			▼
			▼
			▼
			▼
			▼

¿Ha dado lugar la reacción a hospitalización? ▼

¿Ha dado lugar la reacción a la prolongación de la hospitalización? ▼

Figura 8. Sexto paso para la notificación en línea de RAM. Reacciones adversas identificadas. *Imagen de: Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

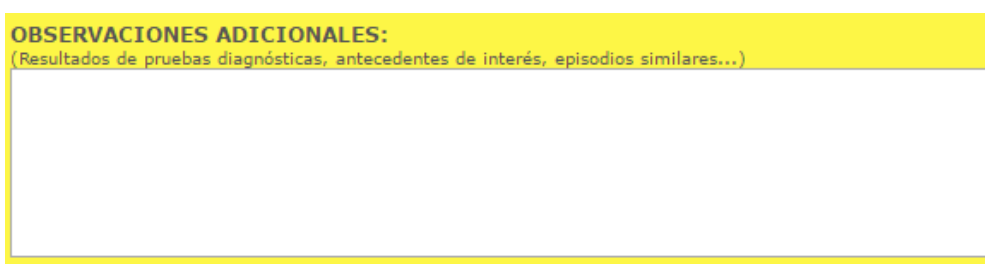
A su vez, existe un campo adicional en el que plasmar observaciones u otra información no descrita anteriormente (Figura 9).

Aquí podríamos incluir resultados de pruebas médicas, alergias, posibles interacciones con medicamentos sin prescripción o alimentos, sobredosis, abuso del medicamento...

Toda esta información la podemos ir incluyendo posteriormente conforme la vayamos consiguiendo.

Es importante, sobre todo, informar en este campo sobre si se da reexposición al medicamento sospechoso y cuál es el resultado de la misma, para poder establecer una relación de causalidad.

En el caso de anomalías congénitas, es importante incluir toda la medicación que se haya podido utilizar durante el embarazo, incluyendo fechas aproximadas o trimestre, y la fecha, también aproximada, de la última menstruación.



OBSERVACIONES ADICIONALES:
(Resultados de pruebas diagnósticas, antecedentes de interés, episodios similares...)

Un cuadro rectangular con un borde amarillo que contiene un espacio en blanco para escribir las observaciones adicionales.

Figura 9. Séptimo paso para la notificación en línea de RAM. Reacciones adversas identificadas. *Imagen de Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

Por último, se nos pide que nos identifiquemos, que proporcionemos nuestros datos de contacto (número de teléfono y correo electrónico) y que incluyamos nuestra profesión y centro de trabajo (Figura 10).

Para finalizar y realizar el envío de la notificación, bastaría con pulsar el botón “Enviar” (Curso Vigila, 2016).

Figura 10. Octavo y último paso para la notificación en línea de RAM. Datos del notificador. *Imagen de: Centro Andaluz de Farmacovigilancia.*

A pesar de la sencillez del sistema de notificación y de su carácter universal, la infranotificación sigue siendo su principal obstáculo.

De acuerdo con unos estudios realizados por Inman, existen 7 pecados capitales (Tabla 1) por los que los profesionales sanitarios no cumplen con su labor de notificar (Agarwal y cols, 2013)

Tabla 1. LOS 7 PECADOS CAPITALES DE INMAN	
“PECADO”	ACTITUD
1. Complacencia.	La creencia de que las RAM graves están bien documentadas y que sólo los medicamentos seguros pueden estar comercializados
2. Miedo y culpa.	Miedo a ser investigados por los departamentos de salud y acabar con responsabilidades legales. Y culpa de haber expuesto al paciente a un tratamiento que le ha provocado un daño.
3. Vergüenza.	Miedo a parecer tontos por comunicar una RAM en base a una mera sospecha, comunicar una RAM muy obvia o el identificar como RAM algo que no lo es realmente
4. Indiferencia.	Creer que una simple notificación no puede aportar mucho.
5. Ambición.	Querer cobrar por notificar o querer publicar sus casos en lugar de notificar.
6. Pereza.	Achacar el no notificar a la falta de tiempo, el no saber donde obtener las tarjetas, los números de teléfono o las direcciones pertinentes. También se considera que se piden demasiados datos para la notificación.
7. Ignorancia.	Creer que solo deben ser reportadas las RAM graves e inusuales

Nuevos antidiabéticos orales

Hoy en día la Diabetes Mellitus es considerada la pandemia silenciosa del siglo XXI.

Según los últimos informes, en 2014 presentaban diabetes 422 millones de adultos en todo el mundo, frente a los 108 millones de 1980 (OMS, 2016). Se estima que para 2040 esta cifra ya alcanzaría los 616 millones (IDF, 2015)

En España el estudio di@bet.es (Soriguer, 2012) estimó la prevalencia de la diabetes tipo 2 en el 13,8% (lo que supone más de 5,3 millones de personas).

De este porcentaje, el 6% correspondería a población que aún desconoce su patología (Figura 11).

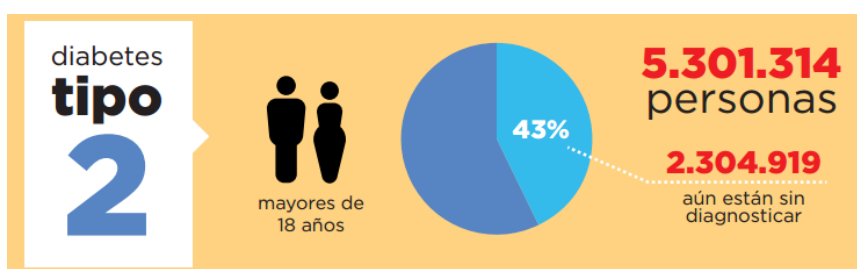


Figura 11. Representación gráfica de la prevalencia mundial de DM2. *Imagen de Estudio di@abet.es*

Como resultado de estas escalofriantes cifras se ha visto necesario ampliar las opciones de tratamiento y aportar estrategias personalizadas que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es por eso que en la última década han sido autorizados nuevas clases de antidiabéticos orales (ADO).

Entre estos nuevos ADO se incluyen los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (Tabla 2), las glitazonas (Tabla 3) y los inhibidores del cotransportador de glucosa 2 (SGLT2) (Tabla 4).

Estos fármacos pueden ser utilizados de manera individual o en combinación con otros tratamientos.

Aunque en un principio presentan ventajas potenciales frente a los tratamientos convencionales como sería el bajo riesgo de hipoglucemia, su seguridad a largo plazo aún no se ha demostrado (Tahrnani y cols., 2016).

- INHIBIDORES DE LA DPP-IV (Tabla 2)

Actualmente los 5 fármacos que se encuentran comercializados son: alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina.

Tienen un mecanismo de acción similar a la metformina y los podemos encontrar comercializados como asociaciones con otros ADO para aumentar su eficacia terapéutica. Del mismo modo, se pueden utilizar en mono, doble o triple terapia según el paciente.

TABLA 2. INHIBIDORES DE LA DPP-IV COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA			
Principios activos	Marca comercial	Dosis	Otros
Alogliptina	Vipidia® comprimidos recubiertos	6,25 mg 12,5 mg 25 mg	▼
Alogliptina + metformina	Vipdomet® comprimidos recubiertos	12,5 mg/850 mg 12,5 mg/1000 mg	▼
Alogliptina + Pioglitazona	Incresnyc® comprimidos recubiertos	30 mg/12,5 mg 30 mg/25 mg	▼
Linagliptina	Trajenta® comprimidos recubiertos	5 mg	
Linagliptina + metformina	Jentaducto® comprimidos recubiertos	2,5 mg/850 mg 2,5 mg/1000 mg	▼
Saxagliptina	Onglyza® comprimidos recubiertos	2,5 mg 5 mg	
Saxagliptina + metformina	Komboglyze® comprimidos recubiertos	2,5 mg/850 mg 2,5 mg/1000 mg	
Sitagliptina	Januvia®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia® comprimidos recubiertos	25 mg 50 mg 100 mg	
Sitagliptina + metformina	Efficib®, Janumet®, Ristfor®, Velmetia® comprimidos recubiertos	50 mg/1000 mg	
Vildagliptina	Galvus®, Jalra®, Xiliarx® comprimidos	50 mg	
Vildagliptina + metformina	Eucreas®, Icandra®, Zomarist® comprimidos recubiertos	50 mg/850 mg 50 mg/1000 mg	

(AEMPS, 2016)

- **GLITAZONAS** (Tabla 3)

Actualmente, y tras la retirada de la rosiglitazona en 2010, el único fármaco comercializado es la pioglitazona.

Al igual que en el caso anterior, también la podemos encontrar comercializadas asociado a otros ADO.

TABLA 3. GLITAZONAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA					
Principios activos	Marca comercial		Dosis	Otros	
Pioglitazona	Actos [®] ,	Glustin [®]	15 mg		
			comprimidos	30 mg	
Pioglitazona	Pioglitazona	EFG	15 mg		
			comprimidos	30 mg	
				45 mg	
Pioglitazona alogliptina	+ Incresync [®]	comprimidos	30 mg/12,5 mg	▼	
	recubiertos		30 mg/25 mg		
Pioglitazona glimepirida	+ Tandemact [®]	comprimidos	30 mg/2 mg		
			30 mg/4mg;		
Pioglitazona metformina	+ Glubrava [®] ,	Competact [®]	15 mg/850 mg		
	comprimidos	recubiertos			

(AEMPS, 2016)

- **INHIBIDORES SGLT-2** (Tabla 4)

Este grupo de fármacos, de reciente aparición, cuenta con 3 fármacos: canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

TABLA 4. INHIBIDORES DE LA SGLT-2					
Principios activos	Marca comercial		Dosis	Otros	
Canagliflozina	Invokana [®]	comprimidos	100 mg	▼	
			recubiertos		300 mg
Canagliflozina metformina	+ Vokanamet [®]	comprimidos	50 mg/850 mg	▼	
			recubiertos		50 mg/1000 mg
					150 mg/850 mg
					150 mg/1000 mg
Dapagliflozina	Edistride [®]	comprimidos	10 mg	▼	
			recubiertos		
	Forxiga [®]	comprimidos	5 mg	▼	
			recubiertos		10 mg
Dapagliflozina metformina	+ Ebymect [®] ,	Xigduo [®]	5 mg/850 mg	▼	
	comprimidos	recubiertos	5 mg/1000 mg		
Empagliflozina	Jardiance [®]	comprimidos	10 mg	▼	
	recubiertos		25 mg		
Empagliflozina metformina	+ Synjardy [®]	comprimidos	5 mg/850 mg	▼	
			recubiertos		5 mg/1000 mg
					12,5 mg/850 mg
					12,5 mg/1000 mg

(AEMPS, 2016)

Como podemos ver, hay medicamentos que están sujetos a control adicional (▼). Ya mencionamos antes que, en estos casos, la notificación de reacción adversa se vuelve prioritaria y fundamental, ya que se trata de medicamentos que llevan menos tiempo en el mercado y de los que se disponen, por tanto, menos datos.

OBJETIVOS

- Identificar, en una oficina de farmacia, las reacciones adversas asociadas al uso de medicación antidiabética de última generación y llevar a cabo su notificación.
- Determinar los problemas que surgen a la hora de realizar farmacovigilancia.
- Valorar dichas dificultades y plantear soluciones.

METODOLOGIA

Material y métodos

Para poder localizar a todos los pacientes objeto de estudio y ya conociendo las 3 clases de nuevos antidiabéticos, procedimos a hacer una búsqueda por principios activos en el Centro de Información on-line de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS.

Ésta búsqueda nos permitió localizar todos aquellos medicamentos que contenían el principio activo que buscamos. A partir de esto, y para cada una de las clases de antidiabéticos, elaboramos unas tablas (Tabla 2-4), que nos facilitarían el trabajo posterior al permitirnos localizar si teníamos estos medicamentos en la farmacia y, con la ayuda del programa de gestión de la farmacia, averiguar a quién se le había dispensado cada uno.

Con esta información, elaboramos una lista de los posibles candidatos para el estudio y su respectiva medicación, con el objetivo de ofrecerles el servicio.

Asimismo, redactamos una hoja de consentimiento informado (Anexo II), una lista de preguntas sobre la medicación del paciente (Anexo III) y una ficha de “estado de situación” que nos permitiría estudiar a cada paciente por separado (Anexo IV).

Diseño del estudio

Se trata de un estudio analítico experimental para evaluar la inocuidad del tratamiento antidiabético oral.

Se realiza en forma de seguimiento farmacoterapéutico individualizado con la intención de evaluar y monitorizar la farmacoterapia, en función de las necesidades particulares del paciente, con el objetivo de mejorar o alcanzar resultados positivos en su salud.

Pacientes

Partimos de una lista inicial de 27 personas con Diabetes Mellitus tipo 2. Sin embargo, debido a diferentes dificultades, el estudio finalizó con 10, de entre los cuales 4 eran hombres y 6 mujeres.

El rango oscila entre 48 y 76, siendo la media de edad de los pacientes de 67 años. Todos ellos estaban estables, acudieron a la farmacia para retirar su medicación.

Procedimiento

Tras la elaboración de la lista de personas que contaban entre sus tratamientos con medicación antidiabética de última generación, se procedió al ofrecimiento del servicio.

Si localizábamos a alguna persona de nuestra lista, u observábamos que a alguien se le dispensaba ese tipo de medicación, comprobábamos a quién iba dirigida -excluyéndose a quienes recogían medicación para terceros- , en caso contrario se le hacía entrega del documento informativo y del Consentimiento informado (Anexo I) sobre el estudio a realizar.

Después de esto, se les explicaba posibles dudas y se les solicitaba que, si estaba de acuerdo, firmasen el documento, como indicativo de que estaban interesados en participar.

El periodo de realización de la investigación fue de 6 meses, durante los cuales se realizó un seguimiento desde la oficina de farmacia del estado y/o evolución de los pacientes.

Para la obtención de datos de los pacientes se les realizó una primera entrevista privada con 35 preguntas (anexo II) y se les pidió que en sucesivas visitas tratasen de aportar más datos que pudiesen recordar o posibles cambios en su tratamiento y/o estado de salud.

Las encuestas se realizaron en la Farmacia La Oliva de Sevilla y con el objetivo de obtener información acerca de otros problemas de salud del paciente y sus respectivos tratamientos, así como parámetros de analíticas y otras observaciones.

De igual forma, se evaluó la necesidad de información por parte del farmacéutico al paciente preguntándole acerca de los conocimientos previos sobre diferentes aspectos del fármaco que se administra para así, poder educarle en el adecuado uso del medicamento, cuidados diarios para la diabetes, precauciones de uso e información sobre qué son los efectos adversos de un medicamento.

Resultados y discusión

Inicialmente se identificaron 24 posibles pacientes sobre los que realizar el estudio, nos vimos obligados a rechazar a algunos de ellos por los motivos que se explican a continuación.

Ya al principio, al ofrecer el servicio, tuvimos que rechazar a 4 personas porque observamos que acudían a recoger la medicación para familiares que, se encontraban en una situación tal, que los incapacitaba para acudir a la farmacia y realizar las entrevistas.

Al mismo tiempo, 1 paciente rechazó el estudio por no encontrarse en disposición de realizarlo.

También, a la hora de realizar el estudio, se dio el caso de 3 pacientes que, por su avanzada edad, aunque acudían a seguir informándonos, no nos terminaban de completar los datos necesarios, porque no conseguían acordarse o, aunque se lo pedimos reiteradamente, no nos traían su bolsa de medicamentos.

A su vez, 6 personas abandonaron el estudio.

En la Figura 12 se muestran resumidas las causas de rechazo.

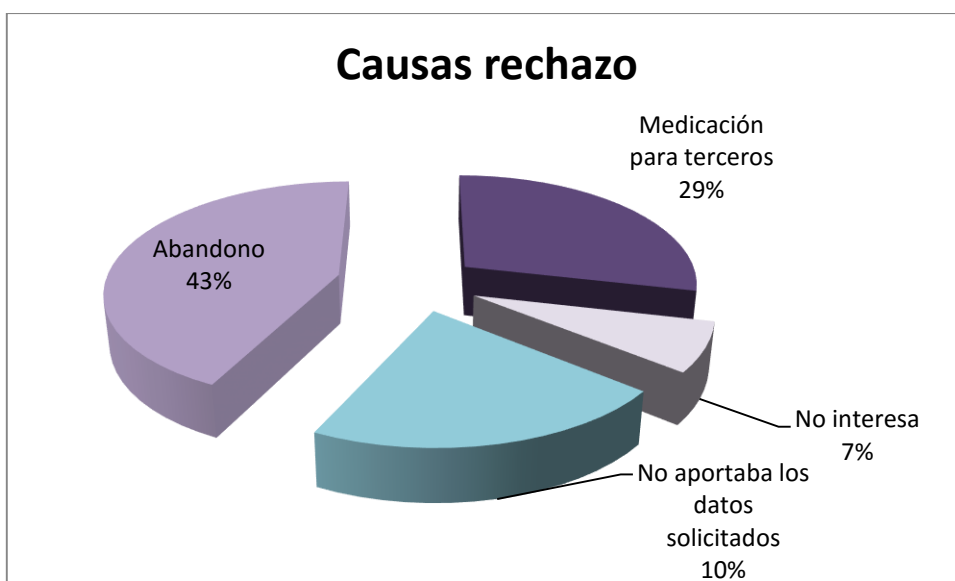


Figura 12. Causas de rechazo por parte de los pacientes al SFT.

Finalmente, terminamos el proceso de seguimiento con 9 pacientes.

A la luz de los resultados parece bastante comprensible que la iniciativa de llevar a cabo programas de farmacovigilancia no suela partir de las oficinas de farmacia, aún estando claro que la labor de detectar y notificar RAM se encuentre entre las obligaciones del farmacéutico.

Nos hemos topado con numerosas dificultades a la hora de llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico, algunos ejemplos son:

- Tratar con pacientes ancianos. Presentan gran dificultad para recordar su medicación, e incluso acudir a la farmacia con la bolsa de medicamentos. A su vez, cuesta más distinguir una reacción adversa en ellos al confundirlo con algo propio de su edad.
- No tener acceso a la historia clínica del paciente. Nos habría servido de gran ayuda para completar los datos que no nos proporcionaba el paciente o incluso para poder rellenar la tarjeta amarilla en el caso de presentar una RAM.
- Pacientes polimedicados. En ellos el seguimiento de la medicación se vuelve mucho más complicado.
- Falta de interés en el estudio por parte de los pacientes, que nos conduce a una pérdida de sujetos con el tiempo. Aunque tratamos de insistir en un principio, consideramos que para llevar a cabo un seguimiento terapéutico en un paciente, este debe mostrar interés. Si no, solo nos encontramos con gente que nos miente sobre si tienen algún cambio con tal de no continuar.

Además de esto, un estudio realizado en farmacéuticos comunitarios de Navarra nos revela unas conclusiones muy parecidas a las nuestras, y a las obtenidas por Inman, salvo con alguna diferencia:

1. Consideran un factor importante la falta de formación en sus estudios en materia de notificación de sospechas de RAM. Muchos afirman desconocer qué hay que notificar, como usar la tarjeta amarilla, donde mandarla, que exista una tarjeta amarilla electrónica...
2. Asimismo, existe la creencia generalizada de que “es mejor contactar con el médico directamente o a través del paciente” para solucionar el problema.
3. Con respecto a los pacientes, se presenta el miedo a romper la confidencialidad. Recalcando también el hecho que hemos experimentado de que se encuentran con pacientes poco colaboradores o con personas mayores, en las que la pluripatología y la polimedicación dificultan su labor.
4. La gran carga de trabajo en Oficina de Farmacia también es un factor importante, pues conduce a priorizar la atención al paciente y a solucionar su problema, dejando de lado la identificación y notificación de RAM (Irujo y cols, 2008).

Aun siendo conscientes del poco valor estadístico que presenta el estudio continuamos con la labor de la notificación de las reacciones adversas encontradas en dicha población, que se detectaron en 3 personas. A continuación se muestra el estado de situación creado para estos pacientes.

ESTADO DE SITUACIÓN.

Farmacovigilancia Farmacia La Oliva

Fecha 17/03/2016

Paciente: A (3-SL)

Sexo: Masculino

Edad: 69

IMC: 64 kg

Alergias: No

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS						EVALUACION			
INICIO	PS	CONT ROL	PREOCUPA	INICIO TTO	FIN TTO	MEDICAMENTO	PAUTA PRESCRITA	PAUTA USADA	PRM	RNM O RIESGO RNM			
										N	E	S	RNM
2000-2005	Diabetes	Si	Si			Gliclazida 30 mg	0-1,5-0	=	-	Si	Si	Si	
				2015		Xelevia 50 mg (sitagliptina)	1-0-0	=	-	Si	Si	¿?	
	HTA					Enalapril 10 mg	1-0-0	=					
	Espondialitis anquilopoyét					Humira inyectable		=					
						Deflazacort 30 mg		=					
	HBP					Silodosina	0-0-1	=		Si	Si	Si	
						Dutasterida	0-0-1	=		Si	Si	Si	
	Hiperuricemia					Colchicina		=					
						Alopurinol 300	1-0-0	=		Si	No		
	Ansiedad					Alprazolam 1mg	A demanda cada 12h	=					
	Depresión					Sertralina 100mg	1-0-0	=					
	Anemia					No → Le da diarrea							
	Prot estóm					Omeprazol 20mg	1-0-0	=					

PARAMETROS

No fuma, no ejercicio.
PA, colesterol y azúcar controlados
Pérdida de peso → Éste invierno ha perdido unos 3 kg según su mujer
No descansa bien y a veces no tiene hambre → **¿RAM sitagliptina?**

Dolores articulares, dolor espalda → posible RAM de sitagliptina ó por EA
Disfunción eréctil.
Anemia.
Diarrea no continua → **¿RAM de sitagliptina?**

OBSERVACIONES

La **Espondilitis anquilosante** o **Anquilopoyética (EA)** es una enfermedad reumática que produce inflamación de las articulaciones de la columna vertebral y de las sacroilíacas.

ESTADO DE SITUACIÓN.

Farmacovigilancia Farmacia La Oliva

Fecha 11/04/2016

Paciente: B (15-AGG)

Sexo: Femenino

Edad: 76 años

IMC:

Alergias: No

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS					EVALUACION				
INICIO	PS	CONTROL	PREOCUPA	INICIO TTO	FIN TTO	MEDICAMENTO	PAUTA PRESCRITA	PAUTA USADA	PRM	RNM O RIESGO RNM			
										N	E	S	RNM
Hace 25 años	Diabetes	Ahora no	Si. Tiene IR										
					2016	Insulina				Si	No?		
						Gliclazida 30 mg	2-0-0	=		Si	No?		
						Trajenta 5 mg (linagliptina)	0-1-0	=		Si	No?		
	Colesterol					Rosuvastatina 10mg	0-0-1	=		Si	Si	Si	
	IR					Paricalcitol 1mg	0-1-0 dias alternos	=					
	Alzheimer					Rivastigmina parches 9,5mg	1-0-0	=					
	Insomnio					bromazepam 1,5	0-0-1	=					
	HTA					Lercanidipino 10 mg	0-1-0						
						Ramipril 5 mg	1-0-1	=					
	Cardiopatía isquémica					Parche Nitroglicerina 10	1-0-0	=					
						Carvedilol 6,25 mg	0-0,5-0	=					
	Artrosis					No toma nada							
	Prot estómago					Esomeprazol 20 mg	1-0-0	=					
	Anemia					Hierro 80 mg	0-1-0 mes alterno	=					
	Tensión ocular					Bimatoprost 0,3 mg/ml	0-0-1	=					

PARAMETROS

OBSERVACIONES

Azúcar descontrolado
 Colesterol bien
 Ahora no nota mejoría.
 Cansancio → Anemia
 Aumento de peso

Estreñimiento → ¿RAM de la linagliptina?

Tiene IR, cardiopatía isquémica
 No fuma. Anda cuando puede

ESTADO DE SITUACIÓN.

Farmacovigilancia Farmacia La Oliva

Fecha 31/03/2016

Paciente: C (7-MGM)

Sexo: Femenino

Edad: 66

IMC:

Alergias: No

PROBLEMAS DE SALUD				MEDICAMENTOS						EVALUACION			
INICIO	PS	CONTROL	PREOCUPA	INICIO TTO	FIN TTO	MEDICAMENTO	PAUTA PRESCRITA	PAUTA USADA	PRM	RNM O RIESGO RNM			
										N	E	S	RNM
2004	Diabetes	Si	Si										
				2013		Jentaduetto 2,5/850 mg (linagliptina +metformina)	1-0-1	=		Si	Si	Si	
						Glicazida 30mg	1-1-1	=		Si	Si	Si	
	HTA					Enalapril 10	1-0-0	=		Si	Si	Si	
						Amlodipino 5	0-0-1	=		Si	Si	Si	
						Bisoprolol 2,5	0,5-0-0,5			Si	Si	Si	
	Colesterol					Simvastatina 10	1-0-0	=		Si	Si	Si	
	Depresión					Fluoxetina 20	1-0-0	=					
	Insomnio					Bromazepam 1,5mg	0-0-1	=					
	Dolor					Tramadol/Paracetamol 37,5/325 mg	1-1-1	=					
	Prev cardiopatía					Adiro 100 mg	0-1-0	=					
						Sintrom 4mg	0-1-0	=					
	Artritis					Metotrexato 2,5 mg	2-0-3	=					
	Tiroides					Eutirox 150 mcg	1-0-0	=					
	HBP					Silodosina 8mg	0-0-1	=					
	Prot estóm					Omeprazol 40	1-0-0	=					
						Ác fólico 5 mg	1-0-0	=					

PARAMETROS

No fuma. No ejercicio.
PA, colesterol y azúcar controlada.

Diarrea frecuente → ¿RAM linagliptina?
Dolores articulares

OBSERVACIONES

Tras la fase de estudio de los datos obtenidos sobre el paciente A, nos damos cuenta de que tanto la astenia como la diarrea se encuentran entre las posibles reacciones adversas de la sitagliptina

Del mismo modo ocurre con los pacientes B y C, que presentan estreñimiento y diarrea respectivamente, ambos descritos con anterioridad en la ficha técnica.

Para poder investigar las reacciones adversas es fundamental establecer la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de las mismas.

Para ello existen algoritmos (Figura 13) que estudian la secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, la relación dosis-respuesta, el resultado de interrumpir el tratamiento o el efecto tras la reexposición al medicamento, la ausencia de otros agentes sospechosos (fármacos u otros), etc. (Debesa y Llovet, 2000)

La causalidad entonces, se establecería cuando la probabilidad de que B sea causa de A sea grande y la probabilidad de que B suceda sin A sea pequeña. (Caster y Edwards, 2010)

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
¿Apareció el efecto adverso después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
Al volver a administrar el fármaco ¿reapareció la reacción adversa?	+2	-1	0
¿Existen otras posibles causas (distintas de la administración del medicamento) que puedan por si mismas haber causado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado una concentración tóxica del medicamento en sangre (o en otros humores)?	+1	0	0
Al aumentar la dosis, ¿ha aumentado la gravedad de la reacción?, o ¿ha disminuido al reducirla?	+1	0	0
¿El paciente había sufrido una reacción similar al mismo medicamento o a medicamentos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Tras establecer la puntuación total, las categorías son las siguientes: >9: La RAM es segura. 5-8: La RAM es probable. 1-4: La RAM es posible. 0: La RAM es improbable.			

Figura 13. Algoritmo de Naranjo (Holloway, Green, 2003)

En nuestro caso, quizás el que esté descrito con anterioridad no parezca suficiente motivo para establecer la relación de causalidad, sin embargo, como hemos dicho antes, siempre es necesario notificar, independientemente de si podemos establecer la relación de causalidad o no, pues en cualquier caso, el equipo técnico al que llegue se dedicará a investigar cada caso.

Si podemos establecer dicha relación siempre será de gran ayuda, pero no es algo obligatorio. Además, desde nuestra posición no podemos decidir si quitar o no el medicamento a un paciente y, en cualquier caso, tampoco sería ético decidir sobreexponerlo, por lo que podría ser necesario la derivación al médico al que se le informaría por escrito sobre lo detectado, para, así evitar la pérdida de información.

CONCLUSIONES

La farmacovigilancia sigue evolucionando y, aunque también lo hagan nuestras expectativas hacia ella, no es posible estar seguros de que todos los medicamentos comercializados sean seguros. Cada día siguen aprobándose medicamentos nuevos y todos ellos, en mayor o menor medida, pueden producir efectos adversos.

Aunque quizás hayamos cedido en gran parte esta labor al médico, también es posible detectar y notificar reacciones adversas en nuestros pacientes de la Farmacia Comunitaria. Pese a que encontraremos obstáculos por el camino, suelen estar más relacionados con el tipo de población que exista en nuestra oficina de farmacia que con un hándicap propio. Tenemos alto grado de conocimiento acerca de los medicamentos y la experiencia necesaria para saber detectar reacciones adversas, por lo que es algo que no solo deberíamos hacer en beneficio de los pacientes sino también por tratar de no quedar relegados en un futuro al mero acto de la dispensación.

Por ello, es de vital importancia sensibilizar acerca de la importancia de la farmacovigilancia, concienciándonos de que somos un eslabón fundamental en este proceso.

Del mismo modo, reivindicar nuestro derecho a acceder a la historia clínica, impartir cursos prácticos, darle más importancia en la facultad, elaborar manuales de actuación para repartir entre las oficinas de farmacia, etc. son algunas de las posibles medidas que podrían ayudar en este proceso.

BIBLIOGRAFIA

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [en línea]. Edición. Madrid: 2015.

[Consultado en Agosto 2016]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en febrero 2016].

Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.

Agarwal R, Daher AM, Ismail NM. Knowledge, Practices and Attitudes Towards Adverse Drug Reaction Reporting by Private Practitioners from Klang Valley in Malaysia. Malays J Med Sci. 2013; 20(2): 52–61.

Armijo J, González Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: método para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: García A, Gandía L, editores. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001. P. 161-190

CAFV: Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Alerta de Farmacovigilancia nº 35: Guía para la notificación espontánea de reacciones adversas por los profesionales sanitarios [en línea]. 2007. [Consultado en agosto 2016]. Disponible en:

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/farmacovigilancia/up/Alerta35.pdf>

Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Ediciones Científicas y Técnicas. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147-168.

Carvajal A., Prieto JR, Sanchez A, García Ortiz A. Farmacovigilancia. En: Secretariado Publicaciones Universidad de Valladolid/Alfonso Carvajal García Pando, Coordinador. Farmacoepidemiología. 1ª ed. Valladolid: Universidad de Valladolid; 1993. p.49-60

[en línea]. [Consultado en Agosto 2016]. Disponible en:

http://www5.uva.es/cesme/wp-content/uploads/pdf/libro_farmacoepidemiologia.pdf

Caster O, Edwards IR. Reflections on Attribution and Decisions in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2010; 33 (10): 805-809

CGCOF: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Documento de Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España: Actividades de farmacovigilancia y de prevención de la entrada de medicamentos falsificados. 2014.

COFM: Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Farmacovigilancia: notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos [en línea]. Madrid: 2015. [Consultado en agosto 2016]. Disponible en: <http://www.cofm.es/es/comunicacion/noticias/farmacovigilancia-notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos.html?idCategoria=1&fechaDesde=&texto=&fechaHasta=>

Curso 2016 “Vigila: Farmacovigilancia en la Farmacia Comunitaria” de Cinfa

Debesa F, Llovet S. La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después. *Resumed* 2000; 13(5):216-224

García G. Participación de los profesionales sanitarios en el programa de tarjeta amarilla. V jornadas de Farmacovigilancia: Barcelona, 2004. [En línea] [Consultado en Agosto 2016] Disponible en:

<http://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/jornades/ponencias/mesaredonda1/m1-p1.pdf>

Holloway K, Green T, editores. Comités de farmacoterapia- Guía práctica. Ginebra: Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica de la OMS; 2003.

IDF: International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 7ª ed. 2015.

[Consultado en junio 2016]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>

INVIMA, Grupo de Farmacovigilancia. Conceptos básicos de farmacovigilancia. Colombia: INVIMA, 2006. Boletín de Farmacovigilancia nº 12.

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js19005es/>

Irujo M, Beltrán I, Bujanda de Murieta E, Lasheras B, Beitia G. Barreras para la notificación de sospechas de RAM en farmacias de Navarra. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2008; 3 (3): 12-16.

Lam S. Pharmacovigilance Discussion Forum - The European Generic Medicines Association's 8th Annual Meeting (January 21, 2015 - London, UK). *Drugs Today*. 2015, 51 (1): 89

Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Ediciones Científicas y Técnicas. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 111-127.

Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 1ª ed. Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2010.

Montpart E, Martin MP. El Sistema Español de Farmacovigilancia. *OFFARM*. 2003. 22 (2): 120-128.

Moore N. The past, present and perhaps future of pharmacovigilance: homage to Folke Sjoqvist. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69 (1): 33-41

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Madrid: MSSSI; 2013. BOE nº 179, pg 55066-55092.

Organización Mundial de la Salud (OMS). The importance of pharmacovigilance. 2002.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe Mundial Diabetes. 2016.

Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE nº 262, 2007.

Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE nº 179, 2013.

Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol.* 2013; 947: (número): 575-586.

Salgueiro E, Jimeno FJ, Aguirre C, Garcia M, Ordoñez L, Manso G. La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España. *Farm Hosp.* 2013; 37(1):65-71

Silanes Laboratorios. Farmacovigilancia. México, 2015 [en línea]. [Consultado en Agosto 2016]

Disponible en:

<https://www.silanes.com.mx/definicion-de-farmacovigilancia.html>

Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. 2005; 55 (1): 88-93

Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016.

ANEXO I

CONFIDENCIAL
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o las raras para el resto de fármacos (incluido vacunas, medicamentos parenterales, radiofármacos, plantas medicinales, fórmulas magistrales, gases medicinales y medicamentos homeopáticos).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE _____

Hombre _____ Edad _____ Peso (Kg) _____

Mujer _____

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción).
 (Indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FÁRMACO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES (Ha dado lugar la reacción a hospitalización? (Ha dado lugar la reacción a la prolongación de la hospitalización?)	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Fechas		Desenlace (? ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
			Comienzo	Final	

OBSERVACIONES ADICIONALES

 Nombre:
 Profesión, especialidad: _____ Correo-e: _____
 Dirección trabajo: _____
 Población: _____
 Teléfono: _____

Firma

Fecha

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas

ANEXO II

Consentimiento informado

Estimado/a paciente:

Ha sido invitado/a a ser partícipe de un estudio para la detección de efectos adversos que le puedan surgir dada su medicación antidiabética.

Su participación consistirá en contestar una serie de preguntas acerca de sus problemas de salud, tratamientos y molestias para realizarle un seguimiento.

Para poder ampliar y contrastar la información proporcionada, y en el caso de disponer de ellas, también podrán solicitársele informes médicos respecto a analíticas.

Es importante que sepa que la información que nos proporciona en el curso de este estudio se mantendrá en secreto, y que su anonimato en el tratamiento de esta información está garantizado, ya que su nombre no aparecerá en ningún documento. Para ello, se trabajará con un código asignado previamente, de tal manera que personas ajenas a la investigación solo tengan acceso a los códigos, pero no a su identidad.

De igual modo, los datos obtenidos serán utilizados exclusivamente para los fines de la presente investigación.

Queremos destacar que su participación es totalmente voluntaria y que posee plena autonomía para retirarse u oponerse al ejercicio académico en cualquier momento del estudio y sin necesidad de justificación alguna.

Yo, D/Dña _____ manifiesto que he sido informado con claridad del ejercicio académico, que he comprendido toda la información que me han proporcionado, y deseo participar.

En Sevilla a __ de _____ de ____

Firma paciente

Firma estudiante

ANEXO III

PRIMERA ENTREVISTA

Nombre:

Antidiabético última generación:

RESPECTO A LA DIABETES

¿Cuándo le diagnosticaron la diabetes?

¿Está controlado?

¿Le preocupa mucho?

¿Cuándo inició el tratamiento?

¿Quién se lo prescribió?

¿Conoce el medicamento? ¿Le va bien? ¿Ha notado algún problema con el medicamento desde que empezó a utilizarlo?

¿Cuál es la pauta prescrita y como lo está utilizando, que dosis toma al día, cuando y como lo toma?

¿Toma algún otro medicamento para la diabetes?

RESPECTO A OTROS PROBLEMAS DE SALUD Y TRATAMIENTOS

¿Presenta algún otro problema de salud?

¿Está tomando algo para ello?

¿Cuándo inició el tratamiento?

¿Quién se lo prescribió?

¿Es un tratamiento nuevo, habitual o esporádico?

¿Conoce el medicamento? ¿Le va bien? ¿Ha notado algún problema con el medicamento desde que empezó a utilizarlo?

¿Cuál es la pauta prescrita y como lo está utilizando, que dosis toma al día, cuando y como lo toma?

¿Toma alguna medicación nueva u otra que no le haya recetado el médico?

¿Tiene alergia a algún medicamento?

RESPECTO A ANTECEDENTES Y HÁBITOS DE VIDA:

¿Es fumador?

¿Practica ejercicio físico?

¿Tiene intolerancias?

¿Está embarazada o en otra situación fisiológica especial?

RESPECTO A PARAMETROS BIOLOGICOS

PA, IMC, colesterol, glucosa...

RESPECTO A DETECTAR POSIBLES RAM

¿Qué tal le va el tratamiento?

¿Nota mejoría o, por el contrario, nota alguna molestia?

- Si nota alguna molestia: ¿qué es lo que nota exactamente? ¿Puede describirlo?
- Si dejó de tomar el medicamento: ¿Notó mejoría?
- Si lo volvió a tomar: ¿reapareció el efecto?

RESPECTO A LA ENFERMEDAD

Desde la última entrevista:

¿Ha cambiado en algo su tratamiento?

¿Han cambiado los parámetros de sus analíticas?

¿Cómo le van los tratamientos?

¿Nota mejoría o, por el contrario, nota alguna molestia?

- Si nota alguna molestia: ¿qué es lo que nota exactamente? ¿Puede describirlo?
- Si dejó de tomar el medicamento: ¿Notó mejoría?
- Si lo volvió a tomar: ¿reapareció el efecto?

