



SUMARIO

¿Qué es la farmacovigilancia? 21

¿QUE ES LA FARMACOVIGILANCIA?

La necesidad de definir el perfil de seguridad de los medicamentos

Cuando se autoriza el registro de un medicamento y sale al mercado para su prescripción y uso, ha sido sometido previamente a estudios en animales de experimentación (estudio preclínico: actividad farmacológica y toxicidad), y a continuación en el ser humano (ensayo clínico en sus fases I -voluntarios-, II -tolerancia, cinética y dosis en enfermos- y III -eficacia en enfermos-). Los datos obtenidos permitirán conocer, por regla general, lo más relevante del perfil biológico del nuevo producto, tanto terapéutico como tóxico, pero tienen importantes limitaciones en cuanto al conocimiento que proporcionan de su toxicidad en amplias poblaciones no seleccionadas y a lo largo de tratamientos prolongados (es decir, la situación real).

Esto ocurre porque, aunque el ensayo clínico controlado es la técnica adecuada para demostrar la eficacia terapéutica de un nuevo fármaco y para compararla con los productos ya disponibles, este ensayo se realiza siempre en contextos muy cuidadosos y controlados, con pacientes muy seleccionados, aleccionados y supervisados y con reglas de administración del medicamento muy estrictas, por lo que no proporcionan información sobre la repercusión real en la salud de una comunidad cuando el medicamento se emplea en condiciones reales de uso¹. Esto es así, tanto para su eficacia real (efectividad) como para su toxicidad.

Las limitaciones del conocimiento sobre toxicidad que proporciona el ensayo clínico son las siguientes:

- Los ensayos clínicos precomercialización comprenden un número de personas no superior a 1000-3000 por lo que no pueden detectar reacciones adversas poco comunes (<1 por 1000).
- En estos ensayos no son incluidos grupos especiales de pacientes (ancianos, niños, embarazadas, etc.) que luego recibirán el medicamento.
- La duración es necesariamente limitada (hasta 1 ó 2 años), por lo que tampoco pueden detectar reacciones adversas a largo plazo o diferidas.
- La posibilidad de detectar interacciones con otros fármacos es mínima.
- En general, es más fácil evaluar la eficacia de un fármaco que detectar sus efectos adversos.
- Muchas reacciones adversas se manifiestan como enfermedades de elevada prevalencia, lo que hace difícil su identificación.

Este desconocimiento de la toxicidad real del nuevo medicamento, puede dar una falsa impresión de buena tole-

Conocemos tan sólo una mínima parte de los riesgos de los medicamentos recién comercializados

La "tarjeta amarilla" es el método más eficiente de detectar "señales de alarma". Los estudios observacionales (de cohortes y de casos y controles), de comprobarlas y cuantificarlas.

Un cuidadoso manejo por parte del clínico es fundamental para el diagnóstico de reacción adversa sobre todo en anamnesis, retirada y exclusión de alternativas (diagnóstico diferencial)

rancia, y es empleado por el laboratorio fabricante como una ventaja frente a medicamentos más antiguos con los que compete. El perfil de seguridad real y la frecuencia real de efectos indeseados del nuevo medicamento sólo se obtiene mucho tiempo después de su comercialización, cuando muchos miles de pacientes, no seleccionados, lo han tomado en condiciones reales. De hecho, la historia de la terapéutica está llena de ejemplos de retiradas apresuradas de medicamentos del mercado por la aparición de efectos indeseados graves, pero infrecuentes que no habían sido detectados antes de su comercialización².

Estas consideraciones ponen de manifiesto la necesidad de un sistema que permita ampliar el conocimiento que tenemos de los nuevos medicamentos y al que llamamos farmacovigilancia.

Métodos de farmacovigilancia

La farmacovigilancia es el conjunto de técnicas y actividades orientadas a detectar, cuantificar y prevenir los efectos indeseados o reacciones adversas medicamentosas (RAM), de los medicamentos ya comercializados. Recientemente se ha hecho énfasis en la capacidad de algunas de estas técnicas en detectar también efectos terapéuticos, en concreto, para el estudio de la efectividad de los medicamentos (eficacia en situaciones reales)³.

Estas técnicas tienen dos principales objetivos. El primero es detectar todas las nuevas reacciones adversas que puede producir cada nuevo medicamento. El hecho de ser nuevas, no previamente descritas para ese medicamento, dificulta que los clínicos atribuyan ese problema de su paciente con el nuevo medicamento. El segundo objetivo es, una vez detectada la RAM, confirmar que el medicamento sospechoso es el responsable de ésta y establecer su frecuencia y el grado de riesgo para los pacientes. Así hay técnicas “generadoras de hipótesis” o “señales de alarma” y otras “comprobadoras de hipótesis” y “cuantificadoras del riesgo”. Así, se va definiendo el perfil de efectos indeseados del nuevo medicamento, lo que nos permitirá establecer su relación beneficio/riesgo y efectuar comparaciones directas con otros medicamentos útiles en la misma indicación. Por otra parte, este conocimiento también nos permite diseñar estrategias orientadas a prevenir estas RAM en lo posible.

El programa de notificación voluntaria de sospechas reacciones adversas a medicamentos (tarjeta amarilla)

Este programa se basa en la notificación voluntaria, por parte del clínico, de las sospechas de RAM que encuentra en su práctica clínica⁴. Es especialmente interesante para reacciones nuevas y fármacos nuevos y permite que, al acumularse varias sospechas iguales, se elabore una “señal de alarma” sobre esta reacción hasta el momento desconocida. A partir de aquí, se decide si es necesario poner en marcha estudios observacionales para comprobar esta hipótesis y cuantificar el riesgo. Este es, probablemente, el método más eficiente para detectar nuevos efectos adversos a medicamentos, sobre todo los de baja incidencia y los graves. Las notificaciones se envían a Los Centros Regionales del Sistema Español de Farmacovigilancia, el cual a su vez forma parte del Programa Internacional de Monitorización de Fármacos auspiciado por la OMS en Uppsala. Hasta el momento presente el banco de datos de la OMS incluye más de 1.500.000 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos procedentes de los centros de farmacovigilancia de los 60 países participantes en el programa⁵. La notificación voluntaria se basa en la experiencia y voluntariedad del médico notificador. El inconveniente más sobresaliente es la infranotificación, pues sólo participa un pequeño porcentaje de médicos, y la notificación selectiva (tendencia a notificar reacciones ya conocidas). Además este sistema no permite conocer la frecuencia real de la reacción ni el grado de riesgo para la población, pero se suelen utilizar tratamientos estadísticos y estudios comparativos con otros fármacos y otras RAM, casi siempre ayudándose de datos de consumo, con los que se puede obtener una orientación, sólo aproximada, pero útil para la toma de decisiones clínicas o sanitarias. De hecho, de esta manera y pese a sus limitaciones, el programa de notificación a través de la tarjeta amarilla ha sido capaz de detectar problemas que han precisado la intervención de las autoridades sanitarias como por ejemplo los siguientes:

- Síndrome de Guillain-Barré por Zimelidina y gangliósidos de corteza cerebral ovina.
- Angioedema por (IECA).
- Procesos tromboembólicos dosis-dependientes por Anticonceptivos orales.
- Hepatitis por Halotano.
- Distonía aguda por Metoclopramida, proclorperazina y haloperidol.
- Discinesia y Parkinsonismo por Cinarizina y flunarizina.
- Discrasias sanguíneas en el anciano por Mianserina.
- Hepatitis por Tolcapone.

- Trastornos hemorrágicos por Inhibidores recaptación de serotonina (ver BIT nº3 “breves”).

Valoración de la causalidad y colaboración del clínico

El principal problema de las sospechas de reacciones adversas es establecer su relación con el fármaco sospechoso. Es imprescindible valorar cuidadosamente todas las notificaciones, estudiando a fondo los datos clínicos que se disponen para poder asignarles un “grado de causalidad” o de credibilidad. Se emplean criterios muy cercanos al sentido común como son: (i) La manifestación patológica sigue una secuencia temporal razonable con la toma del fármaco sospechoso; (ii) el evento es explicable mediante la actividad farmacológica del medicamento sospechoso, o es conocida o, al menos, existe plausibilidad farmacológica; (iii) la manifestación patológica mejora después de la retirada del fármaco; (iv) la manifestación patológica se reproduce si se vuelve a administrar el medicamento; (v) no es posible explicar la manifestación patológica por el curso de la enfermedad tratada o por los efectos de otros tratamientos. De acuerdo con estos criterios, las reacciones se clasifican según el grado de asociación causal con el tratamiento farmacológico en definidas, probables, posibles e improbables o no relacionadas⁶.

Como se desprende de esta metodología, el diagnóstico de RAM implica una actitud meditada y deliberada por parte del médico notificador que además de decidir los pasos para minimizar el impacto de la RAM en el paciente, debe ser cuidadoso en establecer una conducta orientada a disponer de los datos necesarios para el establecimiento de la relación de causalidad. Es muy importante que, de manera rutinaria, considere la posibilidad de RAM cuando realiza la anamnesis de los enfermos interrogando siempre sobre toma de medicamentos, síntomas o signos inesperados y establezca adecuadamente la relación temporal entre éstos y aquellos. Cuando se presenta la RAM, es muy conveniente que, antes de retirar ningún fármaco, se asesore sobre qué fármacos pueden producir la reacción encontrada, retire después el más sospechoso, y únicamente éste, y observe la evolución del enfermo. Una mejoría apuntaría a que la sospecha ha sido correcta. En caso contrario procedería a retirar el siguiente más sospechoso. El proceso de descartar causas médicas de la supuesta reacción, forma parte la rutina del diagnóstico diferencial pero es necesario que los resultados de este proceso diagnóstico se aporten en la notificación. Esto es importante en el caso de notificación por tarjeta amarilla pero también en publicación de casos. Actualmente los editores de revistas médicas son rigurosos en exigir que toda publicación de sospecha de RAM haya tenido un tratamiento acorde con estos algoritmos de causalidad y que la presentación de argumentos en el escrito siga ésta o rutinas parecidas.

Notificación de casos en la literatura

Pese a su naturaleza episódica, la comunicación anecdótica y espontánea por medio de artículos o comunicaciones breves a revistas biomédicas representa, junto con el de la notificación voluntaria, una valiosa fuente de notificación de reacciones adversas que cubre a la totalidad de la población, a todos los medicamentos, y potencialmente a la mayor parte de los efectos adversos, aunque los de tipo latente son infrecuentemente notificados. Es un método útil para la comunicación de reacciones graves y poco frecuentes, y demostró su utilidad en alertar sobre la presencia de focomelia atribuida a la talidomida, el síndrome oculomucocutáneo por practolol, la ictericia por halotano, el parkinsonismo por cinnarizina y el embolismo pulmonar relacionado con el uso de anticonceptivos orales. Desgraciadamente cada vez son mayores los plazos

entre envío del artículo y la publicación del mismo. Queremos señalar a nuestros lectores, que la publicación de un caso en revistas médicas, no es óbice para su notificación al programa de la "tarjeta amarilla"; de hecho este programa revisa la literatura para incluir también estos casos, aunque siempre comprobando que no se produzca duplicación de registro.

Estudio de estadísticas de morbilidad y mortalidad

La recogida habitual de datos de estadísticas vitales (nacimiento, defunciones) y de morbilidad y las observaciones de profesionales atentos, contribuyen al descubrimiento y comprensión de las diferentes patologías inducidas por fármacos⁷. Se trata de relacionar variaciones inesperadas en estas estadísticas con variaciones en el nivel de consumo de determinados medicamentos o con su comercialización. Obviamente sólo permiten establecer "señales de alarma" y en general deben ser confirmados por estudios con la metodología de casos y controles. En la práctica hay pocos ejemplos del uso de índices de morbilidad y mortalidad en la epidemiología de los medicamentos pero ha habido casos muy llamativos. Los casos más representativos de morbilidad-mortalidad por reacciones adversas encontradas por este sistema (y luego confirmadas por estudios de casos y controles) son:

- Epidemia de muertes entre jóvenes asmáticos atribuidas al uso excesivo de inhaladores con agonistas beta no selectivos.
- Estudios sobre relación entre el uso de anticonceptivos orales y la muerte por tromboembolismo, embolia pulmonar e infarto agudo de miocardio.
- Hidroxiquinolinas halogenadas y neuropatía mielo-óptica subaguda.
- Talidomida y focomelia.
- Dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal en muchachas adolescentes.
- Cáncer de endometrio y uso de estrógenos.

Estudios de cohorte y de casos y controles

Las técnicas de farmacovigilancia más habituales que permiten la comprobación de hipótesis (confirmación de señales de alarma) son los estudios de cohortes y de casos y controles.

Los estudios de cohorte y de casos y controles emplean grupos no experimentales (los sujetos no son asignados aleatoriamente a cada grupo) y comprenden una mayor población -y más heterogénea- que la habitualmente empleada en los ensayos clínicos. La diferencia entre los estudios de casos y controles, y de cohorte no reside en la secuencia temporal de la investigación, sino en los criterios de selección de las poblaciones sometidas a estudio (figura 1).

Estudios de cohorte.- En los estudios de cohorte la población es seleccionada según la exposición (o no exposición) al agente examinado (en nuestro caso un medicamento), y en cada grupo (expuesto y no expuesto) se determina la incidencia de las patologías estudiadas. La mayor ventaja de los estudios de cohorte radica en su capacidad de identificar asociaciones insospechadas entre un fármaco y un evento; por el contrario, se muestran poco eficaces para detectar eventos poco frecuentes. Además puede identificar todas las RAM que produzca el medicamento elegido. Una aplicación obvia a la farmacovigilancia hospitalaria son los programas de vigilancia intensiva para determinados medicamentos que son introducidos en el hospital y que o son poco conocidos o son muy tóxicos, permitiendo la recogida de información relativa a acontecimientos adversos. Su mayor valor radica en su capacidad de verificar rápidamente las hipótesis de sospecha

de reacciones adversas (por ejemplo, las generadas por la notificación voluntaria), lo que adquiere una especial importancia en el caso de medicamentos de reciente comercialización^{8,9}.

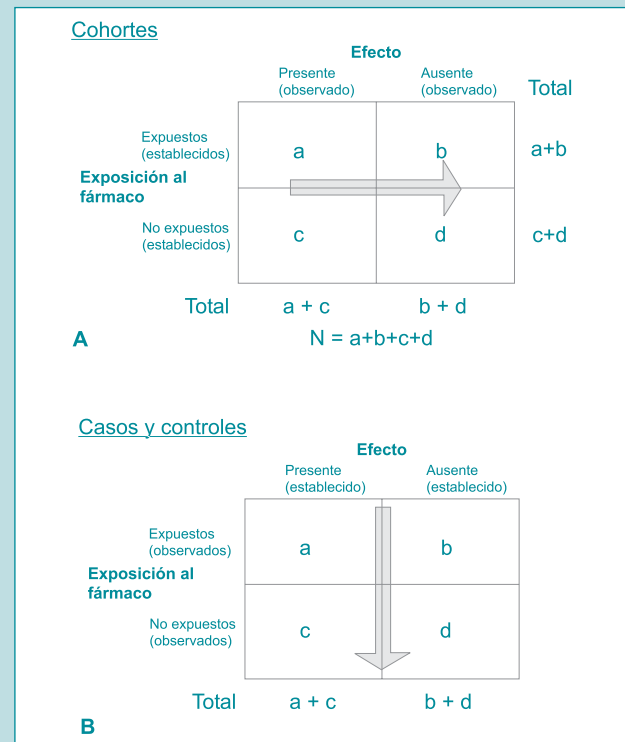


Figura 1.- Tablas 2 x 2. A: Los estudios de cohorte comparan pacientes expuestos a un fármaco con pacientes no expuestos o con diferente exposición, y se valoran las diferencias en la incidencia del efecto (reacción adversa). B: Los estudios de casos y controles comparan pacientes que presentan un efecto (reacción adversa) con pacientes que no lo manifiestan, estudiando las diferencias del grado de exposición al fármaco.

Estudios de casos y controles.- Los estudios de casos y controles revelaron ser una útil herramienta para estudios en los que el efecto tenía una baja incidencia (p.ej. agranulocitosis, anemia aplásica), o bien tenía un prolongado período de latencia¹⁰. Los casos pueden ser obtenidos de diversas fuentes: las historias clínicas de los hospitales, de los registros de mortalidad, o de cualquier otra fuente de registros de diagnóstico individual si son retrospectivos o de los ingresos hospitalarios con ese diagnóstico o de registros especiales (por ejemplo registro de malformaciones congénitas) si son prospectivos. El efecto (eventos como muerte, enfermedad, efecto atribuido al fármaco) es el criterio de la selección de los casos. Los controles son pacientes con características lo más similares posible al de los casos, obtenidos del mismo modo, pero que difieren en el diagnóstico que se estudia. Un ejemplo de este tipo de estudios es el Estudio Internacional de Agranulocitosis, Anemia aplásica y Discrasias Hemáticas llevado a cabo en ocho países¹¹ y en el que participan centros españoles.

Monitorización intensiva en hospitales

Hay varios sistemas de monitorización intensiva en hospitales. La mayoría establecen cohortes de pacientes en los que los monitores, recogen información demográfica, social y médica de los ingresos producidos en el hospital. Los detalles de la exposición a fármacos antes de la hospitalización se obtienen por una entrevista protocolizada efectuada poco después de la admisión hospitalaria. Los datos relativos a la exposición a fármacos durante la estancia hospitalaria, se registran en formularios donde se codifican de acuerdo con un protocolo. Al propio tiempo se recogen datos de acontecimientos adversos ocurridos durante la hospitalización parez-

can o no relacionados con el consumo de medicamentos. El grado de certeza de la asociación entre el evento adverso y el fármaco es valorado por el propio médico responsable, y ulteriormente por un farmacólogo clínico. El grupo que tiene la mayor experiencia del mundo en este sistema es el Programa Cooperativo de Farmacovigilancia de Boston (Boston Collaborative Drug Surveillance Program)¹² que lleva funcionando ininterrumpidamente desde 1966.

Cuando no se dispone de tantos recursos el programa se establece con un ámbito más reducido, por ejemplo en determinados servicios, o en pacientes quirúrgicos, o en urgencias, como los que llevan a cabo muchos servicios de farmacología clínica en hospitales españoles.

Otro tipo de estrategias, que no son de cohortes, puede originar programas de una mayor eficiencia. Por ejemplo, el programa de detección de RAM en ingresos hospitalarios (servicio de farmacología clínica de la C.S. Vall d'Hebrón) detecta pacientes (en urgencias o ingresos en general) con diagnósticos que han sido previamente seleccionados por tener una mayor probabilidad de estar relacionados con medicamentos (hemorragia digestiva, hepatitis, discrasias hemáticas, etc.) y sólo a estos pacientes, se les aplica el tratamiento mencionado mediante la apertura de un cuestionario y el proceso de causalidad subsiguiente.

Todos estos estudios permiten a los hospitales tener datos propios sobre la frecuencia, gravedad e impacto en la estancia hospitalaria de sus RAM, así como del riesgo para los pacientes y de los resultados de sus decisiones sobre política de medicamentos. Es importante tener en cuenta que un porcentaje elevado de las RAM pueden ser evitadas por lo que un conocimiento de estos datos es de vital importancia para aumentar el beneficio de los medicamentos a nivel local.

Otros métodos de farmacovigilancia

Enlace o articulación de informes y monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción del Reino Unido (Prescription event monitoring –PEM–)

Se trata de estrategias metodológicas interrelacionadas, que tienen como característica común el relacionar acontecimientos clínicos con los datos relativos a las prescripciones, ocurridos en una determinada población. Para su

desarrollo se precisa de una base organizativa eficiente. Este tipo de estudios ayuda a detectar RAM no identificadas y sospechadas con mayor fiabilidad y en menos tiempo que con otros métodos disponibles. El elevado coste es su mayor inconveniente¹³.

Programa intensivo de monitorización de fármacos de Nueva Zelanda (The intensive medicines monitoring program –IMMP–)

El IMMP, iniciado en Suecia en 1977, basa su metodología en la supervisión de acontecimientos registrados, lo que facilita el llevar a cabo estudios de cohorte de pacientes que reciben nuevos tratamientos¹⁴. Las cohortes en los estudios de farmacovigilancia se establecen a partir de los datos de prescripción recibidos de las farmacias. Su inicio suele coincidir con la comercialización de un nuevo medicamento. Los médicos comunican las reacciones adversas bien en cuestionarios de seguimiento de la prescripción o en comunicaciones espontáneas. Una fuerte sospecha de asociación entre el fármaco y reacción adversa es considerada como una "señal". Todo acontecimiento es valorado para establecer la relación causal y codificado de acuerdo a cuatro categorías: definida, probable, posible e improbable.

Sistema de comunicación de acontecimientos adversos en Estados Unidos (The adverse event reporting system –AERS–)

El sistema, impulsado por la FDA (Food and Drug Administration), se está desarrollando desde 1997 para apoyar el programa MedWatch de vigilancia post-comercialización¹⁴. MedWatch ensambla la comunicación voluntaria de RAM por profesionales de la salud y la comunicación obligatoria por la industria farmacéutica. Una sospecha de RAM es suficiente para generar una comunicación. AERS representa una alternativa a los sistemas tradicionales de farmacovigilancia. Combina el sistema tradicional de farmacovigilancia con nuevas tecnologías, como técnicas avanzadas de predicción bayesiana, (permitiendo la generación de señales a partir de un número escaso de notificaciones, comparaciones múltiples y estimación de la consistencia), herramientas de visualización, actualización automática de informes de seguridad, etc., y se espera que se constituya en una herramienta avanzada para la evaluación de la seguridad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*, 1989, 92:536-538.
- 2.- Dukes G. Los siete pilares de la insensatez. *Avances en Terapéutica* 1986;14:51-59
- 3.- Conde Olasagasti JL. Aportación de los estudios de efectividad en investigación y análisis de los servicios de salud. En Xavier Badía ed. "Avances en investigación de resultados en salud" 1ª Reunión Internacional. Madrid: Edimac, 2000: 93-108
- 4.- Ferrer JM, Palop V, Morales-Olivas FJ. La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos como método de farmacovigilancia. *SEMER*, 1989, 117:905-920.
- 5.- Lindquist M, Edwards IR. The WHO programme for international drug monitoring, its database, and technical support of the Upsala monitoring center. *J Rheumatol* 2001; 28:1180-7.
- 6.- Karch FE, Lasagna L. Toward the identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 1977, 219:247-254.
- 7.- Stolley PD. Datos de morbilidad y mortalidad aplicados al estudio de los efectos indeseables producidos por drogas y medicamentos. En Tognoni y Laporte Eds. "Principios de epidemiología del medicamento". Barcelona: Salvat Editores SA, 1982: 123-145.
- 8.- Lawson DH. Detecting adverse drug reactions—a concise update. I. Cohort and case control studies. *Int J Risk Saf Med*, 1991, 2:39-44.
- 9.- Lawson DH, Beard K. Intensive hospital-based cohort studies. En Strom ed. "Pharmacoepidemiology". Nueva York: Churchill Livingstone, 1989: 135-149.
- 10.- Shapiro S, Slone D, Laporte JR. El método caso-control en farmacovigilancia. En Tognoni y Laporte Eds. "Principios de epidemiología del medicamento". Barcelona: Salvat Editores SA, 1982: 199-213.
- 11.- International agranulocytosis and aplastic anaemia study. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *Br Med J*, 1988; 297:262-265.
- 12.- Lawson D. Intensive monitoring studies in hospitals—Boston Collaborative Drug Surveillance Program. En Inman WHW, ed. *Monitoring for drug safety*, 2ª ed. Lancaster: MTP Press, 1986: 255-76
- 13.- Inman WHW. Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción. En Tognoni y Laporte Eds. "Principios de epidemiología del medicamento". Barcelona: Salvat Editores SA, 1982: 233-259.
- 14.- Balkrishnan R, Furberg CF. Developing an optimal approach to global drug safety. *Journal of Internal Medicine* 2001; 250:271-279.