

FARMACOVIGILANCIA

hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos

Editado por: Raquel Herrera Comoglio · Luis Alesso

En colaboración con:

Uppsala Monitoring Centre



Farmacovigilancia

**hacia una mayor seguridad en el uso de
los medicamentos**

2012

Editado por:

Raquel Herrera Comoglio - Luis Alesso

en colaboración con

Uppsala Monitoring Centre



Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos / Raquel Herrera Comoglio ... [et.al.] ; coordinado por Raquel Herrera Comoglio ; con prólogo de Lindquist Marie. - 1a ed. - Córdoba : Raquel Herrera Comoglio Ediciones, 2012.
342 p.; 24x17 cm.

ISBN 978-987-28104-0-5

1. Farmacología. 2. Farmacia. I. Herrera Comoglio, Raquel. II. Herrera Comoglio, Raquel, coord. III. Marie, Lindquist, prolog.

CDD 615.1

Fecha de catalogación: 19/06/2012

Editores: Raquel Herrera Comoglio- Luis Alesso

Diseño de portada: Nayla Martínez, sobre una idea de Raquel Herrera Comoglio.

Imagen de portada: Detalle de *El jardín de las delicias*, de **Hieronymus Bosch** (el Bosco), Museo del Prado, 1480-1490).

Queda hecho el depósito que establece la ley 11.723

Prohibida la reproducción total o parcial, incluyendo fotocopias, sin la autorización expresa de los autores.

Farmacovigilancia

hacia una mayor seguridad en el uso de los
medicamentos

2012

Editores:

Raquel Herrera Comoglio

Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Luis Alesso

Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

en colaboración con

Uppsala Monitoring Centre



Uppsala Monitoring Centre es una fundación independiente de investigación científica, centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde 1978 está a cargo del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Farmacovigilancia

hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos

2012

Colaboradores

Luis Alesso
Inés Bignone
Geoffrey Bowring
Raquel Herrera Comoglio
Judith K. Jones
Marie Lindquist
Ronald Meyboom
Elki Sollenbring

Prólogo:

Marie Lindquist
Uppsala Monitoring Centre

Editado por:

Raquel Herrera Comoglio - Luis Alesso
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

en colaboración con Uppsala Monitoring Centre

Índice

Colaboradores	iii
Prefacio	vii
Prólogo	xi
<i>Marie Lindquist</i>	
Introducción	1
<i>Luis Alesso, Raquel Herrera Comoglio</i>	
I La Farmacovigilancia en el proceso de seguridad de los medicamentos	23
<i>Raquel Herrera Comoglio, Luis Alesso</i>	
II Monitorización espontánea: pasado y futuro	63
<i>Ronald Meyboom</i>	
III Algunos casos en la historia de la Farmacovigilancia	85
<i>Raquel Herrera Comoglio</i>	
IV Reacciones adversas a medicamentos	143
<i>Raquel Herrera Comoglio, Luis Alesso</i>	
V Evaluación de la causalidad en farmacovigilancia	193
<i>Luis Alesso, Raquel Herrera Comoglio Marie Lindquist</i>	

VI	Detección de la señal en farmacovigilancia	215
	<i>Luis Alesso, Raquel Herrera Comoglio, Inés Bignone</i>	
VII	Detección y verificación de problemas de seguridad de medicamentos	231
	<i>Raquel Herrera Comoglio, Judith K. Jones</i>	
VIII	El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud	291
	<i>Elki Sollenbring, Geoffrey Bowring</i>	

Colaboradores

Luis Alesso

Médico, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina (UNC), Especialista en Medicina Farmacéutica, Universidad Complutense de Madrid, España.

Profesor de la Unidad Académica de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNC.

Director de cursos de Formación en Farmacovigilancia - Servicio de Farmacovigilancia, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Cs. Médicas, UNC, Argentina.

Presidente y miembro fundador de la Sociedad Argentina de Farmacovigilancia y miembro del Comité Ejecutivo de la International Society of Pharmacovigilance (ISoP).

Inés Bignone

Médica, Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Directora de Evaluación de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (ANMAT) Argentina

Prof. adjunta de Farmacología de la Facultad de Medicina (UBA), Argentina.

Miembro fundador de la Sociedad Argentina de Farmacovigilancia.

Geoffrey Bowring

Licenciado en Artes (Música y Filología Francesa).

Coordinador de Publicaciones y Comunicación del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Responsable en UMC de la revista trimestral, Uppsala Reports, y de la preparación de materiales para la audiencia mundial.

Raquel Herrera Comoglio

Médica, Univ. Nac. de Córdoba, Argentina (UNC).

Máster en Farmacoepidemiología (Univ. Autónoma de Barcelona, España), Especialista en Medicina Nuclear (Universidad de Buenos Aires - Argentina), Lic. en Letras Modernas (UNC).

Docente de la Unidad Académica de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNC. Jefa del Servicio de Farmacovigilancia, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Argentina. Miembro fundador de la Sociedad Argentina de Farmacovigilancia.

Judith K. Jones

Médica, Farmacóloga, Farmacoepidemióloga, Especializada en Medicina Interna y Geriátrica, ejerció la medicina antes y después de sus responsabilidades reguladoras.

Directora de Office on Drug Safety (1979-1984) en Food and Drug Administration.

Directora de un grupo de investigación en farmacoepidemiología y regulación (*The Degge Group*). Presidente de la institución educativa *Pharmaceutical Education & Research Institute* (PERI, fundada en 1989).

También dirige DGI Inc, organización sin fines de lucro que desarrolló www.BridgeToData.org, para la investigación farmacoepidemiológica y económica.

Autora de alrededor de 200 artículos en farmacología, farmacovigilancia y farmacoepidemiología, y capítulos en libros de farmacoepidemiología.

Marie Lindquist

Máster en Farmacia (Univ. de Uppsala, Suecia), Doctora en Medicina, Univ. de Nijmegen, Holanda.

Directora de Uppsala Monitoring Centre desde septiembre de 2009.

Autora de numerosas publicaciones en seguridad de medicamentos, metodología para el reconocimiento temprano de señales, análisis de señales de reacciones adversas a medicamentos y nuevos desarrollos en señales, incluyendo el enfoque bayesiano de minería de datos

Vicepresidente de ISoP (2009-2012) y miembro de otras importantes organizaciones internacionales relacionadas con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Ronald Meyboom

Médico (Univ. de Leiden, Holanda), Doctor en Farmacología por la Univ. de Nijmegen, Holanda.

Prof. en el Departamento de Farmacoepidemiología y Farmacología Clínica de la Universidad de Utrecht, Holanda

Director del Centro Nacional de Farmacovigilancia de Holanda, durante más de 20 años (1973-1993). Trabajó en la fundación de farmacovigilancia LAREB desde 1992. Consultor de Uppsala Monitoring Centre, Suecia. Miembro del Signal Review Panel del UMC desde su creación.

Autor de más de 100 artículos de farmacovigilancia, co-autor del *Meyler's Side Effects of Drug Series*.

Miembro fundador de la International Society of Pharmacovigilance.

Elki Sollenbring

Farmacéutica, Master en Biociencias, Universidad de Uppsala. Formación en Farmacovigilancia en el Centro de Monitorización de Uppsala, Suecia, en la Escuela Nacional de Sanidad de Madrid, España y en la Agencia Europea de Medicamentos, London, Inglaterra.

Miembro del equipo de Formación, Entrenamiento y Consultoría del Departamento de Farmacovigilancia de Uppsala Monitoring Centre, donde está a cargo de la oferta, coordinación y desarrollo de la formación en farmacovigilancia y de apoyar a los miembros hispanohablantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud.

Prefacio

El modo en que las sociedades controlan las enfermedades y protegen la salud y la vida de la comunidad en su conjunto o de sus diferentes grupos es un hecho cultural en el que toda la sociedad participa, por acción u omisión, activa o pasivamente. Es al mismo tiempo el resultado del conocimiento científico y técnico del lugar y la época, pero también manifestación de las relaciones de poder y reflejo de creencias religiosas, tendencias vitales profundas y actitudes no racionalizadas. El concepto y la práctica de la salud y el cuidado de la enfermedad son mantenidos - o modificados - por la educación formal (ciencia, universidad) e informal (comunicación social) y transmitido por modelos culturales a nivel comunitario y familiar.

En solamente algunas décadas, el desarrollo de la terapia farmacológica no solamente ha revolucionado la medicina curativa y preventiva, sino que también ha transformado las expectativas culturales ante la muerte y el dolor, y ha permitido un ejercicio diferente de la sexualidad y la reproducción; y lo ha hecho de forma desigual en un mundo con marcadas desigualdades, tanto en las condiciones de vida, como en el acceso a la medicina, y en el desarrollo, producción, regulación y control de los medicamentos.

La farmacovigilancia comprende un conjunto de actividades informativas y científicas, y de acciones clínicas, administrativas y reguladoras, que se cumplen con el aporte de médicos, profesionales de la salud, universidades, industria farmacéutica, reguladores, y pacientes, con el objetivo de contribuir a una mayor seguridad en el uso de la terapia farmacológica.

El objetivo final es modificar comportamientos y promover una participación activa con acciones concretas de todos los que utilizamos las terapias farmacológicas.

El propósito de este libro es brindar un panorama general de los problemas de seguridad de los medicamentos, y de cómo la farmacovigilancia puede contribuir a un mejor conocimiento y uso de los fármacos.

Está dirigido principalmente a los profesionales de la salud que están día a día en contacto con el paciente y con los problemas relacionados con los medicamentos, con el propósito de motivarlos a tomar parte activa en la problemática de la utilización de los fármacos y de alentarlos a comunicar sus experiencias y conocimientos.

Con este fin se mencionan y explican los principales conceptos y métodos que permitan al profesional no especializado acceder a una mejor comprensión de la dinámica de la colección de información, análisis y evaluación científica en farmacovigilancia y de las eventuales decisiones y acciones reguladoras.

Incluye también información actualizada sobre aspectos de seguridad de los medicamentos y una reseña de las actividades y organización del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, dirigidas por el Uppsala Monitoring Centre.

Agradecemos especialmente a todos los que de alguna u otra manera han hecho posible este libro y a todos los que nos han brindado su apoyo en esta u otras tareas y nos han transmitido sus experiencias: a Estela Giménez y Pablo Bazerque, que dirigieron desde sus inicios la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) y su departamento de Farmacovigilancia en los años 1990; a Marie Lindquist, Ralph Edwards, Sten Olsson, del Uppsala Monitoring Centre; a Joan-Ramon Laporte y Xavier Vidal, de la Fundació Institut Català de Farmacologia; a Nicholas Moore y Alex Dodoo, de la International Society of Pharmacovigilance, y a toda la larga lista de profesionales de nuestro país y de otros que desde hace años trabajan en farmacovigilancia.

Nuestro agradecimiento en particular a los colaboradores de este volumen, Inés Bignone, Geoffrey Bowring, Judith Jones, Marie Lindquist, Ronald Meyboom y Elki Sollenbring, por su trabajo y

compromiso; a Jeffrey Aronson, Robin Ferner, Munir Pirmohamed y Michael Rawlins, por habernos facilitado el uso de las tablas de sus artículos.

A todos ellos, no solamente la gratitud profesional, sino el afecto que nace del respeto personal y que es la materia y alimento de cualquier obra o acción.

Raquel Herrera Comoglio

Luis Alesso

Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Prólogo

Como directora del Uppsala Monitoring Centre, tengo la gran satisfacción de presentar la nueva edición, totalmente revisada y actualizada, de “Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos”. Espero que esta importante y útil publicación sea ampliamente difundida y contribuya así a mejorar la seguridad del paciente en todas las regiones hispanohablantes.

Los principales objetivos de la farmacovigilancia (FV) son velar por la seguridad de los pacientes y mejorar su terapéutica y bienestar. Más de cuarenta años de trabajo en este campo han producido enormes avances, tanto en el ámbito de los conocimientos como en plano práctico. Sin embargo, todavía demasiados pacientes sufren los efectos nocivos de los medicamentos, y aún existen muchos aspectos de las reacciones adversas a medicamento para las cuales no existe una explicación satisfactoria.

Para lograr una farmacovigilancia efectiva es esencial que los profesionales de la salud y los pacientes sean conscientes de todos los problemas que pueden existir con los medicamentos que prescriben, dispensan o utilizan; y que estén dispuestos a comunicarlos a las organizaciones responsables. Para lograr este objetivo es necesario que la farmacovigilancia llegue y se desarrolle en todas las regiones de todos los países, y que los sistemas de notificación de reacciones adversas sean simples y accesibles.

Este libro puede desempeñar un importante papel en la toma de conciencia y en la educación de los profesionales clínicos. Los médicos, farmacéuticos o enfermeras atentos, perciben casi a diario las diversas manifestaciones de los efectos nocivos de los medicamentos: efectos indeseados, efectos colaterales inesperados y en ocasiones intolerables, o reacciones adversas a medicamentos (RAM); efectos terapéuticos subóptimos, dificultades en el manejo de

las dosis o problemas de cumplimiento: cada dato importa, todos son valiosos cuando son notificados, evaluados y comunicados, ya que pueden contribuir a disminuir los daños y mejorar la terapéutica de miles de pacientes en un país, o incluso en el mundo.

El Uppsala Monitoring Centre (UMC) ha tenido el privilegio de desarrollar y mantener la base de datos de notificaciones de casos de la OMS, Vigibase, a nivel mundial desde 1978, cuando las actividades del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fueron transferidas a Suecia desde la sede central de la OMS en Ginebra. Las alrededor de siete millones de notificaciones de los más de 120 países que actualmente contribuyen al Programa permiten la evaluación global de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos y la identificación de patrones de reacciones que pueden no resultar claras a partir de las notificaciones de un solo país.

La farmacovigilancia es una tarea internacional en todo el sentido de la palabra, sustentada con el compromiso y la participación de profesionales de todo el mundo. Participar en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS es una de las formas de contribuir a la seguridad de los pacientes mediante una tarea científica.

Desde su incorporación al Programa de Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, en 1994, Argentina ha desempeñado un papel preponderante en el desarrollo de las buenas prácticas en América Latina. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina) fue la sede del Congreso Anual de Centros Nacionales de Farmacovigilancia del Programa de Vigilancia Farmacéutica de OMS. En esa ocasión se publicó la primera edición de este libro, en el año 2007. Esta nueva versión, ampliamente documentada, constituye otra generosa contribución a la difusión de la farmacovigilancia y a hacer de la seguridad de los pacientes un aspecto esencial en las estrategias de salud de la región.

Espero que este libro, que brinda un amplio panorama de los principales temas de farmacovigilancia desde una perspectiva clínica

y de una forma accesible, tenga una excelente acogida entre los profesionales y estudiantes; y pueda de esta manera proporcionar un nuevo impulso a la búsqueda de medicamentos más seguros y a la seguridad de los pacientes en su utilización. La ciencia de la farmacovigilancia es compleja (basta mencionar la detección de señales y el análisis de riesgos y beneficios) pero, en la trinchera del consultorio médico y del tratamiento al paciente, la tarea – no por más simple menos importante- consiste en identificar los problemas que los pacientes han tenido con los medicamentos, y comunicarlos.

Mis sinceras felicitaciones al equipo que ha producido este libro y en especial al esfuerzo e iniciativa de los editores. Estoy segura de que los temas seleccionados y la calidad de su contenido harán posible que sus lectores hagan realidad su objetivo, y lo utilicen en beneficio de los pacientes en su importante tarea diaria de contribuir a la seguridad en el uso de los medicamentos.

Marie Lindquist

Directora
Uppsala Monitoring Centre, Suecia
Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud

Introducción

Luis Alesso, Raquel Herrera Comoglio

El desarrollo de la terapéutica farmacológica en las últimas décadas ha permitido grandes avances en el tratamiento y la prevención de enfermedades. Con el crecimiento de las economías, también es mayor el número de personas que acceden a medicamentos, con sus beneficios y sus riesgos.

El proceso de investigación preclínica y clínica que se realiza previamente a la autorización de un fármaco está orientado a evaluar en forma cualitativa y cuantitativa los efectos terapéuticos de un fármaco, y no puede identificar en su totalidad los efectos adversos de los medicamentos.

Si bien la seguridad de un fármaco se investiga desde el inicio del desarrollo de un fármaco, la seguridad de los medicamentos es el principal objetivo de los estudios posteriores a la comercialización de un fármaco.

La Organización Mundial de la Salud define la Farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado”.

Entre las actividades de prevención tienen una importancia especial la adecuada formación e información de los profesionales de la salud en cuanto a los efectos adversos de los medicamentos.

En esta introducción se definen los principales términos que se utilizarán en este texto y los objetivos de la farmacovigilancia.

I. Definiciones

I.1 Farmacovigilancia

Farmacovigilancia es “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con los fármacos”^{1,2}.

La farmacovigilancia abarca la vigilancia de la seguridad de especialidades medicinales, sangre y hemoderivados, medicamentos biológicos, hierbas, sustancias utilizadas para diagnóstico, como medios de contraste y sustancias radioactivas, vacunas y dispositivos médicos, tanto durante la fase pre-comercialización como durante la fase post-comercialización.

Algunos autores consideran que farmacovigilancia se refiere solamente a la vigilancia post-comercialización de los efectos adversos de los medicamentos³. Así las siguientes definiciones: “el estudio de la seguridad de los medicamentos comercializados en las condiciones de la práctica clínica en grandes poblaciones”⁴; o “el proceso mediante el cual se evalúa y se mejora la seguridad de los productos comercializados”⁵; o “la farmacovigilancia trata todos los problemas de seguridad de los medicamentos en sus condiciones normales de utilización, y abarca la recolección y análisis de la información de los medicamentos de la forma en que son utilizados en la comunidad”⁵. Otros autores definen farmacovigilancia como “la vigilancia, detección, evaluación y respuesta de los riesgos relativos a la seguridad de los fármacos durante el desarrollo clínico pre-comercialización, y durante la fase post-comercialización”⁶.

Con el término “riesgos asociados a los medicamentos”⁸ se engloba a todos los problemas relacionados con el uso de los medicamentos, incluyendo desde los riesgos inherentes al fármaco o a sus asociaciones como a la administración de medicamentos con principios activos de baja calidad, falsificados sin principios activos o con cantidades inadecuadas de principios activos, excipientes declarados o no, correctos o no, presencia de contaminantes.

Para un enfoque integral de los problemas relacionados con fármacos en la salud pública, es necesario incluir en la notificación de reacciones adversas los efectos adversos relacionados con mala utilización de fármacos, abuso de sustancias farmacológicas,

intoxicaciones y sobredosis, así como también la falta del efecto terapéutico esperado⁹, y los efectos adversos de la administración de hierbas y otras terapias tradicionales (de forma aislada o concomitante con productos farmacéuticos).

1.2 Medicamento

Medicamento¹ es "un producto farmacéutico, utilizado en seres humanos, para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades o para la modificación de funciones fisiológicas".

El concepto de medicamento se refiere al producto farmacéutico o sustancia concreta que se administra. En general contiene excipientes, y puede contener contaminantes. Es un producto manufacturado, y como tal, puede presentar variaciones en la calidad esperada, o ser falsificado o adulterado.

El término "producto medicinal" ha sido definido¹⁰ como:

- a. "Cualquier sustancia o combinación de sustancias que se considera con propiedades para tratar o prevenir enfermedades en seres humanos"; o
- b. "cualquier sustancia o combinación de sustancias que pueden ser utilizadas o administradas a los seres humanos, ya sea con la finalidad de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas por medio de su acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o realizando un diagnóstico médico".

Además del o los principios activos, en el medicamento pueden estar presentes¹:

- contaminantes;
- productos de degradación;
- excipientes y colorantes;
- adulterantes.

Un medicamento es un producto que contiene uno o más principios activos, más excipientes; o solamente excipientes; puede contener también contaminantes.

El compuesto activo es una sustancia con efectos biológicos probados (actividad farmacológica), que puede ser un fármaco o un

profármaco, pero también puede ser un elemento celular. El elemento que en el medicamento ejerce la acción puede ser:

- el fármaco que constituye el compuesto o principio activo (o que puede ser un profármaco, que deberá sufrir una bioactivación para convertirse en una sustancia con acción farmacológica); como así también los esteroisómeros que puedan estar presentes;
- compuestos utilizados para diagnóstico, como sustancias de contraste o radiofármacos;
- elementos biológicos, como virus inactivados o atenuados en las inmunizaciones;
- sangre y sus productos derivados (plasma, glóbulos rojos).

1.3. Problemas relacionados con los medicamentos

- ***Efectos adversos de medicamentos***

Efectos adversos a medicamentos, reacciones adversas a medicamentos, efectos indeseados a medicamentos son todos términos considerados sinónimos.

Según la definición del Uppsala Monitoring Centre, efecto adverso a medicamentos es "cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial e involuntaria, y que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica". Definiciones y clasificaciones de efectos adversos a medicamentos se exponen en el Capítulo 4.

- ***Uso inadecuado***

Si un medicamento no se administra de acuerdo a la dosis e intervalos de dosis correctos pueden producirse efectos adversos, especialmente los que dependen de la cantidad de fármaco administrada. El uso fuera de indicación o con fines no médicos puede evidentemente ser también causa de efectos adversos.

- ***Dependencia y adicción***

La potencialidad para inducir dependencia es en muchos casos una característica farmacológica del medicamento; en otros casos

intervienen también factores genéticos y sociales. Tolerancia, dependencia y reacciones de rebote a la suspensión del fármaco son de especial importancia en farmacovigilancia.

- ***Sobredosis e intoxicación***

La sobredosis de fármacos puede ser absoluta o relativa, puede ser resultado de iatrogenia, de conductas de abuso con fines recreativos o autolesivos, puede ser intencional o accidental, y puede ser aguda o crónica. La tolerancia a un fármaco puede llevar a aumentar la dosis, provocándose así un estado de intoxicación crónica.

- ***Falta de efectividad terapéutica***

Efectividad se refiere al efecto terapéutico del fármaco en una población real, no seleccionada; eficacia se refiere a la respuesta cualitativa y cuantitativa al fármaco en una población seleccionada, y se prueba mediante un ensayo clínico.

La falta de efectividad terapéutica puede producir efectos adversos leves o graves, y hospitalizaciones.

La falta de efectividad terapéutica puede estar causada por diferentes factores, a veces propios del paciente o de la enfermedad, y a veces dependientes del medicamento administrado¹¹:

- ✓ Defectos del producto farmacéutico: fallas de calidad en productos legítimos; inadecuada o ausente concentración de principio activo si se trata de medicamentos falsificados; defectos del producto por mal almacenamiento o pérdida de la cadena de frío;
- ✓ Interacciones farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas;
- ✓ Uso inapropiado: utilización del fármaco en esquemas de dosificación erróneos, ya sea por falta de cumplimiento por parte del paciente o por prescripción inadecuada en cuanto a dosis o tiempo de tratamiento;
- ✓ Errores de medicación (indicación errónea)
- ✓ Tolerancia (disminución del efecto del fármaco durante su administración en un tiempo determinado, debido a procesos adaptativos del organismo; para mantener el efecto es necesario aumentar la dosis) y taquifilaxia (insensibilidad al

fármaco tras la administración repetida en un corto periodo de tiempo)

- ✓ Resistencia de parásitos, bacterias y virus; resistencia de células tumorales
- ✓ Factores genéticos del paciente "metabolizadores ultrarrápidos" para los fármacos o "metabolizadores lentos" para los profármacos.

- ***Medicamentos de calidad inferior a la norma establecida***

Es un medicamento que no cumple con las normas de calidad exigidas. Puede ocurrir por errores en el proceso de fabricación o por deficiencias sistemáticas o accidentales en la elaboración, las que pueden ser conocidas o no, intencionales o no. Los medicamentos legítimos, dependiendo de los controles previos a su salida del laboratorio y de las condiciones de fabricación, también pueden ser de "calidad inferior a la norma".

- ***Medicamentos ilegítimos***

Son medicamentos que no se encuadran en el marco legal vigente: medicamentos falsificados, pero también medicamentos robados, vencidos, re-ensados, re-etiquetados, ingresados a un país de contrabando. Los medicamentos ilegítimos se consideran por definición de "calidad inferior a la norma", independientemente de sus características, y no deben ser utilizados.

- ***Medicamentos falsificados***

Según la definición de la OMS, un medicamento falsificado es aquel "en el cual su rótulo e identificación han sido deliberada y fraudulentamente modificados con respecto a su naturaleza y/ o origen". La falsificación puede afectar tanto a los productos terminados como a las sustancias farmacológicamente activas, excipientes, dispositivos médicos, kits diagnósticos y cualquier otro producto relacionado con la salud. Los medicamentos falsificados pueden ser tanto de marca como genéricos, pueden contener la composición adecuada u otra errónea, pueden tener menos o ninguna cantidad de principio activo, o pueden tener el envase falsificado.

La falsificación puede afectar a todos los productos:

- puede incluir productos con la composición correcta y con concentración correcta;
- con componentes inadecuados, ya sea en principios activos, como en excipientes, contaminantes o adulterantes
- sin ingredientes activos, con cantidad insuficiente de principios activos, o más raramente, con cantidad aumentada de algún principio activo;
- con envase falsificado.

1.4. Errores de medicación

Un error de medicación es cualquier hecho que se puede prevenir y que puede producir un uso inapropiado de la medicación o daño en el paciente cuando la medicación está dentro del ámbito de control del profesional de la salud, paciente o consumidor²³.

Un error de medicación es “un fallo en el proceso de tratamiento que produce o que puede producir un daño en el paciente”²⁴. El término “fallo” implica que hay un procedimiento, protocolo o tratamiento establecidos que deben cumplirse. Los profesionales de la salud y los pacientes, cada uno en su ámbito de competencia o de acción, deben conocer estos procedimientos y tratamientos.

Los errores de medicación pueden producirse a diferentes niveles en el proceso de la medicación²⁵: prescripción, etiquetado, envasado y nomenclatura del producto, dispensación, distribución, administración, educación, monitorización y uso de los productos farmacéuticos.

- El proceso de la prescripción: elegir un medicamento. Cuando el médico decide prescribir un medicamento, esta decisión puede estar afectada por los siguientes errores: prescripción irracional, inapropiada, no efectiva, infraprescripción y sobreprescripción.
- El acto de la prescripción: errores cuando se escribe la prescripción, ya sea en la identidad del paciente al cual se prescribe como en la identidad del fármaco, formulación, dosis, intervalo de dosis, vía de administración. Se incluye en este apartado la ilegibilidad de la prescripción.

- El proceso de manufactura de la formulación: concentración equivocada, presencia de contaminantes o adulterantes. Envase equivocado o que se preste a confusión.
- El proceso de la dispensación de la formulación: error en la identidad del fármaco dispensado, en su concentración, formulación o envase.
- El proceso de administrar o de tomar el fármaco: error en la dosis, en la vía de administración y en la duración del tratamiento.
- El proceso de controlar la terapéutica, por ejemplo no controlar los parámetros que indican toxicidad, no cambiar la terapéutica cuando es necesario, o error en el cambio de terapéutica.

Sin embargo, cuando se producen efectos adversos en un paciente, no siempre resulta claro si podría haber sido prevenido, y si puede ser considerado un error o no¹⁵. Pueden existir considerables diferencias en considerar lo erróneo o lo acertado de algunos procesos, como el de la prescripción.

“Cascada Prescriptiva”

La “cascada prescriptiva” es una forma de error de prescripción que comienza cuando una reacción adversa no se reconoce y es interpretada erróneamente como una nueva enfermedad o un nuevo síntoma, para los cuales se prescribe otro medicamento que puede causar otra reacción adversa¹⁶. No se refiere a cuando se reconoce una reacción adversa y se la *trata* con un medicamento. La cascada prescriptiva nace de un error (no reconocer la reacción adversa como tal).

El segundo medicamento prescrito puede ser innecesario, porque el origen del cuadro es el primer medicamento, y además pone al paciente en riesgo de presentar otra reacción adversa al segundo medicamento.

Para prevenir la cascada prescriptiva el médico siempre debe tener presente que cualquier nuevo signo o síntoma del paciente puede ser efecto de un medicamento, en el curso de un tratamiento actual o pasado, ya que hay efectos adversos de aparición tardía.

En ciertas situaciones puede ser también un medicamento administrado a otra persona, por ejemplo si es un neonato o un lactante puede tratarse de un medicamento administrado a la madre.

Algunos síndromes pueden deberse incluso a administración de medicación tópica a personas con contacto estrecho, por ej. el síndrome de virilización o desarrollo sexual precoz en niños cuyos padres utilizan productos hormonales tópicos.

1.6. Uso racional de medicamentos

El uso racional de medicamentos requiere que “los pacientes reciban los medicamentos adecuados a sus necesidades clínicas, en las dosis que convengan a sus necesidades individuales, por un periodo de tiempo adecuado, y con el costo más bajo para ellos y para su comunidad”¹⁷.

La Organización Mundial de la Salud estima que más de la mitad de los medicamentos son prescritos, dispensados o vendidos de forma inadecuada, y que la mitad de los pacientes no los toman de forma correcta.

La sobreutilización, infrautilización o mal uso de los medicamentos aumentan las probabilidades de que los medicamentos provoquen efectos adversos. Además significan un gasto innecesario de los recursos económicos en salud.

Como ejemplos de uso irracional se pueden mencionar el uso de un importante número de medicamentos en un solo paciente (algunos de ellos innecesarios), el uso inadecuado de antibióticos (para infecciones no bacterianas, o en una dosis inapropiada, o por un tiempo inadecuado), la prescripción de medicamentos en cuadros no definidos, sin haber realizado un adecuado diagnóstico (antihipertensivos o hipoglucemiantes orales).

II. El proceso de desarrollo de fármacos¹⁷⁻²⁰

Los nuevos fármacos se desarrollan con el objetivo de mejorar el tratamiento de una enfermedad o grupo de enfermedades, o para prevenir o retrasar un proceso patológico.

Calidad, eficacia y seguridad son los criterios principales para lograr la aprobación de un fármaco. Al momento de la aprobación se evalúa toda la experiencia preclínica y clínica que sobre seguridad haya demostrado ese nuevo fármaco.

El proceso de desarrollo de un fármaco es extremadamente costoso, necesita de una gran cantidad de recursos humanos y tecnológicos durante un periodo de hasta doce años, lo que puede representar aproximadamente hasta 1,000 millones de dólares, incluyendo todas las moléculas cuyo desarrollo no se continúa.

Como el medicamento es en la gran mayoría de los casos un producto comercial, en la elección de la enfermedad o proceso en los que va a actuar el nuevo medicamento intervienen consideraciones económicas referidas a cuál es la población que pueda no solamente beneficiarse con el medicamento sino también afrontar su costo.

Las nuevas moléculas que se investigan y que pueden finalmente ser aprobadas, no siempre aportan ventajas terapéuticas. Cuando existen otros fármacos para la misma indicación, muchas veces no se realizan los estudios comparativos, y sólo el 10% de los fármacos nuevos entre 1999 y 2005 lograron demostrar mayor eficacia frente a un comparador activo¹⁸.

II.1. Descubrimiento de un nuevo fármaco

En las últimas décadas se han producido importantes cambios en el proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco. El descubrimiento accidental de fármacos, como sucedió por ejemplo la penicilina, es un hecho cada vez más raro, y por regla general existe una programación y planificación previas, con la selección de una población y una patología de interés: fundamentalmente se trata de patologías de alta prevalencia en el mundo desarrollado.

Una vez definido el objetivo, se intenta conocer cuál es el o los puntos del proceso patológico en donde es conveniente intervenir para impedir más efectivamente su desarrollo.

Se identifica un blanco molecular (receptores, enzimas, canales iónicos, genes), y posteriormente se diseñan una enorme cantidad de moléculas que teóricamente pueden ejercer efecto sobre este blanco. Estas moléculas se prueban mediante sistemas de selección robóticos¹⁷.

II.2. Estudios pre-clínicos y clínicos

Una vez seleccionado un grupo de moléculas por su afinidad con el blanco, se mejoran tratando de lograr la máxima potencia y

selectividad, hasta que se logran uno o varios compuestos que se prueban en seres vivos. Este proceso tiene la potencialidad de producir fármacos más específicos y más efectivos.

Durante el proceso de desarrollo de fármacos hay una serie de encrucijadas en las que se decide continuar o no con la investigación de las moléculas, debido por ejemplo a las características farmacocinéticas del compuesto (por ejemplo, escasa solubilidad, o rápida metabolización). El desarrollo comienza siempre con estudios pre-clínicos de seguridad y la preparación una forma farmacéutica adecuada para los primeros estudios clínicos.

Al final de la fase pre-clínica se toma la decisión de seguir o no con el estudio en fase clínica, es decir, su administración a seres humanos. Los criterios más importantes de esta decisión surgen de la farmacología in vivo de las moléculas, y de su seguridad según los datos aportados por los estudios toxicológicos, de mutagenicidad y de seguridad realizados en animales.

Otro punto crucial es el paso de la Fase II a estudios más amplios, que exigen importantes recursos financieros. Al final de la Fase III se decide, a la luz de los datos de eficacia y seguridad, si presentar ante la autoridad reguladora la molécula como nuevo fármaco y con qué condiciones (indicaciones, restricciones de prescripción, etc.). Muchas moléculas del mismo grupo pueden seguir en estudio.

Las fases de investigación de un fármaco son sucesivas, pero estudios de fases anteriores pueden desarrollarse simultáneamente con fases más avanzadas, o pueden no seguir el orden por diversas razones.

Éticamente, puede no ser aceptable realizar la fase "primera vez en el ser humano" en voluntarios sanos con sustancias citotóxicas, y entonces la dosis máxima tolerada se establece en un pequeño número de pacientes.

En otros casos, hallazgos inesperados en Fase II pueden exigir la realización de otros estudios de Fase I para obtener datos farmacocinéticos específicos.

11.2.a. Estudios Pre-Clínicos - (Fase 0)

En los estudios pre-clínicos se determinan las acciones farmacológicas de la sustancia, al mismo tiempo que su mecanismo de acción, la especificidad de su efecto, y la toxicidad.

Tras la selección de una o varias moléculas se realizan estudios farmacológicos y toxicológicos *-in vitro* y/ o animales de experimentación *- in vivo-*. La finalidad de la fase pre-clínica es obtener información sobre la actividad farmacológica (eficacia) y la tolerancia (seguridad), que proporcionen las pruebas para decidir si se justifica la realización de estudios en seres humanos. Los estudios más importantes en esta fase son los estudios de toxicidad animal.

Los estudios de toxicidad animal se realizan en animales sanos. Para las moléculas pequeñas (no biológicas) se necesitan al menos dos especies, una de roedores (ratas o ratones, por lo general) y otra de no roedores (conejos, perros, monos, etc.). Las moléculas biotecnológicas deben ser probadas en las especies en las que son farmacológicamente activas, habitualmente son los primates. La vía de administración es la misma que se pretende utilizar en los estudios clínicos.

Los principales interrogantes que se deben resolver con los estudios de toxicidad animal se refieren a los efectos adversos que provoca el nuevo fármaco en estas especies, y cuál es el órgano o sistema más afectado. Los estudios consisten en pruebas de toxicidad aguda, sub-aguda y crónica. Las dosis máximas utilizadas en toxicidad animal son mucho más altas que las dosis utilizadas posteriormente en los seres humanos.

Se estudia también el efecto del medicamento sobre la reproducción, el potencial carcinogénico y el daño genético que puede inducir: los estudios de toxicidad incluyen estudios de fertilidad y embriopatías en ratas y estudios de teratogenicidad en ratas hembras y conejas y estudios peri y post-nacimiento en ratas hembras. La susceptibilidad de las distintas especies a los efectos teratogénicos es diferente: la talidomida no provocó teratogenia en ratas, pero sí en ratones, conejos y monos).

Se realizan estudios de mutación genética en bacterias, estudios *in vitro* en células de mamífero para investigar daño cromosómico, o estudios también *in vitro* en linfoma de ratón, y pruebas *in vivo* que investigan el posible daño cromosómico en células hematopoyéticas de roedores. En el caso de los compuestos biotecnológicos generalmente no son necesarios estudios de genotoxicidad.

Finalmente se investigan los efectos de la molécula en estudio en diferentes sistemas, principalmente cardiovascular y el SNC, en roedores, perros o primates. Desde hace algunos años se investiga el

efecto de los fármacos sobre los parámetros electrocardiográficos, especialmente la prolongación del intervalo Q-T, dado que es un rasgo asociado a arritmias potencialmente fatales.

Al final de la fase, se debe ser capaz de determinar valores que proporcionen información sobre la dosis aproximada en seres humanos:

- la dosis máxima efectiva, que es la dosis más alta que no produce efectos adversos;
- la dosis umbral, que es la dosis más baja a la que se observan efectos adversos;
- la dosis máxima permisible; y
- el índice terapéutico, que es la razón entre la dosis media tóxica y la dosis media efectiva.

Todos estos estudios se realizan en animales sanos, cuidadosamente seleccionados, controlados y alimentados. El valor de estas pruebas en el desarrollo de un fármaco ha sido objeto de debate, debido a la variabilidad en la posibilidad de extrapolar los resultados de las pruebas en animales a humanos. En algunos casos, no se ha podido predecir la toxicidad en humanos de fármacos ampliamente investigados en animales. Muchas reacciones tóxicas no son reproducibles en animales, por lo que las pruebas de laboratorio en animales no proporcionan un método confiable para predecir la toxicidad humana¹⁸.

Además de los estudios de toxicidad, los estudios preclínicos incluyen profundización del conocimiento de las características farmacocinéticas, el metabolismo, la forma galénica de la molécula, e información de la relación entre efectos y concentración plasmática in vivo.

Los estudios farmacocinéticos se realizan en diferentes especies animales. Otros estudios *in vitro* pueden proporcionar información sobre los posibles parámetros farmacocinéticos en seres humanos, incluyendo dosis y efecto en función del tiempo, proporción de la molécula que se liga a proteínas, la metabolización por isoenzimas del citocromo P450, y la estructura y actividad de los diferentes metabolitos.

Los estudios pre-clínicos deben anteceder a los estudios clínicos como forma de aportar la mayor cantidad de datos de seguridad y eficacia

antes de la administración a seres humano, si bien algunos se realizan también cuando los estudios clínicos ya están en marcha²⁰.

II.3. Ensayos clínicos

Tras las fases del desarrollo pre-clínico tiene lugar una etapa crucial, que es la primera administración a seres humanos. Antes del comienzo de realización de ensayos clínicos de Fase I, el laboratorio debe presentar a las autoridades regulatorias la documentación relativa a los estudios pre-clínicos, *in vitro* y en animales *in vivo*. Con la información necesaria sobre síntesis química, estabilidad, galénica y con los datos de estudios animales (actividad farmacológica, farmacocinética y toxicología) aprobados se puede pasar a la fase clínica.

Los ensayos clínicos han sido divididos tradicionalmente en Fases I a IV, las tres primeras fases corresponden al periodo pre-autorización (para una indicación determinada) y la última fase IV corresponde al periodo post-autorización (para esa determinada indicación, ya con autorización de comercialización).

Los ensayos clínicos de Fase I a fase III se desarrollan en condiciones controladas y todos los efectos, tanto terapéuticos como adversos, deben ser cuidadosamente registrados.

II.3.1. Estudios de Fase I

Son estudios de "primera administración de un nuevo fármaco a seres humanos" sobre la base de los estudios preclínicos farmacológicos y toxicológicos animales. El objetivo es investigar la tolerabilidad, seguridad, farmacocinética, y, cuando es posible, la farmacodinamia del compuesto en seres humanos.

Los estudios más importantes en Fase I son la administración de una única dosis o de múltiples dosis a voluntarios sanos. Los voluntarios sanos presentan menos variaciones fisiológicas que los pacientes y por tanto son más homogéneos.

Los participantes en estudios Fase I están hospitalizados y sometidos a supervisión intensiva 24 horas al día, incluyendo examen físico diario, determinación de presión arterial, pulso, registro de electrocardiograma y encefalograma, pruebas funcionales para detectar

toxicidad hepática, renal y hematológica. El número de personas a las que se administra el fármaco en los estudios de Fase I es variable, y habitualmente reducido.

En caso de que el fármaco sea potencialmente muy tóxico - antineoplásicos, antirretrovirales - la fase I se realiza en pacientes con la enfermedad en estudio.

Los estudios de fase I son fundamentalmente estudios de seguridad y de farmacocinética humana, pero pueden proporcionar datos de la farmacodinamia del preparado, lo que ayuda a definir la dosis inicial para los estudios en pacientes.

Las reacciones adversas a medicamentos graves durante los estudios de fase I no son frecuentes, pero se han producido casos resonantes.

Debido al escaso número de personas estudiadas, en esta fase se pueden determinar algunos de los efectos adversos de tipo A más frecuentes.

II.3.2 Estudios de Fase II

La Fase II de los ensayos clínicos consiste en la investigación de los efectos del fármaco, son los estudios de "primera vez en pacientes". El potencial beneficio del fármaco es evaluado en un pequeño grupo de pacientes. En esta fase se pueden establecer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas en personas con la enfermedad en estudio.

La fase II es un punto crítico en el desarrollo de un fármaco, ya que debe establecerse si se continúa con el desarrollo del medicamento o no. Con las excepciones ya citadas de los medicamentos oncológicos o antirretrovirales cuya toxicidad no permite su administración a voluntarios sanos en Fase I, los estudios de Fase II constituyen la primera administración del medicamento a pacientes.

El principal objetivo de los estudios de fase II es probar la eficacia de un fármaco para una indicación o patología determinadas y determinar la dosis o el rango de dosis para los estudios de Fase III. La seguridad del medicamento continúa siendo cuidadosamente evaluada, aunque el número de pacientes es limitado.

Para compuestos que representan un nuevo tratamiento, con un amplio margen de incertidumbre acerca de la eficacia y seguridad del medicamento, la fase II comienza con un ensayo clínico más reducido,

en pacientes seleccionados que padecen la enfermedad objeto del tratamiento; denominada fase II a. con el objeto de estudiar el potencial terapéutico y los efectos colaterales.

El caso de la severa hepatotoxicidad de fialuridina²¹, un fármaco en investigación para la hepatitis B, muestra la importancia de las pruebas para la predicción de los efectos adversos farmacológicos secundarios en los seres humanos. Estos efectos adversos graves tuvieron lugar en un estudio de Fase II, y 5 de los 15 participantes murieron, el resto tuvo que ser sometido a trasplantes hepáticos de emergencia. La toxicidad no se había presentado en cuatro especies animales. Los cultivos in vitro en hepatoblastos mostraron que la toxicidad se debió a la inhibición de la DNA polimerasa.

Los ensayos Fase II tardíos están dirigidos a establecer la eficacia del medicamento en el tratamiento de una enfermedad específica y a comparar su eficacia y efectos indeseables con aquellos de otros medicamentos registrados con propósito similar. También se determinan los rangos de dosis apropiados y los regímenes de administración, y de ser posible, también, se establecen las relaciones dosis respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

II.3.3. Estudios de Fase III

Los estudios de Fase III constituyen la última etapa del desarrollo de un nuevo medicamento con anterioridad a su aprobación. El principal objetivo de los estudios de Fase III a es confirmar los resultados de la Fase II y aportar datos convincentes del beneficio/riesgo del medicamento. Son estudios realizados en grupos más amplios de pacientes, con mayor variación en sus características (genéticas, de edad, sexo, de masa corporal).

Se exploran en esta fase el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes, así como características especiales del medicamento y/ o especialidad medicinal, (por ejemplo interacciones clínicamente relevantes, principales factores modificatorios del efecto, tales como la edad, etc.)

El diseño de los estudios es preferentemente aleatorizado y doble ciego. Generalmente, el diseño de estos estudios se realiza teniendo en cuenta las que serán las indicaciones normales de utilización del medicamento y/ o especialidad medicinal. Los estudios de seguridad

a largo plazo y de eficacia en variables no subrogadas son a veces solicitados por las autoridades reguladoras.

II.3.4. Estudios Post-Autorización de Fase IV

Son estudios que se llevan a cabo luego de que el fármaco ha sido comercializado para una determinada indicación. Estos estudios son ejecutados de acuerdo a las características con que fue autorizado el medicamento y/ o especialidad medicinal para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas y/ o confirmación de la frecuencia de aparición de las ya conocidas y las estrategias de tratamiento.

En los estudios de Fase IV, se deben seguir las mismas pautas éticas y científicas aplicadas a los estudios de fases anteriores.

Luego que un medicamento ha sido comercializado, los estudios clínicos diseñados para explorar nuevas indicaciones, nuevos periodos de administración, o nuevas combinaciones (asociaciones), etc., son considerados como estudio de nuevo medicamento y/ o especialidad medicinal, y por lo tanto corresponden a estudios pre-autorización.

III. Autorización de medicamentos para su comercialización

Las autoridades reguladoras de cada gobierno establecen las normas para el desarrollo y aprobación de nuevos fármacos para su comercialización. En el complejo proceso de desarrollo de un nuevo medicamento la legislación adecuada y los organismos técnicos de evaluación y control son elementos clave para garantizar que el nuevo fármaco cumpla con las expectativas de eficacia y con los parámetros de seguridad establecidos hasta el momento.

En Argentina el organismo que regula el registro de especialidades medicinales y los ensayos clínicos desde 1992 es la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación. En la actualidad está vigente el decreto 150/92, que prevé tres procedimientos de aprobación de medicamentos:

- a. para productos nacionales similares (en principio activo, concentración y forma farmacéutica) a otros aprobados en

Argentina o en EE.UU., Japón, Canadá, Israel y países ahora pertenecientes a la Unión Europea (Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Francia, Holanda, Italia, Reino Unido, Suecia y Suiza)

- b. para productos importados terminados idénticos y elaborados en el mismo lugar a los comercializados en los países antes mencionados.
- c. para innovaciones terapéuticas, es decir, productos que no sean similares.

La mayoría de los medicamentos en Argentina están en las categorías mencionadas en a) y b), existiendo muy pocos productos de innovación.

III.1 Indicaciones autorizadas y uso fuera de indicación

De acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos desarrollados por el laboratorio productor para una enfermedad determinada, las autoridades deciden otorgar la autorización de comercialización para una determinada indicación o para varias. Sin embargo, una vez comercializado, el fármaco está disponible para ser prescripto según criterio del médico; si la prescripción no se ajusta a las indicaciones autorizadas se conoce como "uso fuera de indicación".

Las autoridades reguladoras de los diferentes países no siempre autorizan las mismas indicaciones para un fármaco, y un producto puede estar autorizado para una indicación en un país o países y no en otros. Como generalmente los niños se excluyen de ensayos clínicos, en pediatría existe el problema de que los medicamentos utilizados no están autorizados para su uso en la población pediátrica, y lo mismo ocurre en general con las embarazadas.

IV. Objetivos de la Farmacovigilancia

Los objetivos generales de la farmacovigilancia¹ son:

- lograr una mejor atención del paciente y una mayor seguridad en relación con el uso de medicamentos;
- mejorar la salud pública y la seguridad con relación al uso de los medicamentos;
- contribuir a la evaluación de la efectividad -los beneficios- y de los

efectos adversos y otros problemas relacionados con la utilización de los medicamentos -el riesgo-;

- promover su uso seguro, racional y efectivo, consideración que incluye la evaluación costo-efectividad.
- promover la investigación, educación y la preparación clínica de los profesionales de los profesionales en farmacovigilancia, y la comunicación efectiva a los pacientes y al público.

Una gran variedad de mecanismos pueden producir un “efecto nocivo o no deseado” tras la administración de un fármaco o en el curso de un tratamiento de uno o varios fármacos o posteriormente al mismo, ya sea este tratamiento de corta o larga duración, como se tratará más adelante.

Los objetivos específicos de la farmacovigilancia son:

- ✓ la identificación de los efectos adversos e interacciones (fármaco-fármaco, fármaco-hierbas o fármaco-alimento) previamente desconocidos;
- ✓ la investigación del o los mecanismos por los cuales se pueden haber producido los efectos adversos;
- ✓ la detección de aumentos de la frecuencia de RAM conocidas;
- ✓ la cuantificación de estos efectos adversos, que sea posible realizar;
- ✓ la detección de la prescripción, administración y/o uso inadecuado de medicamentos;
- ✓ Identificación de los subgrupos de pacientes con particular riesgo de presentar reacciones adversas;
- ✓ Estimación de la relación riesgo/beneficio de un fármaco y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamento, mediante la vigilancia continua de los fármacos durante todo su uso;
- ✓ La descripción del perfil comparativo de efectos adversos de productos de la misma clase terapéutica;
- ✓ La investigación de las propiedades farmacológicas y tóxicas de un producto,
- ✓ Comunicación e información a profesionales de la salud, pacientes y autoridades reguladoras y pacientes;
- ✓ El diseño e implementación de planes y programas para la minimización del riesgo asociado a ciertos medicamentos.

- ✓ La confirmación o refutación de señales surgidas de diferentes fuentes.

Los centros de Farmacovigilancia deben alentar a los médicos a notificar toda reacción adversa que consideren importante, lo más detalladamente posible, y realizar un análisis causal de cada una de estas notificaciones.

Tan importante como la rápida transmisión de información hacia las bases de datos nacionales e internacionales (como la de Uppsala Monitoring Centre) es hacer una devolución de información al profesional que ha notificado, que puede ir desde un agradecimiento a un consejo sobre el manejo clínico de la reacción adversa.

La publicación de los problemas identificados (naturaleza, frecuencia, grupo de riesgo), incluyendo la situación del mismo problema en otros centros o a otros niveles y una propuesta de cómo resolverlos, se ha consolidado como una estrategia útil para mejorar la seguridad de las terapéuticas farmacológicas⁸.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- el uso racional y seguro de los medicamentos,
- la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados,
- la educación y la información a los pacientes

Referencias:

1. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia.
2. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1994 Feb;10(2):93-102.
3. Aronson JK. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability in *Stephen's detection and evaluation of adverse drug reactions*. Talbot J. y Aronson JK, Wiley-Blackwell, 6th edition 2012.
4. Mann RD, Andrews EB, Introduction in *Pharmacovigilance 2nd edition* John Wiley & Sons, Ltd, 2002, editado por Mann RD y Andrews EB.
5. Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1990; 9(6): 303-73
6. Lawson D, Beard K. Keynote Clinical Lessons from Pharmacovigilance. in *Pharmacovigilance 2nd edition* John Wiley & Sons, Ltd, 2002, editado por Mann RD y Andrews EB
7. Shake SAW, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology. *Drug Saf* 2002; 25(6): 467-71.
8. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf.* 2000 Jun;22(6):413-23.
9. Edwards IR, Biriell C. WHO Programme – Global Monitoring in *Pharmacovigilance: Second Edition* Mann RD, Andrews EB, 2007 John Wiley & Sons, Ltd.
10. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC300004481.pdf
11. Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf.* 2000 Aug;23(2):95-5.
12. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About medication errors. Available at <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>; consultado septiembre 2011.
13. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf.* 2006;29(11):1011-22
14. Ferner RE. The epidemiology of medication errors: the methodological difficulties. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Jun;67(6):814-20.
15. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMI.* 1997;315:1096-1099.
16. http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/#
17. Briejer M, van Brummelen P. Drug Development in *Drug Benefits and Risks, International Textbook of clinical Pharmacology*. Edited by Baxtel CI, Santoso B. and Edwards IR, the Uppsala Monitoring Centre, IOS press, 2nd edition, 2008.
18. van Lutijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Superior efficacy of new medicines? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 May;86(5):445-8.
19. Splever RN, Jones JK, Wardell W, Vodra W. The U.S. FDA in the Drug development, evaluation and approval process. In *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*. Editado por Griffin JP, 2009.
20. Atuah, Kwame N; Hughes, Dying; Pirmohamed, Munir Clinical Pharmacology: Special Safety Considerations in Drug Development and Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 27(8):533-534, 2004.
21. Pirmohamed, Park, Mechanisms of Adverse Drug Reactions, in *Pharmacovigilance, 2nd edition*, John Wiley & Sons, Ltd, 2002, editado por Mann RD y Andrews EB.

Capítulo I

La Farmacovigilancia en el proceso de seguridad de utilización de medicamentos

Luis Alesso, Raquel Herrera Comoglio

Las reacciones adversas a medicamentos son causa de ingresos y prolongación de hospitalizaciones, especialmente en los pacientes de mayor edad y en los más vulnerables. Diversos estudios han demostrado que producen una mortalidad considerable y que ocasionan importantes gastos a los sistemas de salud. La gran mayoría de las reacciones adversas a medicamentos son conocidas, y en una proporción significativa son prevenibles.

Los sistemas de notificación voluntaria desempeñan un importante papel en la detección de reacciones adversas y de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos.

No solamente los responsables de la autorización y elaboración del medicamento -reguladores e industria-, sino los médicos clínicos, los farmacéuticos y otros profesionales de la salud y los pacientes deben participar activamente en esta vigilancia, ya que las reacciones adversas tienen lugar en el ámbito clínico.

Las Universidades tienen un papel fundamental en el proceso de proteger la seguridad de los pacientes proporcionando formación continuada a todos los profesionales que participan en el uso de los medicamentos.

La experiencia de servicios de farmacovigilancia en hospitales universitarios, con actividades de consulta, difusión de información de seguridad y desarrollo de estudios, ha producido importantes resultados.

Los países de recursos limitados tienen la necesidad de incorporar la farmacovigilancia en su estructura sanitaria y en la formación médica, para mejorar la salud de la población y para evitar pérdidas de recursos económicos.

Introducción

El objetivo de la Farmacovigilancia es mejorar la seguridad del paciente mediante la detección, comprensión y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos¹⁻³. La seguridad de los medicamentos se estudia en todas las fases del desarrollo de un fármaco, desde las fases preautorización (pre-clínica y clínicas) a la fase post-autorización, durante todo el ciclo de utilización del medicamento.

La autorización de comercialización de un determinado fármaco para una indicación determinada se basa en las evaluaciones de su eficacia y de su seguridad, realizadas mediante ensayos clínicos realizados en condiciones bien definidas y limitadas: duración relativamente corta, número relativamente reducido de personas con características específicamente determinadas⁵⁻⁸ (Cuadro 1).

Tras su comercialización, los fármacos son utilizados en un número de personas considerablemente mayor, durante mayor tiempo, en poblaciones con características diferentes y también para indicaciones no autorizadas^{1,3,5-8}. Pueden aparecer nuevos efectos adversos, o bien los efectos adversos conocidos pueden mostrarse con una frecuencia o con una severidad que alteran sustancialmente la relación beneficio-riesgo que sustentó la autorización. Por las características de los ensayos clínicos pre-autorización, antes de la comercialización de un fármaco no pueden ser detectados los efectos adversos raros, los diferidos o los que aparecen como consecuencia de la administración prolongada.

"La prescripción de una formulación farmacéutica puede considerarse una forma de 'cirugía química', ya que todos los ingredientes del producto pueden afectar el funcionamiento de todo el cuerpo.

La cirugía es considerada como un procedimiento de excepción y se toman todos los recaudos para que el paciente esté bien informado de sus riesgos y consecuencias. Sin embargo, la prescripción de un fármaco puede ser un procedimiento aún más importante, aunque no todos los profesionales de la salud son conscientes de sus posibles efectos sobre el paciente."

Edward Napke (3,4)

Cuadro 1

Características de los ensayos clínicos pre-autorización que dificultan la detección de problemas de seguridad de los medicamentos³

Poblaciones homogéneas
Excluyen a embarazadas, niños, a personas con otras patologías además de la del estudio y a personas de edad avanzada.
Tamaño de la muestra
Una muestra de reducido tamaño (<1000) disminuye la posibilidad de presentación de efectos adversos raros.
Duración limitada
Ciertos efectos tardíos (como el cáncer) no pueden detectarse en estudios de duración limitada.
Condiciones controladas del uso del medicamento
En el "mundo real" las condiciones de uso de los medicamentos pueden cambiar sustancialmente, sobre todo por el uso de medicación concomitante que no se utilizaba, prohibida y/o no prevista durante el estudio como posible interacción.

La farmacovigilancia o "vigilancia de la seguridad de los medicamentos" comprende un conjunto de actividades y métodos que tienen por objetivo detectar posibles problemas de seguridad de los medicamentos, analizarlos e investigarlos, realizar una reevaluación de la seguridad del producto y colocarla en el contexto de la relación beneficio/riesgo de su utilización en los pacientes. Finalmente, la toma de decisiones basada en la evaluación del riesgo de los medicamentos en comparación con su beneficio es realizado por organismos de regulación y control de medicamentos, que son los responsables de la autorización de la comercialización del medicamento y de la información del prospecto o ficha técnica del producto.

Aunque los efectos adversos y la evaluación del riesgo de los medicamentos son competencia de los reguladores (para realizar recomendaciones, alertas, cambios o restricciones de indicación y

retiradas de fármacos del mercado), las reacciones adversas tienen lugar en la práctica clínica, y es por esto que la farmacovigilancia necesita de la colaboración de y la comunicación entre todos los participantes del sistema sanitario⁷.

Los sistemas de notificación voluntaria

Antes del establecimiento de los sistemas de notificación voluntaria, la publicación en *The Lancet* de la carta del médico australiano McBride con sus observaciones sobre focomelia y uso de talidomida en el embarazo, marcó un hito y puso de manifiesto la necesidad de un sistema que recoja y analice las observaciones de los profesionales de la salud, y que tenga la capacidad de adoptar rápidamente las

medidas necesarias para proteger a la población. Es de notar que transcurrieron unos cuatro años entre la comercialización de la talidomida (octubre de 1957) y el reconocimiento de estos efectos (diciembre de 1961), y que la teratogenia era la manifestación de efectos farmacológicos que no habían sido investigados antes ni después de la autorización de comercialización.

La notificación voluntaria es un método que recoge datos generados durante la utilización de medicamentos, principalmente en el ámbito clínico, a través de un sistema que permite la comunicación de observaciones de problemas de seguridad de medicamentos de casos individuales. Luego, esta información es evaluada y eventualmente investigada.

"Las anomalías congénitas se presentan en el 1-5% de los niños. En los meses pasados he observado una incidencia de casi el 20% de múltiples anomalías severas en niños nacidos de mujeres que habían tomado talidomida ('Distaval') durante el embarazo como antiemético o sedante.

Estas anomalías se presentan en estructuras derivadas del mesénquima, es decir, huesos y musculatura del intestino. El desarrollo de los huesos parece verse especialmente afectado, con polidactilia, sindactilia y falta de desarrollo de los huesos largos (fémures y radios anormalmente cortos).

¿Algunos de sus lectores ha visto anomalías semejantes en niños de mujeres que tomaron este fármaco durante su embarazo?"

W.G. McBride(10)

Cuadro 2.
Características de las reacciones adversas tipo A y tipo B (16)

Características	Tipo A	Tipo B
Relación con la dosis	Generalmente presenta una buena relación	No presenta una relación simple
Predictibilidad a partir de la farmacología conocida	Sí	Generalmente no
Factores del huésped	Los factores genéticos pueden ser importantes	Dependientes de factores del huésped (generalmente no identificados)
Frecuencia	Frecuentes	Raros
Severidad	Variable, generalmente no graves	Variable, proporcionalmente más severos
Consecuencias clínicas	Alta morbilidad y baja mortalidad.	Altas morbilidad y mortalidad
Porcentaje del total de RAM	80%	20%
Fases en la que son detectadas	Fases I-III	Generalmente Fase IV, ocasionalmente Fase III
Modelos animales	Generalmente reproducibles en animales	No se conocen modelos animales

Los sistemas de farmacovigilancia basados en la “notificación espontánea” o “notificación voluntaria” se crearon originalmente como respuesta a la catástrofe que, a partir de 1957 y en los primeros años de la década de 1960, golpeó con fuerza a las sociedades del mundo desarrollado (en EE.UU. no se comercializó y se presentaron unos 20 casos), aunque las trágicas consecuencias del uso de la talidomida se manifestaron también en los países de menores recursos, y conmocionó a toda la comunidad científica y a la opinión pública. En 1963, la XVI Asamblea Mundial de la Salud adoptó la resolución mediante la cual reafirmaba la necesidad de acciones tempranas para la rápida difusión de reacciones adversas a medicamentos (WHA 16.36). El sistema de notificación de ficha o tarjeta amarilla (*Yellow Card*) se implantó en el Reino Unido en 1964, el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud fue creado como proyecto piloto en 1968 y se implementó a partir de 1970, y el sistema de notificación voluntaria de sospechas de efectos adversos de medicamentos de los EE.UU. (*Adverse Event Reporting System, AERS*), en 1969.

Los sistemas de notificación espontánea analizan la información contenida en estas comunicaciones de médicos, profesionales de la salud, y pacientes (una de sus ventajas es la amplitud de sus fuentes de información) y los problemas de seguridad detectados son estudiados y evaluados por métodos específicos. Los sistemas de notificación voluntaria han resultado y resultan útiles sobre todo para detectar efectos adversos tipo B (“*efectos del paciente*”) y algunos efectos tipo A (“*efectos del fármaco*”) (Cuadro 2). Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad asociadas a reacciones adversas se deben principalmente a los efectos tipo A, y para la cuantificación de estos efectos y la evaluación de su riesgo son necesarios otros métodos farmaco-epidemiológicos¹¹.

Los sistemas de notificación voluntaria son relativamente fáciles de crear y en teoría poco costosos de mantener, aunque la disparidad de sus resultados en los diferentes países demuestra que la implantación y el funcionamiento del sistema dependen en gran medida de la actividad académica, científica y reguladora de cada país y de la voluntad de la política de salud, así como también de los recursos que se le asignen.

En los EE.UU. y en diversos países europeos (España, Francia, Holanda, Reino Unido, Suecia), en Australia, en Canadá, las actividades de vigilancia de seguridad de los medicamentos

produjeron importantes resultados desde sus primeros años¹¹⁻¹⁴ (Cuadros 3, 4 y 5).

La vigilancia de seguridad de los medicamentos es un proceso que abarca todo el ciclo de vida del medicamento y en el cual están involucrados no solamente reguladores e industria, sino los médicos clínicos, los farmacéuticos y los pacientes.

Cuadro 3

Algunos fármacos retirados del mercado en el Reino Unido por problemas de seguridad e identificados por notificaciones de reacciones adversas al *Committee of Safety of Medicines (CSM)* (13)

Año de Retirada en R.U.	Fármaco	Indicación	Efecto Adverso
1967 (autorizado en 1965)	Ibuprofenac	AINE	Hepatotoxicidad
1983	Indoprofeno	AINE	Toxicidad gastrointestinal
1982	Benoxaprofeno	AINE	Hepatotoxicidad
1984	Fenitofenac	AINE	Toxicidad gastrointestinal y cutánea y carcinogenicidad
1984	Feprazona	AINE	Toxicidad gastrointestinal
1986 (autorizado en 1983)	Indometacina sódica trihidrato	AINE	Perforación gastrointestinal
1986 (autorizado en 1983)	Zimeldina	Antidepresivo	Síndrome de Guillain-Barré, (*) Neuropatía periférica
1986	Nomifensina	Antidepresivo	Hepatotoxicidad y anemia hemolítica

(*)También notificado en Australia y Japón AINE: anti-inflamatorio no esteroideo

Cuadro 4

Fármacos retirados del mercado por razones de seguridad, identificados a partir de notificaciones voluntarias o notificaciones de casos, EE.UU., desde 1978 hasta 2003 (14,15)

Año	Fármaco	Indicación	Motivo
1978	Fenformina	Diabetes mellitus	Acidosis láctica
1980	Ticrinafen	Úricosúrico, diurético	Hepatoxicidad
1982	Benoxaprofeno	AINE	Hepatoxicidad
1983	Zomepirac sódico	AINE	Anafilaxia
1985	Hormona de crecimiento de extracto hipofisario	Retraso del crecimiento	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
1986	Nomifensina	Antidepresivo	Anemia hemolítica
1987	Suprofen (1986)	AINE	Dolor lumbar por cristales de ác. úrico en túb. renales (81)
1991	Goma Guar (retirado también en Australia)	Suplemento dietario de venta libre	Obstrucción esofágica (82)
1991	Encainida	Antiarrítmico	Exceso de mortalidad*
1992	Temafloraxina (1992)	Antibiótico	Anemia hemolítica (frecuentemente asociada a insuficiencia renal y/o hepática y/o coagulopatía)
1993	Flosequinan (1992)	Antiarrítmico	Exceso de mortalidad
1997	Fenofaleína	Laxante de venta libre	Carcinogenicidad**

* Comprobada en ensayos clínicos.

** Comprobada en estudios animales.

Cuadro 4 (cont.)

1997	Fenfluramina (1973)	Suplemento dietario de venta libre para la obesidad	Valvulopatías cardíacas
1997	Clorhidrato de dexfenfluramina (1996)	Suplemento dietario de venta libre para la obesidad	Valvulopatías cardíacas
1997	Terfenadina (1985)	Antihistamínico	Interacciones farmacológicas/ arritmias ventriculares
1998	Mibefradil (1998)	Antihipertensivo	Interacciones farmacológicas/ eventos cardiovasculares
1998	Bromfenac (1997)	AINE	Hepatotoxicidad
1999	Astemizol (1988)	Antihistamínico	Interacciones farmacológicas/ arritmias ventriculares
1999	Grepafloxacin (1997)	Antibiótico	Arritmias ventriculares
2000	Troglitazona (1997)	Diabetes mellitus	Hepatotoxicidad
2000	Cisaprida (1993)	Procinético digestivo	Interacciones farmacológicas/ arritmias ventriculares
2000	Alosetron * (2000)	Síndrome de intestino irritable	Colitis isquémica y complicaciones de constipación
2000	Fenilpropanolamina	Remedios de venta libre para el resfrío	ACV hemorrágico
2001	Rapacuronio (1999)	Anestesia	Broncoespasmo
2001	Cerivastatina (1997)	Hipercolesterolemia	Rabdomiólisis

Cuadro 5

Fármacos retirados del mercado en España por problemas de seguridad e identificados por notificaciones de reacciones adversas (Tarjeta amarilla) (11)

Año	Fármaco	Indicación	Efecto adverso
1987	cinepacida	vasodilatador	agranulocitosis
1988	cieboprida	gastrocinético	riesgo de distonía aguda elevado
1990	cincofeno	uricosúrico	hepatotoxicidad
1992	droxicam	AINE	hepatotoxicidad
1992	glafenina	analgésico	hipersensibilidad, hepatotoxicidad
1993	gangliósidos	Trat. de neuropatías	síndrome de Guillain-Barré y otras polirradiculoneuropatías agudas
1994	bendazac	Trat. de cataratas	hepatotoxicidad
1997	pirtilidiona	hipnosedante	hepatotoxicidad
1998	ebrotidina	AntiH ₂	hepatotoxicidad
2001	cerivastatina	hipocolesterolemiante	rabdomiólisis
2002	nimesulida	AINE	hepatotoxicidad
2005	extracto enólico de té verde	Suplemento dietario	hepatitis
2005	veraliprida	crisis vasomotoras de menopausia	Reacciones extrapiramidales y psiquiátricas

* Año de retirada en España

Todos los países y todas las poblaciones deberían participar activamente en este proceso: las diferencias locales en los efectos de los medicamentos cuentan no solamente para prevenir efectos adversos o resolver problemas de calidad en el ámbito donde se originan, sino que pueden aportar mayores conocimientos acerca del fármaco en sí, por ejemplo en cuanto a diferencias farmacogenéticas.

Sin embargo, gran parte de la información generada por la vigilancia seguridad de los medicamentos (y gran parte de las decisiones que ocasiona) proviene de países desarrollados, que tienen un importante consumo de medicamentos y cuentan con sistemas de vigilancia establecidos desde hace varias décadas. Comparativamente, los sistemas de vigilancia en los países en desarrollo, carecen – con excepciones – de implantación sólida en la estructura de la atención médica y en la formación de los profesionales, así como en la cultura del uso de los recursos sanitarios. Los países de América Latina se incorporaron al sistema en los años 1990. En la última década se ha impulsado fuertemente la implantación y el desarrollo de sistemas de notificación de farmacovigilancia en países de bajos ingresos, particularmente en África, enfocados en las terapias contra VIH/SIDA, malaria y tuberculosis².

A pesar de los avances realizados en América Latina y de las casi dos décadas transcurridas tras la creación de departamentos de farmacovigilancia en los organismos reguladores de medicamentos, son necesarios un mayor compromiso y colaboración por parte de los profesionales de la salud, la universidad, los organismos reguladores y de la sociedad en conjunto.

En América Latina las estructuras estatales, la red sanitaria, la cobertura médica, la normativa de fabricación y distribución de medicamentos presentan fuertes desigualdades y están lejos, en mayor o menor medida, de sus homólogos en los países desarrollados. Nuestras poblaciones son más heterogéneas en términos de acceso a la salud y a los medicamentos, los recursos financieros para salud y educación son generalmente escasos y las crisis económicas producen más daños estructurales que en los países desarrollados.

No solamente la accesibilidad, sino también la calidad de los medicamentos presentan frecuentemente importantes diferencias, lo que aumenta la desigualdad también en cuanto al riesgo de utilizar medicamentos más económicos pero con mala calidad.

Aunque en los países no desarrollados las actividades de control de seguridad y de prevención son consideradas por muchos como más o menos prescindibles y de resultados poco demostrables, la farmacovigilancia forma parte de temas urgentes en los países de menores ingresos, de la misma manera que lo son el acceso igualitario al cuidado de la salud y a los tratamientos médicos, la utilización

racional de los recursos sanitarios y el registro informatizado de datos de salud.

En los países donde no existe una completa garantía de la calidad y legitimidad de los medicamentos comercializados en el circuito legal, parte más o menos sustancial de los esfuerzos del personal de farmacovigilancia se dedica a investigar la posibilidad de que la causa de los efectos indeseados provenga de las características del producto farmacéutico (y no las del fármaco en sí).

I. Importancia de las Reacciones adversas a medicamentos

En estudios realizados en países desarrollados se ha estimado que hasta el 16.8% de las hospitalizaciones¹⁷ son debidas a reacciones adversas a medicamentos (RAM). (Tabla 1). Se dispone de pocos datos de países con escasos o medianos recursos, pero se puede suponer que la incidencia es mayor cuanto mayor sea heterogeneidad en la calidad de los medicamentos y cuanto más deficiencias presente la atención médica y las condiciones del país. Registrar y analizar estos datos permitiría conocer qué porcentaje del gasto médico se utiliza para tratar las consecuencias de las RAM en los países en desarrollo.

Un metanálisis¹⁸ de 39 estudios prospectivos en hospitales, realizados durante un período de 32 años, dio como resultado una estimación de que unas 106.000 personas habrían fallecido en los EE.UU. en el año 1994 por reacciones adversas a medicamentos, cifra que significa el 4.6% de los 2,286,000 de fallecimientos por todas las causas registrados ese año, lo que coloca a las reacciones adversas a medicamentos como entre la 4ª y 6ª causa de muerte.

Este estudio estimó una mortalidad de 0.32% para todas las RAM hospitalarias (las que motivaron el ingreso y las que ocurrieron en pacientes hospitalizados). Otros resultados fueron que las reacciones adversas graves se presentaban en el 6.7%, porcentaje que aumentaba al 15.1% si se consideraban todos los grados de severidad.

En este estudio solamente se tuvieron en cuenta reacciones adversas que ocurrían con medicamentos adecuadamente prescritos y administrados, excluyendo los errores de administración, y se excluyeron también las RAM consideradas posibles.

Tabla 1
Mortalidad en pacientes hospitalizados por reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Autor	País	Periodo	Mortalidad (n)	Mortalidad (%)
Lazarou et al (18)	EE.UU.	1966-1996		0.13%
Pirmohamed et al(20)	Reino Unido	11/2001 04/2002	28	2.3% (*)
Carrasco-Garrido et al (21)	España	2001-2006	19,734	5.64% (**)
Wu et al (22)	Reino Unido	1999-2008	26,399	4.7% (***)
Van der Hooft et al (24)	Holanda	2001	734	6%

* Representa un 0.15% de la mortalidad intrahospitalaria

De acuerdo a los resultados de un estudio en dos grandes hospitales del Reino Unido y el total de ingresos hospitalarios en Inglaterra (unos 3.8 millones), Pirmohamed et al¹⁹ estimaron que las reacciones adversas a medicamentos causaban la muerte de 5,700 pacientes hospitalizados por RAM cada año y que, sumando los decesos de pacientes causados por RAM durante la estancia hospitalaria (pero que no habían sido ingresados por RAM), esta cifra ascendía a 10,000 pacientes fallecidos.

Diversos estudios sobre ingresos o prolongación de estancias hospitalarias causadas por Reacciones Adversas a Medicamentos han demostrado que la mayoría de estos efectos son evitables (entre el 50% y el 70%) y que el sufrimiento y el gasto ocasionados podían no haberse producido eligiendo el fármaco correcto a la dosis correcta, evitando interacciones, o no utilizando fármacos.

Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) como causa de hospitalizaciones

De acuerdo a los resultados de 17 estudios que incluyeron 28, 017 pacientes en 17 investigaciones publicadas durante un periodo de 30 años (1966-1999), el metanálisis de Lazarou¹⁸, estimó que, en el 4.7% de pacientes fueron hospitalizados por reacciones adversas a medicamentos.

Los estudios incluidos presentaban diferentes resultados, desde el 1.0% hasta el 16.8%. De acuerdo a esos datos, también estimó que en 1994 fueron hospitalizados 1,547,000 pacientes en los EE.UU. debido a RAM.

En un metanálisis reciente de 25 estudios que incluyeron 106,586 pacientes¹⁹, se estimó el porcentaje de hospitalización de reacciones adversas en un 5.3% (2,143 pacientes hospitalizados por reacciones adversas en diversos estudios con resultados de 0.16% a 15.7%), con diferencias entre los diferentes grupos de edad.

Estudios recientes realizados en países europeos estiman que las RAM causan entre un 0.9%-6.5% del total de hospitalizaciones (Tabla 2). Las diferencias pueden explicarse por la metodología utilizada y por la edad de la población incluida.

La identificación por código de ingreso (CI) proporciona porcentajes menores que la revisión de casos (RC), ya que depende de la identificación de la RAM por el médico ya que una muestra que incluya todas las edades produce una incidencia menor: en los estudios donde se ha investigado la evolución del porcentaje de hospitalizaciones por RAM durante varios años, puede reflejar un aumento real o bien una mejor identificación de la reacción adversa.

También depende de la edad de la población incluida, dado que las RAM causan mayor número de hospitalizaciones en los pacientes de edad avanzada. La polimedición es un factor independiente de la edad que aumenta la frecuencia de RAM.

Un estudio²⁰ llevado a cabo en dos hospitales de Inglaterra entre noviembre de 2001 y abril de 2002 estudió las historias clínicas de 18,820 pacientes mayores de 16 años. Sus resultados señalan que

Tabla 2
 Porcentaje de hospitalizaciones causadas por reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Autor	País	Periodo	Número total de pacientes	Método	% de ingresos por RAM
Pirmohamed et al (20)	Reino Unido	2001-2002	18,820	RC	6.5%*
Van der Hoof et al (23)	Holanda	2001	668,714	CI	1.83% (n=12,249) 0.8% < 18 años 3.2% >80 años
Carrasco-Garrido et al (21)	España	2001-2006	350,835	CI	1.69%** 0.81% (2002) 1.67% (2006)
Van der Hoof et al (24)	Holanda	2003	2,238	RC	5.1% (n=115)
Wu et al (22)	Reino Unido	1999-2008	59,718,694	CI	0.9% + 76.8%
Wu et al (22)	Reino Unido	2008-2009	6,830,067	CI	1.1%*** (n=75,076)
Brvar et al (25)	Eslovenia	2009	520	RC	5.8% (n=30)

* Solamente mayores de 16 años

**El 39.5% en pacientes de 57-75 años y el 35.9% en mayores de 75 años

*** El 58.7% de los cuales en pacientes de 65 años o mayores

hospitalizaciones (6.5% del total) estuvieron relacionadas con medicamentos, con la RAM como causa directa de admisión en el 80% de los casos y como causa contribuyente en el 20% restante. De los pacientes hospitalizados por reacciones adversas, fallecieron un 2% (0.15% de todos los pacientes hospitalizados). La mayoría de las

reacciones adversas eran evitables (9% definitivamente evitables y el 63% posiblemente evitables).

Los fármacos más comúnmente causante de reacciones adversas fueron la aspirina a bajas dosis, diuréticos, warfarina, y antiinflamatorios no esteroideos diferentes a aspirina, siendo la hemorragia gastrointestinal el efecto adverso más común.

En este estudio no se incluyeron los pacientes con sobredosis deliberada o involuntaria, y los que presentaron agravamiento de los síntomas debido a falta de cumplimiento de la medicación.

En el total de hospitalizaciones relacionadas con RAM, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los diuréticos fueron los fármacos relacionados más frecuentemente relacionados con efectos adversos (29.6 % y 27.3%, respectivamente), mientras que el anticoagulante oral warfarina estuvo relacionado en el 10.2% de los efectos adversos.

Este estudio muestra que, entre los pacientes que finalmente fallecieron, las reacciones adversas más frecuentes causantes de la hospitalización fueron las gastrointestinales (hemorragia intestinal y perforación de úlcera duodenal), relacionadas en general por AINEs.

Los AINEs también se encontraron relacionados en los casos de hemorragias intracraneales, mientras que otros fármacos de prescripción muy común, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) estuvieron relacionados en los casos fatales de insuficiencia renal.

Entre 2001-2006, un estudio²¹ realizado sobre registros hospitalarios estimó que en España 350,835 ingresos hospitalarios estaban relacionados con reacciones adversas a medicamentos (excluyendo sobredosis intencionales, errores de administración y fallos terapéuticos), lo que representa el 1.69% del total de hospitalizaciones de ese país en ese periodo. Esta cifra se considera infraestimada debido a que se basa en el código de ingreso hospitalario, en otros estudios de España se ha estimado que un 4.2% de hospitalizaciones estaban relacionadas con RAM. Más del 75% del total de hospitalizaciones debidas a RAM se presentaron en personas mayores de 56 años, mientras que un 3.3% del total se presentaron en menores de 16 años. Un 5% de los pacientes ingresados por RAM fallecieron (19,734 pacientes).

Los resultados de un análisis de las hospitalizaciones relacionadas con RAM en hospitales públicos de Inglaterra²², realizado sobre datos de los años 1999 y 2008 y según codificación de ingreso mostraron que hubo 557,978 hospitalizaciones relacionadas con RAM (0.9% del total de admisiones hospitalarias).

En este periodo de 10 años el número anual de RAM aumentó en un 76.8% (de 42,453 a 75,076), y la mortalidad intrahospitalaria por RAM aumentó en un 10% (de 4.3% a 4.7%). En 2008, hubo en total 6,830,067 hospitalizaciones por emergencias, de las que 75,076 (1.1%) estaban relacionadas con fármacos. Los antineoplásicos e inmunosupresores fueron el grupo con mayor porcentaje de RAM (19.2%), seguido por los analgésicos (13.3%) y los cardiovasculares (12.9%). Los trastornos renales y cardiovasculares aumentaron al doble, mientras que se observó una disminución del 6.8% en los desórdenes mentales atribuidos a fármacos.

Las hospitalizaciones producidas por RAM aumentaron a un ritmo mayor que el número total de hospitalizaciones, aunque esto pueda deberse a una mejor codificación del diagnóstico. La mortalidad intrahospitalaria debida a RAM aumentó en este periodo.

En un estudio que investigó mediante el código de ingreso la incidencia de hospitalizaciones por RAM ocurridas en 2001 en Holanda²³, observó que 12,249 fueron codificadas como relacionadas por RAM (siempre excluyendo los errores de administración, sobredosis intencional y falta de efectividad), lo que representa el 1.83% de todos los ingresos hospitalarios agudos de ese año. Los diagnósticos más frecuentes fueron hemorragias, efectos adversos no intencionales no especificados, hipoglucemia y fiebre.

Los fármacos más frecuentemente asociados fueron anticoagulantes, citostáticos e inmunosupresores. El 6% de las hospitalizaciones codificadas como causadas por RAM tuvieron como desenlace la muerte del paciente, frente al 5.6% de las hospitalizaciones no codificadas como relacionadas con RAM. Los pacientes de edad avanzada y el sexo femenino presentaron mayor porcentaje de hospitalizaciones relacionadas con RAM. Solamente el 1% (59/6,209) de las hospitalizaciones codificadas como RAM habían sido notificadas al sistema nacional de notificación espontánea, los más notificados fueron diagnósticos de angioedema, anafilaxia y hepatitis. La estancia hospitalaria promedio de los pacientes hospitalizados por

RAM fue más prolongada que la de los demás pacientes (12.5 días frente a 9.9 días).

En un estudio realizado en Holanda²⁴, se observó que el 5.1% de las hospitalizaciones agudas (n=2,238) fueron causadas por reacciones adversas a medicamentos, y que la prevalencia de las hospitalizaciones causadas por RAM aumentaba con la edad, llegando al 9,8% en las personas mayores de 75 años. Las hemorragias gastrointestinales debidas a antitrombóticos, la bradicardia o hipotensión debidas a fármacos cardiovasculares y la neutropenia febril por citostáticos fueron las reacciones adversas que con mayor frecuencia causaron hospitalizaciones. La incidencia de las hospitalizaciones según el grupo farmacológico fue algo mayor para los antitrombóticos y los antibióticos y fue relativamente baja para los fármacos cardiovasculares. Se observó un 0.31% de mortalidad entre las hospitalizaciones por RAM. En los pacientes de mayor edad, el 40% de las RAMs que provocaron hospitalización se consideraron prevenibles.

En un estudio que analizó retrospectivamente 520 historias clínicas en Eslovenia²⁵, se determinó una frecuencia de hospitalizaciones debidas a reacciones adversas a medicamentos del 5.8% del total de los pacientes (n=520), pero solamente una hospitalización había sido codificada como RAM al ingreso, lo que daba una frecuencia de 0.2% (1/520). Los pacientes hospitalizados por RAM eran de mayor edad. Las hemorragias gastrointestinales debidas a AINES, AAS y warfarina fueron las reacciones adversas causantes de hospitalización más frecuentes, y representaban el 40% de todas las RAM con causalidad cierta, de acuerdo a la clasificación de la OMS.

En el análisis de una muestra de historias clínicas recogidas prospectivamente entre pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna de un hospital universitario de Córdoba, Argentina²⁶, estimamos que en 252 hospitalizaciones, el 9.92% estaban relacionadas con reacciones adversas a medicamentos, probables y definidas, llegando a 14.68% si se incluían las RAM posibles (por las características del sistema sanitario, en muchas de las RAM consideradas posibles no se pudo disponer de más datos para redefinir la causalidad). La edad de los pacientes fue de 77.5 años (rango 55-93).

Los efectos adversos más frecuentes fueron hiponatremia, anemia severa, hipoglucemia y síncope. Las clases farmacológicas más

frecuentemente relacionadas con la internación fueron AINEs, diuréticos, hipoglucemiantes y antiarrítmicos, los efectos fueron de tipo A en un 95%. Debido al origen de la muestra (clínica médica) no se encontraron otros fármacos frecuentemente asociados con hospitalizaciones por hemorragias en otros estudios, como anticoagulantes y antiagregantes, que son ingresados en el servicio de cirugía. Los AINEs se encontraron posiblemente relacionados con anemias severas que causaron descompensación de insuficiencia cardíaca o síndromes isquémicos (en general en asociación con taquiarritmias).

Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes mayores

La frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos aumenta con la edad. En un estudio realizado en España durante los años 2001-2006, más de las tres cuartas partes de las hospitalizaciones motivadas por RAM se presentaron en pacientes mayores de 55 años (el 35.9% del total de hospitalizaciones causadas por RAM tuvo lugar en pacientes de 75 años o más, y el 39.5% entre pacientes entre 55 y 74 años²¹).

Para los pacientes mayores, la probabilidad de ser hospitalizados por RAM es 4 veces mayor que para los jóvenes²⁷. Los ancianos presentan mayor riesgo de presentar RAM debido principalmente a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, polifarmacia y comorbilidad, a lo que se agrega el entorno social y las alteraciones cognitivas como causa potencial de errores de medicación²⁸. Las interacciones, son una causa frecuente de hospitalización en los pacientes de mayor edad²⁸, y una causa importante de morbilidad y muerte.

En los metanálisis el porcentaje de hospitalizaciones por RAM en pacientes mayores varía del 3.4% al 16.6%²³. En un metanálisis de 25 estudios se estimó en 6.3% el porcentaje de hospitalizaciones por RAM en los pacientes adultos y de 10.7% en los pacientes mayores de 65 años²⁰. Se ha estimado que hasta el 88% de las hospitalizaciones por RAM en pacientes mayores son prevenibles, frente a un 24% de las que ocurren en pacientes jóvenes²⁷.

En un estudio³⁰ que se llevó a cabo en Italia entre 1988 y 1997 y en el que participaron 81 hospitales universitarios, y que incluyó 28,411 pacientes de edad promedio 70 años, el 3.4% (964) de las

hospitalizaciones se consideraron causadas por RAM, de las que se consideraron severas 187 (0.66% del total y 19.4% de las hospitalizaciones por RAM). Los trastornos gastrointestinales fueron la causa más frecuente (19%), seguidos por los hemorrágicos (9%). Los fármacos más frecuentemente relacionados fueron diuréticos, bloqueadores de los canales del calcio, AINES y digoxina. Los pacientes hospitalizados por RAM eran en mayor proporción mujeres, estaban polimedicados e incluían consumidores de alcohol. Las RAM severas se presentaron en los pacientes de mayor edad, con enfermedades concomitantes y tratados con varios fármacos.

Un estudio realizado en Francia en 2002-2003 y que incluyó a todos los pacientes de 65 años o más hospitalizados en un hospital universitario³¹ estimó la incidencia de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos en un 8.37% del total (66/789). Los factores más importantes asociados con la hospitalización por RAM fueron el número de fármacos que tomaba el paciente, la automedicación, el uso de antitrombóticos y el uso de antibióticos.

En estudios realizados en Argentina, el porcentaje de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que consultaban en un servicio de emergencias (edad promedio 42.2 años)³³, fue del orden de 7.27% en pacientes mayores de 55 años. En otro estudio similar realizado en Corrientes³⁴, el porcentaje de pacientes que consultaban por reacciones adversas fue de 8.41% en pacientes de 65 años o más.

En un estudio realizado en Holanda²⁹ se observó que, en el periodo de los últimos 26 años, el número de hospitalizaciones relacionadas con RAM en mayores de 60 años aumentó de 5,291 en 1981 a 12, 836 en 2007, lo que significa un aumento del 143% (+175% para hombres y +112% para mujeres), con una tasa de incidencia general que fue de 23 por 10.000 personas de esta edad en 1981 y 38.3/10.000 en 2007.

Durante los 26 años del periodo de observación, hubo un total estimado de 361,760 hospitalizaciones relacionadas con RAM, de las cuales el 68.45% correspondieron a personas de 60 años o más, en tanto que la población de esa edad constituía solamente un 17.6% de la población holandesa entre 1981-2007. En 2007, las personas mayores de 60 años recibieron el 44% de las prescripciones de medicamentos.

Tabla 3
Incidencia de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos (RAM) en personas mayores

Autor	País	Periodo	% de hospitalizaciones causadas por RAM
Col et al (17)	EE.UU.	1990	16.8%
Malhotra et al (32)	India	2000	6.7 %
Van der Hooft et al (23)	Holanda	2001	2.81 % (65-79 años) 3.2% (de 80 años o más)
Onder et al (30)	Italia	1988-1997	3.4 %
Kongkaew et al (19)	Reino Unido	2008	10.7 %
Van der Hooft et al (24)	Holanda	2008	9.8%*
Olivier et al (31)	Francia	2009	8.37%

El estudio también mostró una disminución en el incremento de las hospitalizaciones debidas a reacciones adversas desde 1997 (de un incremento anual de 2.56 en el periodo 1981-1996 a un incremento anual de 0.65 a partir de 1997), probablemente debido a las actividades de prevención y al mejor conocimiento del problema, como puede indicarlo el hecho de que los fármacos relacionados con hospitalizaciones por RAM en los últimos años son diferentes de los del primer periodo.

Anticoagulantes, antibióticos, digoxina, diuréticos, hipoglucemiantes, agentes antineoplásicos y AINEs se encontraron relacionados con el 60% de las reacciones adversas que causan hospitalización en pacientes mayores de 60 años y con el 70% de las que ocurren en pacientes ya hospitalizados²⁹.

Los fármacos cardiovasculares y los analgésicos son causa frecuente de reacciones adversas. En general, los fármacos más frecuentemente relacionados presentan una ventana terapéutica estrecha (rango entre la dosis promedio terapéutica y la dosis promedio tóxica). Además las interacciones farmacológicas fueron causa frecuente de reacciones adversas.

Un estudio australiano³⁵ estimó que la tasa de hospitalizaciones en pacientes mayores de 60 años aumentó de 2,5 por 1,000 personas-año en 1981 a 12,9 por 1,000 personas-año en 2002. El aumento más importante ocurrió en pacientes de 80 años de edad o mayores (10 veces para los hombres y de 7 veces para las mujeres). Los fármacos más frecuentemente relacionados fueron los cardiovasculares (17,5%), anticoagulantes (7,5%), citotóxicos (7,4%) y antirreumáticos, incluyendo AINEs (6,8%).

En los países de Latinoamérica el gasto sanitario provocado por la atención de las reacciones adversas a medicamentos puede aumentar de manera importante, ya que el porcentaje de la población mayor de 65 años está creciendo³⁶ (en Argentina el 11% de sus habitantes tienen más de 65 años- unos 4,4 millones -, en Brasil el 7% -14 millones-, en Chile el 9%, y en Cuba el 12 %, todos con un crecimiento de + 1% con respecto al bienio anterior).

Las reacciones adversas a medicamentos en niños

Las reacciones adversas se presentan en niños de manera proporcionalmente menor que en las personas de mayor edad^{19,21-23}, pero también pueden graves y son causa de hospitalizaciones y muertes.

La incidencia de RAM en niños hospitalizados se ha estimado en alrededor de un 10%^{36,37} (Tabla 4), y se ha calculado en alrededor de un 2% el porcentaje de hospitalizaciones pediátricas causadas por RAM^{37,38} (Tabla 5). Las reacciones severas en niños hospitalizados se estimaron en un 12,3% del total³⁶. Un 40% de las RAM que fueron causa de hospitalización fueron potencialmente mortales³⁶. La incidencia de reacciones adversas a medicamentos entre la población pediátrica ambulatoria se ha estimado en alrededor de un 1,5%-1%^{37,38}.

Tabla 4.
Incidencia de hospitalizaciones causadas por reacciones adversas a medicamentos (RAM) en niños

Autor	% de RAM en niños hospitalizados	% de RAM en niños (ambulatorios)
Impicciatore <i>et al</i> (37)	9.53% (4.35% a 13.70%)	1.46% (0.75% a 2.74%)
Clavenna <i>et al</i> (38)	10.9%	1%

Un estudio reciente realizado en Nueva Zelanda³⁹ durante 3 meses estimó que se presentaban RAM en el 12.9% de las hospitalizaciones pediátricas, (22.1% por 1000/pacientes día), de las cuales el 56.7% fueron consideradas prevenibles. Las guardias pediátricas tuvieron la mayor tasa de efectos adversos relacionados con fármacos. El 15% de las reacciones adversas resultaron en discapacidad permanente o pusieron en riesgo la vida, el 46% del total fueron graves. Los efectos adversos posibles (n=77) se presentaron en las unidades de cuidados intensivos, y el 33% resultaron en discapacidad permanente o pusieron en riesgo la vida. Un estudio piloto realizado en el Reino Unido estimó en un 4% el porcentaje de hospitalizaciones relacionadas con RAM⁴⁰.

Un estudio⁴¹ de más de 500,000 notificaciones de eventos adversos recibidos por FDA desde noviembre de 1997 hasta diciembre de 2000, identificó 5,976 notificaciones de RAM en pacientes menores de 2 años. Estas notificaciones (más un poco más de mil de seguimiento) representaron el 1.1% de todas las notificaciones en ese periodo, mientras los niños menores de 2 años constituían el aproximadamente el 3% de la población de EE.UU.

Los neonatos son más vulnerables: en este estudio⁴¹ los fármacos estuvieron asociados con un promedio de 243 muertes notificadas por año, en los 38 meses del periodo, de las que un 41% tenían lugar durante el primer mes de vida y el 84% dentro del primer año. El número de muertes relacionadas con medicamentos aumentó de 184 en 1998 a 326 en el año 2000, siendo de 769 el total de muertes

notificadas. En 24% de los casos se notificaba un evento adverso relacionado con una exposición materna, durante el embarazo, parto o lactancia.

Muchos medicamentos no han sido aprobados para su uso en niños, y por lo tanto su uso en pediatría es "fuera de indicación", lo que plantea dudas acerca de su seguridad⁴².

Sin embargo, medicamentos aprobados y con formulación pediátrica presentan riesgos importantes en niños pequeños. Los medicamentos para la tos y el resfrío que contienen descongestivos nasales, antihistamínicos, antitusígenos y expectorantes son comúnmente utilizados solos o en asociación para el alivio sintomático de infecciones respiratorias en niños, aunque las conclusiones de sucesivas revisiones sistemáticas no indican que tengan eficacia demostrable^{43, 44}.

Durante 2004-2005, aproximadamente 1519 niños menores de 2 años fueron tratados en salas de urgencia de EE.UU. por eventos adversos asociados con medicamentos para la tos y el resfrío, incluyendo casos de sobredosis, y 3 niños fallecieron en 2005 por esa causa, constatada por autopsia⁴⁵. En enero de 2007 el organismo regulador de EE.UU., la FDA, emitió una alerta sobre el uso de estos medicamentos⁴⁶, en diciembre de 2008 el organismo regulador de medicamentos de Canadá exigió a los fabricantes indicar en el prospecto que no deben ser utilizados en los niños menores de 6 años⁴⁷. La medida también fue aplicada en Francia en 2009.

En un estudio de dos años de duración⁴⁸, (2004-2005) se estimó que anualmente 7,091 pacientes menores de 12 años consultaban los servicios de emergencias en los EE.UU. por efectos adversos de medicamentos para la tos y el resfrío, lo que representaba el 5.7% de todas las consultas en este grupo de edad. Luego de la alerta⁴⁶ emitida por FDA en enero de 2007, el laboratorio retiró de forma voluntaria estas formulaciones orales de venta libre en el mes de octubre de ese año. Un nuevo estudio⁴⁹ se realizó antes y después de la retirada del producto en los servicios de emergencias para evaluar las consecuencias de esta acción. Tras la retirada de la formulación, disminuyeron a menos de la mitad las consultas a los servicios de emergencia de los niños menores de 2 años por efectos adversos de estos medicamentos (28.7% a 13.3%), mientras que para el grupo de edad restante no hubo variaciones.

Tabla 5.
Incidencia de hospitalizaciones causadas por reacciones adversas a medicamentos (RAM) en niños

Autor	% de hospitalizaciones causadas por RAM
Impicciatore <i>et al</i> (37)	2.09% (0.59% a 4.10%)
Clavenna <i>et al</i> (38)	1.8%
Van der Hooft <i>et al</i> (23) (menores de 18 años)	0.8% (todas las hospitalizaciones)
	1.12% (especialidades clínicas)
Kongkaew <i>et al</i> (19)	4.1% (0.16% a 5.3%)

Debido al aumento de casos registrados de síntomas extrapiramidales en niños que reciben metoclopramida, el Medicines Evaluation Board restringió en 2007 el uso de metoclopramida en niños al tratamiento de las náuseas y vómitos severos de origen conocido⁵⁰. Los lactantes alimentados con leche materna también pueden sufrir los efectos adversos de medicamentos administrados a la madre, por ejemplo la codeína, que se biotransforma en morfina y se excreta por la leche⁵¹.

Los niños constituyen un grupo vulnerable con respecto a la prescripción, ya que por lo general los fármacos no se estudian en la población pediátrica antes de su autorización³⁷. El uso de medicamentos fuera de indicación (no aprobados para pediatría) se ha asociado con mayor incidencia de RAM^{37, 42}, o bien con mayor probabilidad de RAM⁵².

Se ha estimado que el 0.2% de la población menor de 18 años ha realizado consultas a los servicios de emergencia de EE.UU., y que casi la mitad de los pacientes tienen entre 1 y 4 años de edad⁵³. Las causas más frecuentes son sobredosis accidentales de medicamentos

(45%) y reacciones alérgicas (35%). Los fármacos generalmente relacionados con estas consultas son antibióticos (25,2%), analgésicos y medicamentos respiratorios. El 9,5% de estos pacientes necesitó hospitalización o control posterior.

Los antibióticos se encuentran entre los fármacos que causan más hospitalizaciones en niños^{39, 37,54}. En los niños menores de 1 año las vacunas contra infecciones bacterianas son causa importante de hospitalización por RAM³². Los antibióticos se han encontrado entre los fármacos más relacionados con reacciones adversas a medicamentos en niños³⁸.

Las RAM de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central son graves en una alta proporción⁵⁴. El uso de antidepresivos en niños ha sido relacionado con un aumento de casos de suicidio⁵⁵⁻⁵⁶, los principales organismos reguladores emitieron alertas al respecto⁵⁵. Con respecto a pemolina, medicamento con indicación para el déficit de atención e hiperactividad, es interesante destacar que fue la publicación de un nuevo caso de hepatotoxicidad lo que promovió una mayor notificación de este efecto de baja frecuencia de presentación⁵⁷ y que debido a esta mayor notificación fue retirado del mercado canadiense a finales de 1999 (el fabricante lo retiró en 2005).

Reacciones adversas en pacientes hospitalizados

El metanálisis de Lazarou¹⁸ estimó en un 10.9% la incidencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados y en un 2.1 % la incidencia de efectos adversos graves, con una mortalidad debida a reacciones adversas intrahospitalarias del 0.19% de todas las hospitalizaciones. Estos porcentajes producen estimaciones para el año 1994 de un número de 3,607,000 RAM intrahospitalarias, 702,000 RAM intrahospitalarias graves y 63,000 muertes por RAM intrahospitalarias. Diversos estudios han estimado una alta frecuencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados.

Un estudio piloto reciente⁵⁸ realizado sobre una muestra de 125 pacientes en el Reino Unido ha estimado que el 19.2% de pacientes hospitalizados presentan una o más RAM, lo que prolonga la estancia en el hospital. Un 37% de las RAM se consideraron probables o definidas, aproximadamente un 66% fueron consideradas evitables.

El estudio de la tendencia en las rehospitalizaciones debidas a RAM⁵⁹ entre personas mayores de 60, durante un lapso de 23 años en Australia, mostró que entre unas 37,300 personas, el 18.4% presentaron repetidas RAM, las que tuvieron una tendencia creciente y llegaron al 30.3% de todas las RAM en 2003. El intervalo entre las sucesivas rehospitalizaciones por RAM era cada vez menor. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y vómitos, hemorragias por anticoagulantes, osteoporosis y efectos tóxicos de fármacos cardiovasculares. Los fármacos más frecuentemente relacionados con las hospitalizaciones repetidas fueron los cardiovasculares (15.6%), antineoplásicos (11%), corticoides (10.1%), anticoagulantes (8.6%), AINEs (5.1%) y opioides (4.9%). Los anticoagulantes y antineoplásicos seguían aumentando su porcentaje al final del estudio (2002).

Consultas relacionadas con reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Emergencia

En un estudio de dos años de duración⁶⁰ (enero 2004 a diciembre 2005) sobre las consultas a servicios de emergencia en los EE.UU., se estimó que el 2.5% de las consultas por lesiones no intencionales correspondían a reacciones adversas a medicamentos, y que las RAM constituían el 0.6% de todas las consultas al servicio de emergencia y que ocasionaban el 6.7% de los ingresos hospitalarios generados en el servicio. Como en otros estudios, las RAM eran más frecuentes en las personas de mayor edad, y también causaban mayor número de hospitalizaciones. Los fármacos que requieren monitorización para prevenir efectos tóxicos estaban relacionados con el 54.4% de las hospitalizaciones estimadas en personas mayores de 65 años.

En un estudio realizado en el año 2000 en los servicios de emergencia de Italia⁶¹, se estimó que el 3.3% del total de 18,854 pacientes consultaba por RAM. Los antibióticos (12.9%) y los AINEs (16.5%) eran los medicamentos relacionados con más frecuencia en las consultas por RAM. Los antibióticos sistémicos se encontraron relacionados con el 19.3% de las visitas por reacciones adversas a medicamentos realizadas a los departamentos de emergencia de los EE.UU.⁶².

En un estudio realizado en España sobre una muestra de pacientes que consultaron al Servicio de Emergencias hospitalario⁶³, se observó que el 19.4% de estos pacientes consultaban por problemas relacionados con medicamentos.

Un estudio realizado en EE.UU. entre pacientes mayores⁶⁴, estimó que anualmente se producían unas 177,500 consultas a los servicios de emergencia por RAM. Un tercio de las consultas por RAM estaba relacionada con 3 fármacos: warfarina (17.3%), insulina (13.0%) y digoxina (3.2%)

En Argentina, dos encuestas realizadas entre pacientes que consultaban a servicios de emergencia, observaron una frecuencia de en los servicios de emergencia resultó de 3.36% entre los pacientes de 40-64 años³⁴ y del 4.13% en pacientes de 35-54 años (frecuencia estimada total de RAM del 4.13%)³³.

Reacciones adversas a medicamentos prevenibles y fármacos más frecuentemente asociados

Las reacciones adversas tipo A (una acentuación de los efectos farmacológicos conocidos y directamente relacionadas con la dosis, es decir predecibles y potencialmente evitables) constituyen alrededor de un 80% de las reacciones adversas en los pacientes hospitalizados y/o admitidos por reacciones adversas^{38, 20, 27, 65}. Los medicamentos causantes de reacciones adversas prevenibles son en general los más utilizados, y las reacciones son en general de tipo A, efectos farmacológicos aumentados o tóxicos. Una revisión⁶⁶ estimó que el 4.3% de las hospitalizaciones se deben a reacciones adversas prevenibles.

En un estudio realizado en Reino Unido, se estimó que el 95% de las RAM causantes de hospitalización eran de tipo A²⁰. El 72% de las reacciones adversas causantes de hospitalización fueron consideradas "evitables", siendo un 9% "definitivamente evitables" y un 63% posiblemente evitables", lo que representó 885 hospitalizaciones evitables en 6 meses. Los AINEs y los diuréticos fueron los fármacos más frecuentemente relacionados con RAM causantes de hospitalización (Tabla 6). El ácido acetil-salicílico (AAS) fue el fármaco más relacionado, aún a dosis de 75 mg. día. El sangrado gastrointestinal fue el efecto adverso más frecuente, y tuvo lugar en el 72% de todas las hospitalizaciones relacionadas con AAS.

En una revisión de 17 estudios⁶⁷ realizados en diferentes países europeos, Australia, Canadá y EE.UU., se pudo establecer que los antiagregantes, diuréticos, AINEs y anticoagulantes constituyen más de la mitad de los grupos farmacológicos asociados con

hospitalizaciones prevenibles relacionadas con RAM (Tabla 6). Se estimó en 3.73% las hospitalizaciones relacionadas con RAM prevenibles.

En un estudio realizado en 1999-2000 en EE.UU. entre 30,400 pacientes ambulatorios⁶⁸, se estimó que el 27.6% de las RAM eran prevenibles. Los fármacos cardiovasculares (24.5%), los diuréticos (22.1%), los analgésicos no opioides (15.4%), los hipoglucemiantes (10.9%) y los anticoagulantes (10.2%) fueron los medicamentos asociados a las RAM prevenibles.

Se ha estimado que la preventabilidad de las hospitalizaciones por RAM es 7 veces mayor⁶⁷ para las personas de edad que para los más jóvenes.

Las hemorragias debidas a terapias anticoagulantes, antiagregantes y AINES se mencionan en todos los estudios como RAM prevenibles. La importancia de los efectos adversos de las terapias antiagregantes se estudiaron a partir de una muestra de 384 casos en registros electrónicos de EE.UU. Se estimó que existen unas 7,600 consultas por hemorragia relacionada con terapia antitrombótica dual y unas 60,500 por hemorragia relacionada con warfarina⁶⁹. El riesgo de consultas por RAM relacionados por terapia antiagregante dual se estimó en 1.2 por 1000 prescripciones ambulatorias, y el de warfarina en 2.5 por 1000 prescripciones ambulatorias. En el año 2010, el 6% de las notificaciones voluntarias de RAM mortales en el reino Unido estaban relacionadas con warfarina⁷⁰.

El costo de las reacciones adversas a medicamentos

En Argentina un estudio que analizó prescripciones ambulatorias en recogidas por medios electrónicos en farmacias de Buenos Aires⁷¹, estimó que los eventos adversos moderados o severos notificados (6.74% del total de las prescripciones procesadas) generaban un costo adicional equivalente al 4.58% del total del gasto en medicamentos prescritos en el estudio. No se consideraron los costos indirectos ni otros costos directos, como hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y pagos al personal sanitario.

Un estudio de 5 meses de duración realizado en Servicio de Medicina interna (42 camas) de un hospital de Colombia⁷² (217 camas) estimó entre 96,000 y 126,000 dólares estadounidenses el costo anual de las

RAM en ese estudio (25.1% de incidencia de RAM entre 836 pacientes); la estimación de ahorro se situó entre 44,000 y 88,000 dólares, considerando un estimado de 35% y de 70% respectivamente, de RAM prevenibles.

En la década de 1990, un estudio realizado durante 6 meses en dos hospitales universitarios de EE.UU.⁷³, estimó que el aumento de los costos directos asociados a cada hospitalización por efectos adversos de medicamentos ascendía a US\$ 3,244; para las hospitalizaciones causadas por RAM prevenibles, el aumento de los costos era aún mayor, de US\$ 4,685. Basándose en estos costos, y en los datos recogidos durante el estudio, estimaron que, para un hospital universitario de 700 camas, los costos anuales atribuibles a las hospitalizaciones por RAM eran de US\$ 5,6 millones (de los cuales 2.8 millones, es decir la mitad, correspondían a los gastos de RAM prevenibles).

Un estudio⁷⁴ estimó que en Alemania y en 2007, 2 millones de personas adultas de tratadas con medicamentos presentarían reacciones adversas. Los costos para el sistema de salud alcanzarían los 816 millones de euros, con un costo promedio de 381 euros por RAM. Un 58% de estos costos provendrían de las hospitalizaciones, un 11% de las consultas a servicios de emergencia y un 21% de cuidados a largo plazo.

Se ha estimado que las 80,000 hospitalizaciones anuales relacionadas con RAM en Australia tienen un costo anual de 350 millones de dólares, y que entre el 32% y el 69% son prevenibles⁶⁵.

El estudio realizado en el Reino Unido en 2001-2002²⁰ estimó que los costos de las hospitalizaciones causadas por RAM para el Sistema Nacional de Salud llegarían a 847 millones de dólares (706 millones de euros).

En España²¹ el costo total de las hospitalizaciones causadas por RAM en el periodo 2001-2006 fue estimado en alrededor de 1,533 millones de euros, los costos aumentaron de 226 millones en el 2001 a 272 millones en el 2006: eliminando el efecto del aumento de los precios, los costos de las hospitalizaciones por RAM aumentaron en forma neta en un 19.05% entre 2001 y 2006, con un costo por paciente y año de €3,857 en 2001 y de €4,382 en 2006.

Tabla 6

Principales fármacos y grupos farmacológicos relacionados con reacciones adversas causantes de hospitalizaciones

Autor	Fármaco o grupo	% de RAM	Suma (%)
Van der Hooft et al (23)	Anticoagulantes	17.8	53.3%
	Citostáticos e inmunosup.	14.8	
	Diuréticos	8	
	Hipoglucemiantes e insulina	4.4	
	AAS	4.2	
	Antirreumáticos	4.1	
Pirmohamed et al (20) (pacientes de 16 años o más)	AINEs	29.6	82.2%
	diuréticos	27.3	
	warfarina	10.5	
	Inhibidores de ECA y ARA	7.7	
	antidepresivos	7.1	
Howard et al (67) (pacientes de 16 años o más) (RAM prevenibles)	Antiagregantes (incl. AAS)	16	50.9%
	Diuréticos	15.9	
	AINEs	11.0	
	Anticoagulantes	8.3	
Burgess et al (35) (pacientes de 60 años o más)	Cardiovasculares	17.5	52.0%
	Analgésicos y AINEs	16.5	
	Antibióticos	9.0	
	Fármacos que afectan constituyentes de sangre, incl. anticoagulantes	9.0	
Zhang et al (59) (pacientes de 60 años o más) (sólo hospitalizaciones repetidas)	Cardiovasculares	15.6	50.4%
	Antineoplásicos	11.0	
	Corticoides	10.1	
	anticoagulantes	8.6	
	AINEs	5.1	

Un estudio realizado en Francia⁷⁵ calculó entre el 5% y el 9% los costos hospitalarios relacionados con RAM, con una estimación de que el 3% de las hospitalizaciones estaban relacionadas con reacciones adversas a medicamentos y de que además un 6.6% de pacientes hospitalizados presentaba RAM clínicamente importantes. Un 77% de las RAM se consideraron prevenibles.

La evaluación económica en un hospital pediátrico de Nueva Zelanda⁷⁶ estimó que de las 67 reacciones adversas observadas en 476 pacientes, 15 (22.4%) fueron causa de hospitalización o de prolongación de internación, y que en total ocasionaron 58 días de internación que se consideraron prevenibles y 34 días no prevenibles. Extrapolando estos resultados, estimaron un costo anual de más de 235,000 dólares NZ a valores de 2002, de los cuales el 63% correspondían a costos prevenibles.

En un estudio⁷⁶ que analizó retrospectivamente los registros de unas 57.000 hospitalizaciones entre 2006 y 2007 con el objetivo de evaluar la incidencia de hospitalizaciones debidas a RAM, su severidad, causalidad y en qué medida eran prevenibles se observó que la hospitalización debida a RAMs graves de causalidad calificada al menos como “posible” fue de aproximadamente 3.25%. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la hemorragia gastrointestinal y la hipoglucemia inducida por fármacos. En este estudio el promedio de días de hospitalización debido a ingresos por RAMs fue de 9.3 días. El costo promedio del tratamiento de una sola RAM fue calculado en unos 2.250 euros y el costo total anual de las RAMs causantes de hospitalización en 434 millones de euros. Considerando que el 20.1% de estas reacciones adversas son prevenibles, evitarlas equivaldría a un ahorro potencial de 87 millones de euros anuales.

Mejorar la comunicación, aumentar la colaboración

La información sobre la seguridad de medicamentos se genera en diferentes sectores: investigación clínica, prescriptores en la práctica clínica, estudios epidemiológicos. Los sistemas de notificación voluntaria son esenciales para la detección de señales en la fase de post-comercialización⁷⁷.

La eficiencia de la Farmacovigilancia reside en la interacción de los sistemas u organismos reguladores, que son los que evalúan la

relación beneficio/riesgo y toman las decisiones, con los profesionales de la salud, que son los que observan las reacciones adversas, generan parte de esta información y transmiten sus observaciones al sistema, y luego modifican su práctica de acuerdo al nuevo conocimiento o normativas que difunden los organismos reguladores y los centros de farmacovigilancia.

Diversas experiencias han demostrado que es posible aumentar la eficiencia de los sistemas de notificación voluntaria a partir de una intercomunicación permanente con los prescriptores y mediante una formación continuada de los profesionales de la salud.

Las actividades de farmacovigilancia que están basadas en una estrecha relación con los prescriptores, y que incluyen consensos de tratamiento clínico y actividades educativas han demostrado mejorar la calidad y la cantidad de las notificaciones de casos remitidos al sistema de notificación espontánea^{78, 79}.

Esta estrategia ha permitido conocer reacciones adversas graves relacionadas con nuevos fármacos y detectar nuevas señales. La permanencia de estas intervenciones en el tiempo es también un factor clave para el logro de resultados. Los incentivos económicos a los notificadores también contribuyen a una mayor notificación.

Otras estrategias incluyen la notificación por parte de pacientes^{77, 80}. En el Reino Unido, la experiencia reciente (2009-2010) señala que la notificación de los pacientes ha resultado útil para la detección de señales, las que condujeron realizar actualizaciones en los prospectos.

Conclusiones

Los medicamentos son intervenciones destinadas a restablecer o a mantener la salud y el objetivo principal de la medicina y de la farmacoterapéutica es la seguridad del paciente.

La terapéutica farmacológica es cada vez más compleja debido a los nuevos conocimientos sobre la patofisiología de los trastornos de salud y al creciente número de nuevos grupos farmacológicos de diferentes mecanismos de acción y de nuevos fármacos dentro de cada grupo.

El uso de fármacos para el tratamiento y prevención de enfermedades presenta riesgos de importancia para la salud, los que deben considerarse a nivel individual y colectivo:

- Producen enfermedades agudas y crónicas que son causa de muertes de pacientes.
- Existe una elevada incidencia de RAM graves, considerando en conjunto la incidencia de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y las RAM en pacientes hospitalizados. Muchas de estas estimaciones pueden estar infraestimadas debido a la falta de notificación y/o falta de codificación: en el estudio realizado en Holanda en 2001²³, se constató que solamente el 1% de las reacciones adversas a medicamentos que produjeron hospitalización habían sido notificadas al sistema.
- Las reacciones adversas a medicamentos afectan a todos los grupos de edad, con mayor incidencia en los más vulnerables (recién nacidos y personas mayores, pacientes con varios procesos patológicos).
- Son un importante problema de salud pública.
- Generan gastos considerables a los sistemas de salud, gran parte de los cuales son evitables.
- Las reacciones adversas son prevenibles en una proporción importante, lo que indica que el uso de los medicamentos debe mejorarse, especialmente en los pacientes mayores.
- Muchas de las RAM prevenibles están en gran parte relacionadas con medicamentos conocidos y de mayor uso, y causan la mayor proporción de reacciones adversas graves.
- El uso de medicamentos de prescripción como terapias de prevención secundaria establecidas en guías y protocolos de tratamiento, conlleva riesgos, especialmente en las personas mayores, y es causa de consultas a servicios de emergencias, hospitalizaciones y muertes.
- Además, el acceso a los medicamentos sin prescripción aumenta su uso sin adecuado control y consejo profesional

En América Latina son necesarios más estudios para conocer la magnitud y características que tiene el problema de las reacciones adversas de medicamentos en cada país, mediante investigaciones

específicas y adecuados registros de historias clínicas, en lo posible informatizados.

La Universidad tiene un papel central en la formación continuada de los profesionales de la salud, tanto desde los contenidos de la educación como en la promoción de una actitud activa para la detección y prevención de los efectos adversos de los medicamentos.

Diversas experiencias han demostrado cómo se han modificado las características de la prescripción y cómo se ha logrado modificar la incidencia de las reacciones adversas conocidas de ciertos fármacos:

- Uso racional (“*crítico*”, basado en una rigurosa evaluación de la necesidad y del balance riesgo/beneficio en el paciente) de los medicamentos, especialmente los de más fácil acceso (como los de venta libre, especialmente AINEs), antibióticos y medicamentos en los cuales su necesidad no está totalmente justificada o sus beneficios no están claramente demostrados.
- Consideración cuidadosa de la aplicabilidad de las guías de prevención primaria y secundaria a cada paciente en particular, en especial a los pacientes ancianos.
- Evitar la farmacoterapia como recurso exclusivo.
- Evitar la prescripción como manera de establecer una relación empática con paciente con problemas sociales y económicos.

Finalmente, es necesario promover desde diferentes niveles y mediante una acción educativa continuada, un cambio en la percepción cultural de los medicamentos, especialmente desde las universidades y hospitales, lo que implica reconsiderar la función del objeto (el producto) y del sujeto (el profesional de la salud, el paciente) en la atención de la enfermedad y en el cuidado de la salud. La Farmacovigilancia requiere la colaboración de todos quienes participan en el uso de los medicamentos.

Referencias:

1. La farmacovigilancia, garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, Organización Mundial de la Salud, octubre de 2004
2. Pal S, Dodo A, Mantal A, Olsson S. The world Medicines Situation 2011 – Pharmacovigilance and Safety of Medicines. World Health Organization, Geneva 2011.
3. Napke E The gap to fill-human toxicology. *Can Fam Physician*. 1969 Apr;15(4):91-7.
4. Napke E. Excipients, adverse drug reactions and patients' rights. *CMAJ*. 1994 Sep 1;151(5):529-33.
5. Strickler BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):44-7.
6. Kongpatanakul S, Strom BL. Pharmacoeconomics and Drug Evaluation, in *Drug Benefits and Risk: International Textbook of Clinical Pharmacology*, 2nd edition, IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008, pág. 27-35.
7. Laporte JR. Extrapolación de resultados de ensayos clínicos a la práctica habitual en *Principios básicos de investigación clínica*, AstraZeneca, 1993.
8. Laporte JR, Camé X. Metodología epidemiológica básica en Farmacovigilancia en *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª edición, Masson, 1998.
9. Atuah, Kwame N; Hughes, Dyfrig; Firmohamed, Munir *Clinical Pharmacology: Special Safety Considerations in Drug Development and Pharmacovigilance*. *Drug Safety*. 27(8):535-554, 2004.
10. McBride WG (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1358.
11. Laporte JR. Lessons learned from the development of Pharmacovigilance in Spain, in *Pharmacovigilance Update, WHO Drug Information Vol 22, No. 4, 2008*. WHO
12. Napke E, Bishop J. The Canadian drug adverse reaction reporting program. *Can Med Assoc J*. 1966 Dec 17;95(25):1307-9.
13. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. II: Uses. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Jul;26(1):7-11.
14. Wysowski 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 Jun 27;165(12):1363-9.
15. Abraham J, Davis C. A comparative analysis of drug safety withdrawals in the UK and the US (1971-1992): implications for current regulatory thinking and policy. *Soc Sci Med*. 2005 Sep;61(5):881-92.
16. Firmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Jun;22(6):298-305
17. Col N, Fanale JE, Kronholm F. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med*. 1990 Apr;150(4):841-5. (Resumen en PubMed)
18. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey FN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
19. Kongkaew C, Noyta PR, Ashcroft DM: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008, 42(7):1017-25. (Resumen en PubMed)
20. Firmohamed M, James S, Meakin S, Griev 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(7456):15-9.
21. Carrasco-Garrido P, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jiménez-García R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res*. 2010 Oct 13;10:287.
22. Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A. Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999-2009. *J R Soc Med*. 2010 Jun;103(6):239-50.
23. Van der Hooft CS, Starckenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH: Adverse drug reaction-related hospitalizations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006, 29(2):161-8.
24. Van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse AJ, Verhamme KM, Stricker BH, Starckenboom MC: Adverse drug reaction-related hospitalizations: a population-based cohort study. *Pharmacoeconomic Drug Saf*. 2008 Apr;17(4):365-71.
25. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 May 4;9:8.

26. Herrera Comoglio R, Alessio L, Carelli G, Garrido M, Nots C. Hospital Admissions Caused by Suspected Adverse Drug Reactions (ADRs) in a Hospital Clinical Medicine Unit in Córdoba, Argentina. Abstract of ISOP 2011 Annual Meeting. *Drug Saf* 2011; 34 (10). P.1015
27. Beijer HJ, de Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54. (Resumen en PubMed)
28. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Feb;57(2):121-6.
29. Hartholt KA, van der Velde N, Looman CW, Pannaman MJ, van Beek EF, Patka P, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions related hospital admissions in persons aged 60 years and over, The Netherlands, 1981-2007: less rapid increase, different drugs. *PLoS One*. 2010 Nov 12;5(11):e13977.
30. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002 Dec;50(12):1962-8.
31. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;25(6):475-82.
32. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J*. 2001 Nov;77(813):703-7.
33. Asulay, Mauricio B. - Kart, Alejandra M. - Napoli, María N. Aróstegui, Santiago M. - Valsecca, Mabel E. Estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en un Servicio de Emergencia Hospitalario de la Ciudad de Resistencia – Chaco. Universidad Nacional del Nordeste, Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2005.
34. Carrara C, Gerometta P, Cuper PJ, Gonseski VC, Rolli RC, Morales SD, Valsecca M E. Reacciones Adversas a Medicamentos en los Servicios de Emergencia Hospitalarios de la ciudad de Corrientes. Universidad Nacional del Nordeste, Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2004.
35. Burgess CL, Holman CD, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust*. 2005 Mar 21;182(6):267-70.
36. <http://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.65UP.TO.ZS>
37. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul;52(1):77-83. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.
38. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009 Sep;94(9):724-8.
39. Kunac DL, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Paediatr Drugs*. 2009;11(2):153-60. (Resumen en PubMed)
40. Gallagher RM, Bird KA, Mason JR, Peak M, Williamson PR, Nunn AJ, Turner MA, Pirmohamed M, Smyth RL. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2011 Apr;36(2):194-9. (Resumen en PubMed)
41. Moore TI, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics*. 2002 Nov;110(5):e53.
42. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*. 1999 Sep;88(9):965-8.
43. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1): CD001831.
44. Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD001831.
45. WHO. Infant deaths associated with cough and cold medications. WHO Drug Information. Vol 21, No. 1, 2007, pág. 13. http://whqlibdoc.who.int/druginfo/21_1_2007.pdf Versión en español: Sociedad Argentina de Farmacovigilancia, Información OMS de medicamentos, 2007. http://www.safy.org.ar/Publicaciones/Información_OMS_de_Medicamentos_Vol_21_N1.pdf
46. Cough and Cold Medications in children less than Two Years of Age, January 2007. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152111.htm>

47. Health Canada Health Canada Releases Decision on the Labelling of Cough and Cold Products for Children. http://www.bc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_184-eng.php
48. Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):783-7. Epub 2008 Jan 28.
49. Shehab N, Schaefer MK, Kogler SR, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications after a market withdrawal of products labeled for infants. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):1100-7.
50. WHO Metoclopramide in children: extrapyramidal symptoms. WHO Drug Information Vol 21, No. 2, 2007, pág. 90. http://whqlibdoc.who.int/druginfo/21_2_2007.pdf Versión en español: Sociedad Argentina de Farmacovigilancia, Información OMS de medicamentos, 2007. http://www.safv.org.ar/Publicaciones/Informacion_OMS_de_Medicamentos_Vol_20201_N2.pdf
51. WHO. Codeine toxicity in breastfed infants. WHO Drug Information Vol 23, No. 2, 2009: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInfo09vol23-2.pdf>
52. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Craggee-Rieck M, Rascher W, Bruene K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27(13):1059-67.
53. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, Pollock DA. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008 Mar;152(3):416-21. (Resumen en PubMed)
54. Aagaard L, Wieber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf*. 2010 Apr 1;33(4):327-39.
55. FDA. Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications. 15 de octubre de 2004. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm161679.htm>
56. Mosholder AD, Willy M. Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Feb-Apr;16(1-2):25-32.
57. Etwel FA, Rieder MI, Bond JR, Koren G. A surveillance method for the early identification of idiosyncratic adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2008;31(2):168-80.
58. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Aug;31(4):335-41.
59. Zhang M, Holman CD, Preen DB, Brameld K. Repeated adverse drug reactions causing hospitalization in older Australians: a population-based longitudinal study 1980-2003. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):163-70.
60. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annet JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1858-66.
61. Trifiro G, Calogero G, Ippolito FM, Cosentino M, Giuliani R, Conforti A, Venegoni M, Mazzaglia G, Caputi AP. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; 14(5):333-40.
62. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):735-43.
63. Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, Carrettero Accame E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Form Hosp*. 2011 September - October;35(5):236-243.
64. Budnitz DS, Shehab N, Kogler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 4;147(11):753-65.
65. Roughhead EE. The nature and extent of drug-related hospitalisations in Australia. *J Qual Clin Pract*. 1999 Mar;19(1):19-22.
66. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002 Jul-Aug;36(7-8):1238-48.
67. Howard RL, Avery AJ, Slovenberg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):136-47.

68. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debells K, Seger AC, Cadorot C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107-16.
69. Shehab N, Sperling LS, Kegler SR, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med*. 2010 Nov 22;170(21):1926-33.
70. M. Foy, S. Cumber, S. Gandhi and R. Webb. The Yellow Card Scheme: Trends in Fatal ADR Reporting 2009-2010. Abstract of ISoP 2011 Annual Meeting. *Drug Saf* 2011; 34 (10), p. 903.
71. Izquierdo E, Rodríguez C, Pampliega E, Filinger E. Determination of the frequency and direct cost of the adverse drug events in Argentina. *Curr Drug Saf*. 2009 May;4(2):103-6.
72. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel en Bogotá. *Biomédica* marzo, año/Vol 26, número 01, Instituto Nacional de la Salud (INS). Bogotá, Colombia, p. 31-41.
73. 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(4):307-11.
74. Stark RG, John J, Leidl R. Health care use and costs of adverse drug events emerging from outpatient treatment in Germany: a modelling approach. *BMC Health Serv Res*. 2011 Jan 13;11:9.
75. Moore N, Lecomtre D, Nobler C, Mabilie M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;45(3):301-8.
76. Rottankolber D, Schmiedl S, Rottankolber M, Farkas K, Salajk K, Mueller S, Hippus M, Thuermann PA, Hasford J; for the Net of Regional Pharmacovigilance Centers. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Mar 8. (Resumen en PubMed)
77. Aronson JK. Adverse drug reactions—no farewell to harms. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):131-5.
78. Pedrés C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Amáu JM. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. *Drug Saf*. 2009;32(1):77-83.
79. Cereza G, Agustí A, Pedrés C, Vallano A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Amáu JM. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;66(9):937-45.
80. M. Foy, S. Gandhi, S. Suri, S. Cumber and M.M. Jadaja. The Yellow Card Scheme: Patient Reporting of Adverse Drug Reactions and Signals they have Generated. Abstract of ISoP 2011 Annual Meeting. P.903
81. Strom BL, West SL, Sim E, Carson JL. The epidemiology of the acute flank pain syndrome from suprofen. *Clin Pharmacol Ther*. 1989 Dec;46(6):693-9.
82. Lewis JH. Esophageal and small bowel obstruction from guar gum containing "diet pills": analysis of 26 cases reported to the Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol*. 1992 Oct;87(10):1424-8.

Capítulo II

Monitorización espontánea: pasado y futuro

Ronald Meyboom

En sus primeras décadas, la "monitorización espontánea" (o "notificación espontánea") fue considerada como una fuente de información rápida, efectiva y económica. Brinda una amplia información, que abarca desde defectos farmacéuticos hasta patologías importantes, desde los fármacos más nuevos a los más antiguos, e informa de problemas de diferente gravedad. Esta información es de interés para prescriptores, reguladores y laboratorios, aunque la percepción de lo que es importante y prioritario pueda diferir. A lo largo de muchos años ha sido la piedra angular de la farmacovigilancia.

Posteriormente se advirtió que la información producida habitualmente por el sistema de notificación a menudo no es suficiente - o no es totalmente suficiente - para la toma de decisiones reguladoras y para el procedimiento legal que la sustenta. Se adoptaron muchas medidas para aumentar la tasa de notificación, pero no tuvieron el efecto de hacer el sistema ni más efectivo ni más apropiado para la regulación de los fármacos: la heterogeneidad de los datos suministrados por el sistema atenta contra la calidad científica y la credibilidad de la información, y el sistema se volvió costoso y pesado debido a la necesidad de procesar una cantidad cada vez mayor de notificaciones.

La monitorización espontánea no es ni el paradigma de la farmacovigilancia ni pretende reemplazar la ciencia, es una estrategia pragmática para problemas difíciles de manejar.

Las últimas décadas han cambiado complementemente el panorama de la ciencia médica, la regulación de fármacos y la farmacovigilancia. Nuevas terapéuticas, como los fármacos biológicos, están revolucionando la medicina; la legislación y procedimientos reguladores están en continua adaptación y cambio. Los progresos en farmacoepidemiología y las nuevas tecnologías informáticas

utilizadas en el procesamiento de los datos de salud han abierto posibilidades sin precedentes en la evaluación de fármacos. Por esto hace falta una reconsideración de los futuros roles y dirección de la farmacovigilancia.

En un mundo lleno de cambios e incertidumbres, la monitorización espontánea, con todas sus imperfecciones, seguirá siendo útil como sistema temprano de alerta para la detección de reacciones adversas inesperadas y otros problemas, como primera línea de protección para los pacientes y cumpliendo una función complementaria o alternativa a otros métodos y sistemas. Una red de centros regionales de Farmacovigilancia, que trabaje en estrecha relación con hospitales-escuela, es probablemente la manera más efectiva de mantener una monitorización espontánea eficiente y confiable.

Introducción

Durante la notable “revolución farmacoterapéutica” de mediados del siglo pasado, una serie de reacciones adversas a medicamentos, inesperadas y graves - algunas de las cuales alcanzaron proporciones históricas - llevaron a comprender la necesidad de una monitorización continua de la seguridad de los medicamentos. Los ejemplos se mencionan en el Cuadro 1. Tanto autoridades como médicos se sintieron profundamente desconcertados por la falta de información sobre temas de tan urgente importancia: “Si hubiéramos sabido, se hubieran tomado las medidas efectivas y oportunas”. Por lo tanto, se puso énfasis en el establecimiento de un sistema de alertas tempranas, con el objetivo identificar de manera rápida signos de posibles problemas. La farmacovigilancia, o la “monitorización de medicamentos” como fue denominada, fue primariamente un asunto cualitativo.

En los años 1960 y 1970 se le pidió a los médicos de los países de todo el mundo que informaran de manera rápida y confidencial cualquier experiencia referente a pacientes que hayan presentado posibles reacciones adversas u otros problemas relacionados con los medicamentos. Se le pidió a toda la comunidad médica que participara en este sistema de “monitorización espontánea”.

Aunque comúnmente designada como “notificación espontánea” la notificación, en sí, no es espontánea ni “no solicitada”, ni carece de sesgos; por el contrario, es solicitada, requerida, o incluso exigida, y

Cuadro 1
Reacciones adversas identificadas en los primeros años de la farmacovigilancia (antes de 1970)

Fármaco	RAM
Isoniacida	Hepatitis
Cloramfenicol	Anemia aplásica
Fenacetina	Nefropatía
Talidomida	Focomelia
Procainamida	Lupus sistémico
Cloroquina	Retinopatía
Metamizol	Agranulocitosis
Cloquinol	Neuropatía mieloóptica
Metildopa	Anemia hemolítica
Aminorex	Hipertensión pulmonar

con énfasis explícito para los nuevos fármacos (con “triángulo negro”) y para problemas graves e inesperados*.¹

En este contexto la notificación de un caso (*case report*) fue pensada como “una notificación confidencial de un médico acerca de un paciente que presenta un trastorno que se sospecha (directa o indirectamente) relacionado con fármacos”. La situación que se tenía en mente era la de una intervención terapéutica única asociada con un acontecimiento relacionado de manera poco probable con la enfermedad actual, en un paciente por lo demás estable, y que la notificación incluía información de antes, durante y después de este acontecimiento (“*ABA observation*”). El principio esencial de la detección de la señal era simplemente que cuando diferentes médicos notificaban la misma reacción adversa inesperada tenía que ser una señal valiosa. En esa época la monitorización espontánea era la única

* La palabra “espontánea” (en su sentido de originalidad o intuición) se refiere aquí a la manera en que surge, en los médicos clínicos, la sospecha de que el fármaco está posiblemente involucrado, y no al acto de notificar al centro de farmacovigilancia (algo que a todos los médicos se les solicita o se les requiere). Visto de manera retrospectiva, “monitorización colectiva” podría haber sido una denominación más adecuada para el sistema de notificación.

Cuadro 2

Citas referidas a la monitorización espontánea en los años 1970

En 1971, el *AMA Council on Drugs* anunció el cese de su Registro de Reacciones Adversas¹. Aunque como estrategia de recogida y evaluación de datos clínicos estaba bien diseñada, el Registro no había podido cumplir los objetivos de ser un sistema de alerta temprana para la detección de reacciones adversas a medicamentos previamente no conocidas, y, con algunas excepciones, no había aportado nueva información útil sobre las reacciones adversas conocidas. Un esfuerzo paralelo de la FDA había resultado igualmente improductivo.

El fracaso del Registro se atribuye a numerosos factores. Sin duda, la infranotificación fue uno de los más importantes. Como se recibieron relativamente pocas notificaciones, se dispuso solamente de una pequeña fracción del total de reacciones significativas para su estudio. Un segundo factor en importancia fue la incapacidad de determinar el número de pacientes que había recibido el fármaco, una deficiencia que impedía formular cualquier estimación razonable de incidencia.

Russel R. Miller, Samuel Shapiro, 1972 (1)

Las "notificaciones espontáneas" (...) tienen poca utilidad en relación con su objetivo principal: la detección de efectos adversos previamente no conocidos. Además, no brindan ninguna información acerca de la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos. Quienes utilizan las fichas amarillas notifican sobre todo efectos tóxicos que ya se conocen."

Dollery CT, Rawlins MD, 1977 (2)

vía posible de obtener información de manera práctica. El nivel de desarrollo de la ciencia, el tradicional secreto de la medicina, la falta de historias clínicas automatizadas y la forma de financiación de la atención médica hacían que se careciera de otras alternativas.

Desde el comienzo se tuvo conciencia de que sería una estrategia imperfecta y con muchos elementos "en bruto", con inherentes limitaciones y falencias; las expectativas de los científicos eran modestas y las críticas, sustanciales¹⁻² (Cuadro 2). Las tensiones y malentendidos entre la vigilancia y la ciencia formal (por ej. investigación clínica farmacológica y epidemiología) han continuado

Cuadro 3
Diferencias entre estudios clínicos y farmacovigilancia

Ensayos clínicos	Farmacovigilancia
Objetivo definido (problema identificado)	Pregunta abierta: "en busca de lo desconocido"
Comprueba una hipótesis (resuelve un problema)	Genera una hipótesis (plantea un nuevo problema)
Métodos establecidos (ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes)	Exploratorios, controvertidos (notificación espontánea, <i>Prescription Event Monitoring</i> , minería de datos)
Comparativos	A menudo no comparativos
Limitados en duración, fármacos, características de la población, parámetros de estudio, lugar.	Continuados en el tiempo, abarcan la población en general, todos los fármacos
	Uso en situaciones reales (niños, embarazadas, ancianos, comorbilidad, comedificación)

desde entonces, y conviene tener en claro sus semejanzas y diferencias (Cuadro 3).

Básicamente, la ciencia plantea una pregunta o formula una hipótesis que trata de probar. En un estudio clínico existe habitualmente una pregunta terapéutica definida o una hipótesis para las cuales se ha diseñado una prueba que se espera proporcione una respuesta, mediante algún método de estudio establecido, a menudo un ensayo clínico o un estudio de casos y controles. En general, los estudios científicos tienen como objetivo resolver problemas (conocidos).

La farmacovigilancia, por otro lado, está dirigida fundamentalmente a buscar lo inesperado. Su punto de partida es una pregunta abierta y el objetivo está puesto en la generación de la hipótesis. Como el énfasis está puesto en los efectos adversos, a menudo todos pueden ser vistos

como un “problema emergente”. Mientras el ensayo clínico controlado doble ciego se ha convertido en el paradigma para la generación de evidencia, los métodos utilizados en vigilancia – como la monitorización espontánea, “vigilancia caso control”, “*prescription event monitoring*” y la más recientemente creada minería de datos (*database mining*)- están comparativamente en una fase temprana de desarrollo y sus resultados son a menudo algo especulativos o poco concluyentes, lo que no solamente aumenta la posibilidad de controversias sino que también es una causa frecuente de indecisión e incertidumbre para los reguladores.

El concepto básico de un estudio clínico es comparar una población expuesta a un agente con otra población similar pero no expuesta; por fundadas razones, el estudio tiene un alcance restringido, por ejemplo con respecto a las características de los pacientes, co-medicación, parámetros de estudio y duración. En vigilancia, por otra parte, las posibilidades de comparación son a menudo notoriamente limitadas, ya que debe abarcar a todos los pacientes, todos los eventos adversos, y debe ser permanente. Mientras que ciencia y vigilancia son evidentemente complementarias y ambas necesarias, las diferencias en su “lenguaje y cultura” pueden explicar por qué han sido frecuentes la confusión y los mutuos malentendidos.

I. Las primeras décadas en Farmacovigilancia: problemas cualitativos

Al principio, la notificación de un caso fue considerada como una comunicación entre colegas (una especie de consulta), era confidencial y estaba protegida por la legislación del secreto médico. Esto tenía la ventaja de que los médicos podían sentirse en libertad de enviar de forma confidencial sospechas no fundamentadas y de este modo podían contribuir a una verdadera generación temprana de señales. En muchos países la farmacovigilancia se ha desarrollado en el marco de un entorno regulador y se convirtió en parte del diálogo secreto con las compañías farmacéuticas. Como consecuencia, muchas de las contribuciones rutinarias a la regulación de fármacos pasaron ampliamente desapercibidas para la comunidad médica, es decir, para los futuros notificadores. Con este relativo “silencio” de los centros de farmacovigilancia se ha perdido probablemente una oportunidad para mostrar a la comunidad el valor de la monitorización espontánea y la importancia de la participación de los

médicos, y probablemente también fue una de las causas de la perenne infra-notificación.

En varios países al mismo tiempo - sobre todo en Australia, Suecia, Holanda, Reino Unido y EE.UU., los centros de farmacovigilancia o "Comités de Reacciones Adversas" han presentado información de manera más o menos regular a la comunidad médica/ farmacéutica en forma de boletines de fármacos, publicaciones periódicas de reacciones adversas a medicamentos, etc.

Sólo unos pocos estudios han revisado de forma sistemática esta información distribuida por los centros nacionales, por ejemplo, uno del Reino Unido³ y otro de Holanda⁴, ofreciendo un cuadro más claro de cómo la farmacovigilancia se desarrolló en sus primeras décadas. En el estudio holandés, aunque solamente pudo incluirse la información publicada, surgieron los hallazgos que se resumen en los Cuadros 4 y 5.

En el periodo del estudio (1973-1990), el sistema del centro holandés sirvió como una fuente permanente de valiosa información de diferentes tipos, que abarcaba diferentes grados de seriedad, desde defectos farmacéuticos o reacciones adversas que ponían en peligro la vida de los pacientes. La información resultó de evidente importancia para los prescriptores y fue publicada en diversas fuentes, en cartas a los profesionales, en el folleto de RAM del centro, el Boletín Nacional de Medicamentos y en publicaciones profesionales nacionales e internacionales.

Cuadro 4
Revisión de los resultados de la farmacovigilancia en Holanda (4)

- Fuente continuada de diferentes tipos de información
- 1-10 notificaciones en el 70% de los temas
- La mayor parte, reacciones adversas e interacciones
- Comprende tanto fármacos nuevos (39%) como fármacos antiguos (56%)
- Tipo B 62% / Tipo A 33% / Tipo C 3%
- Graves y no graves
- El 17% de los fármacos relacionados fueron retirados/discontinuados del mercado

Cuadro 5
Trastornos concretos,
característicos o interacciones de
fármacos (4)

RAM	%
Reacciones de hipersensibilidad específicas	43%
Anafilaxia	10%
Discrasias sanguíneas	10%
Daño hepático	13%
Manifestaciones de toxicidad	30%
Sistema nervioso	16%
Interacciones	13%
Cumarínicos	9%

monitorización espontánea es particularmente efectiva en la detección de tales reacciones de hipersensibilidad. Por otro lado, la revisión ilustra que el método (como es de esperar) es menos sensible para las reacciones tipo C (las reacciones tipo C generalmente requieren estrategias epidemiológicas)⁶. De los fármacos (registrados) involucrados, el 17% han sido retirados del mercado (por diversas razones, incluidas razones comerciales), lo que muestra que en farmacovigilancia la retirada de fármacos es la excepción antes que la regla.

Un cuadro similar se reflejó en el estudio realizado en el Reino Unido sobre el *Committee on the Safety of Medicine's Current Problems* (y que, de la misma forma que la revisión holandesa, solamente incluía acciones publicadas surgidas de la monitorización espontánea)⁸. En

La información estaba basada solamente en unas pocas notificaciones de casos y se referían a fármacos tanto nuevos como más antiguos (es decir, con siete o más años en el mercado). La última observación, (la que en la práctica la farmacovigilancia tiene que ocuparse con frecuencia de fármacos antiguos), se ha confirmado en un estudio más reciente referente a los temas surgidos en el grupo de discusión por e-mail de Vigimed del Uppsala Monitoring Centre.

Hay que señalar que, como para muchos de los problemas iniciales que se detallan en el Cuadro 1, en el centro holandés la mayoría de las acciones publicadas se referían a reacciones adversas "tipo B" (Cuadro 6), por ejemplo, anafilaxia, hepatitis o discrasias sanguíneas, lo que indica que la

Cuadro 6
Las tres categorías principales de Reacciones Adversas (6)

Tipo de reacción	Características	Ejemplos	Métodos (ejemplos)
Tipo A: "Efectos del fármaco" <i>Efectos colaterales farmacológicos</i>	Comunes Hay relación dosis-respuesta Relación temporal sugestiva (farmacológica) Reproducible experimentalmente	Sedación Hipotensión Constipación Parkinsonismo Hipoglucemia	<i>Ensayo Clínico</i> <i>Prescription Event Monitoring</i> Notificación espontánea
Tipo B: "Reacciones del paciente" <i>Hipersensibilidad</i>	Raros Inesperados Sin relación evidente con la dosis Reacciones adversas típicas Relación temporal sugestiva (inmunológica) Baja frecuencia de presentación espontánea Mecanismo incierto Conexión incierta No reproducible experimentalmente Característico, grave	Síndrome de Stevens-Johnson Anafilaxia Agranulocitosis Hemólisis	Notificación espontánea Vigilancia caso-control <i>Prescription Event Monitoring</i>
Tipo C: "Relaciones estadísticas" <i>Más frecuentes en la población expuesta</i>	Frecuencia basal significativa No existe relación temporal sugestiva Mecanismo incierto No reproducible	Infarto de miocardio Rabdomiólisis Pancreatitis Linfoma	Estudios de seguimiento <i>Prescription Event Monitoring</i> Estudios epidemiológicos y minería de datos

resumen, el sistema de notificación se consideró efectivo, rápido y barato, mientras que (como era previsible) se advirtió que la utilidad de los datos estaba limitada por la falta de precisiones acerca de la causalidad y la frecuencia de las reacciones, lo que ilustra la característica función de señal del sistema y la importancia que tiene el desarrollo de estudios posteriores (Cuadro 7).

Cuadro 7
Características de la Monitorización Espontánea

Efectiva, rápida, económica

Abarca un amplio rango de reacciones adversas, pero fundamentalmente las de "Tipo B"

Las notificaciones expresan las preocupaciones de los profesionales

La causalidad es incierta

La infranotificación es extensa y variable; no se puede determinar la frecuencia ni realizar comparaciones entre fármacos

La señal y la medida de frecuencia necesitan ser probadas mediante diferentes métodos

II. Los años 1990: de lo cualitativo a lo cuantitativo

En comparación con las reacciones adversas detectadas en las primeras pocas décadas de la farmacovigilancia (Cuadro 1), los problemas relacionados con los fármacos que surgieron en los años 1990 fueron diferentes, como lo muestran los ejemplos del Cuadro 8. Muchos de esos problemas no eran en realidad inesperados: al menos en alguna medida, eran conocidos o podían haber sido previstos, o bien se pudo reconocer su severidad solamente pasado más tiempo. Sobre todo, la mayoría de los efectos adversos que aparecían eran "Tipo C" (Cuadro 6) y no los habituales Tipo B de los ejemplos del Cuadro 1.

A medida que la regulación de medicamentos y la farmacovigilancia evolucionaban y se adquiría mayor experiencia, poco a poco se hizo

más evidente que la aceptabilidad del fármaco a menudo no está determinada por la reacción adversa en sí, sino por su frecuencia. El centro de gravedad en los problemas regulatorios post-autorización se desplazó de las alertas tempranas y “cualitativas” a los temas de seguridad “cuantitativos”; en la perspectiva del balance riesgo y beneficio el foco se trasladó desde la función de alerta temprana (“la necesidad de saber”) hacia la evaluación de la aceptabilidad posterior de la licencia de los productos (es decir, ‘la necesidad de saber cuánto’). A este respecto, la falta de certezas a menudo hace más difíciles la toma de decisiones y la ejecución de acciones.

Cuadro 8
Fármacos relacionados con
problemas de seguridad en los '90

Cisaprida
Fenfluramina
Vigabatrina
Mibefradil
Cerivastatina (+ gemfibrozil)
Clozapina (otra vez)
Troglitazona
Zanavir
Pefloxacina; grepafloxacina
Alósetron
Rofecoxib

La acumulación de un gran número de datos heterogéneos provenientes de diversas fuentes también ha aumentado el interés en métodos de evaluación cuantitativa para la identificación de las señales. Los ejemplos publicados de las reacciones adversas que pueden haber sido detectadas de esta manera son aún limitados. En monitorización espontánea también es cierto que más no significa necesariamente mejor. Un ejemplo: actualmente, en el Reino Unido, los costos anuales de las inspecciones de farmacovigilancia a las compañías farmacéuticas podrían ser del mismo orden que lo que era el presupuesto entero del muy prestigioso sistema *CSM Yellow Card* en los años 1980.

Mientras que al comienzo la farmacovigilancia se ocupó principalmente de los fármacos de “pequeñas moléculas”, a través de los años se han intensificado las responsabilidades de las agencias reguladoras para productos tales como vacunas, hemoderivados, fitoterapéuticos, medicamentos huérfanos, programas de salud pública (por ejemplos programas de

HIV), lo que aumenta también la carga de trabajo de los centros de farmacovigilancia, llevando el sistema de notificación al extremo, y requiere de herramientas de evaluación adicionales focalizadas en problemas específicos. Además, los nuevos fármacos utilizados en una variedad de enfermedades graves necesitan un seguimiento intensivo y una guía para su uso, es el caso de inmunosupresores, oncolíticos y antirretrovirales, así como los nuevos antidiabéticos o anticonvulsivantes.

III. El nuevo siglo - Biofármacos

En las últimas décadas se consolidaron las prácticas de la regulación de medicamentos y de la farmacovigilancia, y fueron plasmadas en legislación, guías, y "legislación de casos", en un esfuerzo de hacer frente a los numerosos problemas con los que se encontraba. Sin embargo, a fines del siglo XX surgió un grupo de medicamentos, los fármacos biológicos o medicamentos basados en proteínas, constituyendo lo que parece ser una nueva revolución farmacoterapéutica. Estos nuevos medicamentos, aunque diferentes en muchos aspectos (por ejemplo, química, farmacocinética, farmacodinamia, toxicología y perfil de seguridad) están ingresando al sistema de salud a través del sistema de regulación y farmacovigilancia existente. Evidencias recientes sugieren, sin embargo, que lo antiguo y lo nuevo pueden no andar bien juntos y que los biofarmacéuticos pueden necesitar diferentes estrategias, para su desarrollo, aprobación, introducción (comercialización), evaluación terapéutica, así como para su política de precios y reembolso.

El creciente conocimiento acerca de las complejas y singulares propiedades farmacológicas y tóxicas de los biofarmacéuticos ha llevado a una nueva clasificación farmacológica-inmunológica de estas reacciones adversas de estos productos, como la que propone Pichler (Cuadros 9 y 10), lo que ilustra las diferencias de estos fármacos⁷.

Además, debido a la naturaleza de las enfermedades para las cuales se utilizan y la forma en que la fisiopatología de éstas es afectada, la evaluación riesgo/beneficio de los biofarmacéuticos requerirá de estudios de más amplio alcance y de mayor duración. Por éstas y otras razones, en regulación de fármacos el énfasis se está desplazando de la evaluación pre-autorización a la evaluación post-autorización y a la toma de decisiones.

Cuadro 9

Clasificación de las reacciones adversas a los biofarmacéuticos

(WJ Pichler, *Allergy* 2006;61:912-920) (7)

- Síndromes de altos niveles de citoquinas
- Inmunogenicidad
- Reacciones alérgicas por ej. anafilaxia
- Desequilibrio de citoquinas o trastorno inmune (por ej. autoinmunidad)
- Reactividad cruzada de tejidos
- Efectos no-inmunológicos
- Efectos terapéuticos inesperados
- Otros

Cuadro 10

Posibles consecuencias de la inmunogenicidad

(WJ Pichler, *Allergy* 2006;61:912-920) (7)

- Reacción a la infusión
- Reacción en el sitio de inyección
- Pérdida de eficacia
- Enfermedad de complejos inmunes
- Posible sobrestimulación de mecanismos endógenos por moléculas de unión cruzada por ADA ("superagonistas")
- Autoinmunidad cruzada (neutralización de la contraparte endógena por autoanticuerpos, lo que lleva a síndromes de deficiencia)

IV. Ciencia de la evaluación del tratamiento

Todos los desarrollos que se resumen más arriba subrayan la necesidad de una “Ciencia de evaluación del tratamiento” que proporcione el soporte científico necesario para producir la información (post-autorización) necesaria para hacer posible una farmacoterapia basada en la evidencia, personalizada, y lo más segura posible.

Actualmente los procedimientos habituales de la farmacovigilancia hacen surgir continuamente señales y nuevos problemas, se necesitan “respuestas rápidas”: la exploración temprana y rápida de las hipótesis que surgen, enfocada en la respuesta de preguntas clave (es decir, el reforzamiento de la señal y la determinación de la frecuencia, factores de riesgo y mecanismos). Otros temas aún más apremiantes son hoy la eficiencia terapéutica, reembolso y la contención de gastos del sistema.

Las diversas fuentes de datos disponibles a partir de la práctica de atención médica moderna y la administración médica automatizada tienen un gran potencial, pero están aún infrautilizadas y la experiencia es limitada. Además, muchos problemas terapéuticos y farmacológicos necesitan estudios clínicos planificados que requieren la participación de universidades, hospitales, clínicas y también de los pacientes y sus organizaciones. El objetivo último es saber más y producir y publicar información comparativa cualitativa y cuantitativa sobre beneficio y riesgo.

Por supuesto la monitorización espontánea no puede (y no debe) ocuparse de todos estos temas, y, además de la obligada financiación de estas actividades, se necesitan métodos adicionales, nuevos y antiguos. Por otra parte, debe prestarse la debida atención a las limitaciones de lo que es científicamente posible y a las consideraciones éticas respecto a la utilización de los datos de los pacientes para la investigación.

No se puede estudiar todo y no se debe estudiar todo, y los pacientes tienen que estar protegidos contra los estudios mal diseñados (por ejemplo, estudios que se pueden planificar como pretexto a medidas de contención del gasto u otros temas políticos que no representan una ventaja para los pacientes).

V. Macro y micro Farmacovigilancia

Con sus raíces en la legislación, las importantes responsabilidades de la regulación de fármacos son la autorización de comercialización, la aprobación de la ficha técnica del producto (*Summary of Product Characteristics*, SPC/EPAR), el seguimiento de la seguridad del fármaco, el manejo del riesgo y la comunicación general de los problemas relacionados con fármacos.

El énfasis está puesto en la política nacional de medicamentos y en la toma de decisiones y el foco está en la gestión del riesgo, en términos de beneficio general y evaluación del riesgo y la protección de la salud pública. La determinación de precios, el costo-efectividad, reembolso y accesibilidad son también asuntos nacionales. Evidentemente, la seguridad, y por lo tanto la farmacovigilancia, desempeñan un papel importante en todos esos temas de toma de decisiones; en ese contexto se podría hablar de *farmacovigilancia reguladora o macro farmacovigilancia* (Cuadro 11).

Cuadro 11
Farmacovigilancia reguladora o macrofarmacovigilancia

- Legislativa
- Autorización de comercialización, ficha técnica del producto, distribución
- Definición de una política nacional
- Beneficio/riesgo a nivel general (salud pública)
- Enfocada en la gestión del riesgo
- Comunicación de la Información de seguridad basada en requisitos reguladores
- Definición de precios y política de reembolso

Además, la actualización de la información de seguridad es de la mayor importancia para pacientes y para médicos, pero a nivel clínico las prioridades y los intereses pueden variar. Aquí el énfasis se pone en el tratamiento personalizado, en el riesgo individual y en las preferencias de tratamiento a nivel individual, y en la seguridad del paciente. El foco está puesto en aumentar la toma de conciencia de los prescriptores sobre los temas de farmacovigilancia y los problemas recientes de seguridad, en la educación y en mejorar la prescripción

racional. Para estas funciones la farmacovigilancia debe resultar cercana y conocida para los médicos y preferentemente debe estar relacionada con (o combinada con) información independiente de medicamentos: es la *farmacovigilancia terapéutica o microfarmacovigilancia*. (Cuadro 12).

Cuadro 12

Farmacovigilancia terapéutica o microfarmacovigilancia

- Tratamiento personalizado (preferencias individuales y decisiones beneficio/riesgo)
- Elecciones terapéuticas
- Seguridad del paciente
- Toma de conciencia del prescriptor
- Mayor conocimiento; prescripción racional
- Local /regional: Centros de farmacovigilancia regionales
- Comunicación individual y respuesta a los médicos
- Formulario de hospital
- Guías realizadas por grupos profesionales (por ej. pediatras, oncólogos)
- Educación/boletines

Hay razones urgentes y válidas para realizar una minuciosa reevaluación del papel que desempeña la monitorización espontánea, además de y como apoyo a todas las demás actividades existentes, en el pasado y el futuro, en el campo de la farmacovigilancia. A partir de esto lo que sigue es determinar cuál es la mejor manera de organizar y hacer funcionar el sistema de notificación, de forma que los datos puedan brindar el máximo provecho y, antes que nada, servir a las necesidades de pacientes y médicos.

VI. Reformando la farmacovigilancia

La medicina es incierta por naturaleza, y donde quiera que haya incertidumbre es necesario monitorizar. El desafío, ahora y en el futuro, es identificar y anticipar para qué es particularmente necesaria la monitorización espontánea y asegurar que esté organizada de tal forma que pueda ser lo más efectiva posible.

Hace 50 años, se introdujo el sistema de monitorización espontánea para hacer, en la medida de lo posible, lo que la ciencia no podía. Esta situación permanece esencialmente inalterada, a pesar de todos los cambios antes mencionados que tuvieron lugar en la ciencia y en la medicina. Por supuesto, no pretendió ni reemplazar ni competir con la ciencia. La monitorización espontánea no es el paradigma de la farmacovigilancia, se requieren muchos más métodos y actividades.

Las diferencias entre el estudio científico y la vigilancia, como se mencionaron antes, básicamente no han cambiado. Gracias a las nuevas posibilidades, sin embargo, mucho de lo que se muestra en la Cuadro 2 está pasando del ámbito de la vigilancia al ámbito del estudio clínico. Los avances en la farmacoepidemiología, los progresos en la tecnología informática y la computación, y los cambios en la administración médico-terapéutica han posibilitado mejorar la evaluación científica y la comparación terapéutica de un modo sin precedentes. La minería de datos, por ejemplo, probablemente asuma una parte considerable de la detección de la señal y también aumenta las posibilidades para comparaciones rápidas, por ejemplo, con pacientes no expuestos o entre fármacos. Sin embargo, la experiencia publicada es aún limitada.

Los grandes avances en el conocimiento de la patofisiología y de la morbilidad (rara o tardía) relacionada con enfermedades así como de la farmacología clínica e inmunología de las reacciones adversas a medicamentos, ofrecen formidables posibilidades de mejorar la detección y validación de las señales de seguridad de los fármacos.

Al mismo tiempo la naturaleza y la complejidad de las interacciones entre el cuerpo humano y fármacos tales como los biofarmacéuticos, que inevitablemente son mucho más inciertas, implica que es necesaria una mayor vigilancia de las respuestas adversas inesperadas e impredecibles para nuevos compuestos así como para "biosimilares".

En este mundo, cambiado y cambiante, existe una apremiante necesidad de hacer una cuidadosa reconsideración de las funciones y contribuciones específicas de la monitorización espontánea y de redefinir el sistema, para mejorar su rendimiento y para prepararlo para las necesidades que se plantearán en el futuro.

Como se mencionó antes, originalmente una notificación de caso es *'Una notificación de un médico referida a un paciente que presenta un trastorno que se sospecha relacionado con el uso de medicamentos'*. Evidentemente, la utilidad de una notificación depende de la calidad y la documentación de la observación y de la relevancia y del adecuado tiempo de la presentación del caso. Aunque las consideraciones éticas parecen estar cambiando, estas notificaciones están sujetas a regulaciones respecto al secreto médico y la privacidad. Estas notificaciones son la expresión de la preocupación de un médico, despertada por lo inesperado o lo serio del evento o de otro posible interés de la observación, y se presenta al sistema entendiendo que será estudiada, junto con otras notificaciones posiblemente similares, por asesores competentes e independientes. Contrariamente a ser "no solicitadas", estas notificaciones son la respuesta a un pedido (o a un requisito) de la autoridad nacional reguladora y de la asociación médica.

El proceso de atribuir un trastorno a un determinado medicamento es básicamente clínico-farmacológico por naturaleza y se asemeja a lo que ocurre en una revista de sala en un hospital escuela: médicos experimentados y médicos en formación, especialistas y generalistas, enfermeras y farmacéuticos clínicos, se reúnen en torno al paciente y, a través de preguntas y respuestas, pedido y revisión de datos, proponen y discuten un diagnóstico y toman decisiones en beneficio del paciente, *a menudo con ciertas dudas*.

La reforma de la monitorización espontánea y una significativa recogida y evaluación de datos puede mejorar con las siguientes observaciones:

- Máximo aprovechamiento del sistema de notificación, teniendo en cuenta sus puntos fuertes y débiles característicos, sobre todo desde la perspectiva de la seguridad del paciente.
- Foco en la notificación de observaciones útiles y relevantes: por ejemplo trastornos inesperados, reacciones adversas o interacciones desconocidas o graves, casos con un mensaje o

lección potencial; notificaciones de buena calidad (contenido, documentación)

- Atención a los intereses, necesidades y capacidades de los médicos
- Comunicación y trabajo en equipo. La monitorización espontánea es un tejido de relaciones entre los que notifican y los que reciben las notificaciones, construida con profesionalismo, confianza, respeto y aprecio profesional. Es un intercambio bidireccional de información entre los notificadores y el sistema de monitorización.
- Se necesita algún 'espacio' para la comunicación de sospechas tempranas en detección y reforzamiento de la señal, suficientemente resguardado de otras partes que puedan tener diferentes opiniones, intereses o prioridades, tales como las compañías farmacéuticas o los medios de comunicación (ética periodística). En los contactos interprofesionales no debería haber suspicacias ni barreras.
- Buena accesibilidad y cooperación. Como ocurre con las emergencias médicas, en la práctica los problemas relacionados con medicamentos tienden a ocurrir en horas inconvenientes, durante la noche o el fin de semana. Un contacto rápido y disponible (como el teléfono) es vital. 'Si Ud. me ayuda a mí cuando yo lo necesito, yo lo ayudaré cuando Ud. lo necesite'.
- Solvencia profesional. El personal del centro debe poseer un minucioso conocimiento de la medicina clínica, de la farmacología y de la epidemiología. La incompetencia o la ingenuidad pueden disuadir a los habitualmente sobrecargados médicos de seguir contribuyendo al sistema.
- Uso intensivo de los datos, para estudio (interpretación) y educación, y producción regular de información (cartas al editor, artículos)
- Independencia en cuanto a rigor científico, publicaciones y prioridades (por ejemplo, de los intereses de las compañías, los reguladores, y las agencias de seguro médica y de reembolso). Financiación suficiente y segura.

En los próximos años la monitorización espontánea seguirá siendo necesaria como primera línea del sistema de alertas para las reacciones adversas inesperadas y otros problemas, de manera complementaria a otros (nuevos) métodos y esquemas, y con énfasis en la seguridad de los pacientes. El futuro nos dirá si se necesitan cambios o si el sistema mismo ya no será necesario, cuando se haya

acumulado experiencia y se haya aprendido más acerca del funcionamiento de otros métodos y sistemas, y sus puntos fuertes y débiles.

VII. El camino por recorrer: centros de farmacovigilancia regionales

A partir de estas observaciones surge naturalmente la propuesta de que en la actualidad los centros regionales – situados en instituciones educativas con una irradiación educativa regional, por ejemplo hospitales universitarios, con experiencia y conocimientos de farmacología clínica y epidemiología de la más alta calidad – pueden ser un sitio ideal para realizar la farmacovigilancia “terapéutica”. En muchos países, por ejemplo Francia, España, Italia, Suecia, experiencias duraderas han demostrado que estos centros son efectivos y prácticos. Funcionando de manera autónoma en sus áreas, los centros regionales reciben notificaciones de casos de alta calidad, en términos de intereses, relevancia y calidad, y estas notificaciones pueden ser utilizadas de muchas formas, por ejemplo, dentro del entorno del hospital, como guía e información de los prescriptores de la región, en las actividades educacionales de postgrado y en estudios científicos (por ejemplo en colaboración con otros centros regionales). Al mismo tiempo, una red de centros regionales puede servir como estructura sólida para proporcionar de manera continuada información relevante y confiable para fortalecer la vigilancia reguladora y la toma de decisiones a nivel nacional.

Desco agradecer los valiosos comentarios de Anna Arcab y la revisión de este artículo por Geoffrey Bowring.

Traducción: Raquel Herrera Comoglio

Referencias:

1. Hussell R, Miller; Samuel Shapiro. Detection and evaluation of adverse drug reactions. *JAMA* 1972;220(7):1011.
2. Dollery CT, Rawlins MD. Monitoring adverse reactions to drugs. *BMJ* 1977;1:96-7.
3. Mann R. Drug safety alerts – a review of 'Current Problems'. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992;1:269-79.
4. Meyboom RHB, Gribnau FWJ, Hakstee YA, De Koning GHP, Egberts ACG. Characteristics of topics in pharmacovigilance in The Netherlands. *Clin Drug Invest* 1996;12:207-219. 5
5. Johansson K, Olsson S, Hellman B, Meyboom RH. An analysis of Vigimed, a global e-mail system for the exchange of pharmacovigilance information. *Drug Saf* 2007;30(10):883-9.
6. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*. 2000 Jun;22(6):415-23.
7. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912-9

Capítulo III

Algunos casos en la historia de la Farmacovigilancia

Raquel Herrera Comoglio

La farmacovigilancia está basada por una parte en la recolección y el análisis científico de datos de reacciones adversas y por otra parte en la comunicación de estos efectos con la finalidad de prevenirlos.

Importantes avances en la regulación de fármacos han sido originados por la comunicación de casos de efectos adversos relacionados con el uso de ciertos fármacos.

La primera intoxicación masiva con dietilenglicol tuvo lugar en EE.UU. en 1937, y el rápido manejo de esta crisis dio lugar a mejoras en la incipiente regulación. En algunos países con economías y normativas no desarrolladas, las intoxicaciones masivas con el mismo compuesto también generaron un cambio en los procedimientos reguladores locales (como en Argentina en 1992).

El daño más impactante a la salud pública fue el que produjo la talidomida, y afectó a miles de niños entre 1957 y los primeros años de la década de 1960. El tardío reconocimiento de estos efectos (en 1961) originó las iniciativas de los sistemas de notificación voluntaria.

Posteriormente, a raíz de las reacciones adversas tardías producidas por el uso de practolo, se puso en funcionamiento un método más sistemático para la recogida de eventos durante el uso de medicamentos (Prescription Event Monitoring, PEM).

Aunque en algunos casos no se adoptaron medidas adecuadas en el momento adecuado, debido a omisiones y retrasos reguladores, y aún cuando se reconoce sesgada e incompleta, la comunicación de casos de efectos adversos, a través de los sistemas de notificación voluntaria ha contribuido y sigue contribuyendo al desarrollo de la Farmacovigilancia y a la regulación de los medicamentos.

Introducción

En la primera mitad del siglo XIX la terapéutica farmacológica era incipiente y se disponía solamente de una cantidad muy limitada de principios activos, el estudio sistemático de su utilidad estaba en sus comienzos, y la forma de producción casi artesanal los convertía en bienes escasos y altamente apreciados. Muchas de estas sustancias terapéuticas fueron utilizadas durante largo tiempo a pesar de sus numerosos efectos adversos, debido a la falta de alternativas, sobre todo para tratar el dolor y producir sedación.

El cloroformo fue descubierto en EE.UU y Francia casi simultáneamente en 1931 y 1932¹. En 1848, en Inglaterra, el comité editorial de una revista científica se propuso recoger todos los casos de desenlace mortal durante procedimientos anestésicos a raíz de la muerte de una adolescente de 15 años durante una anestesia con cloroformo, lo que se ha considerado como el comienzo de la farmacovigilancia². En Alemania se realizó la primera compilación de muertes producidas por la anestesia con cloroformo entre 1890 y 1897. Aunque en 1911 se comprobó mediante experimentos con animales que el cloroformo podía producir fibrilación cardíaca, entre el 80 y el 95% de las anestésias realizadas entre 1865 y 1920 utilizaban cloroformo¹.

La morfina había sido aislada en 1805 por Setürner³, y se utilizaba como tratamiento habitual para el dolor (el ácido acetilsalicílico sería introducido en 1899 por Dreser). En 1849 se patentó en EE.UU. el jarabe calmante para la dentición de la Sra. Winslow (*Mrs Winslow's soothing syrup*), a base de generosas proporciones de sulfato de morfina y alcohol. El jarabe era promocionado por el fabricante con dibujos y anuncios en libros, periódicos, calendarios y tarjetas como "capaz de calmar a cualquier persona o animal" (efectivamente, tranquilizaba a los bebés y niños pequeños, y mucho más, causaba adicción, coma y muerte). Fue ampliamente distribuido en EE.UU. y el Reino Unido durante décadas³. En 1911, la *American Medical Association* publicó un artículo denominado "Asesinos de niños" (*Baby Killers*), denunciando los efectos mortales de este jarabe. A pesar de que mató a centenares de niños, su venta no fue prohibida hasta 1930³.

Esta "anestesia y sedación" prácticamente general que existía sobre la percepción de los efectos adversos de los medicamentos sería

interrumpida fundamentalmente por los efectos teratogénicos de la talidomida. En las primeras décadas del siglo XIX la regulación de sustancias terapéuticas para uso humano, cuando existía, era precaria⁴. A medida que se aislaban, descubrían y sintetizaban nuevas sustancias, y que su elaboración se industrializaba y los hacía disponibles a un mayor número de personas, la percepción social y científica se fue enfocando cada vez más en la seguridad de los medicamentos, (aunque los efectos adversos de los medicamentos siguen aún ahora causando importantes perjuicios).

Los principales hitos en la regulación de medicamentos se produjeron a raíz de medicamentos que causaron graves daños a un gran número de personas (dietilenglicol, talidomida, practolol, clioquinol)⁴⁻⁹; en 1938 se dictó una enmienda en los EE.UU. estableciendo el requisito de que los medicamentos debían demostrar su seguridad^{4,7} antes de ser comercializados; posteriormente en 1962 se aprobó la enmienda que exigía demostrar no sólo la seguridad la eficacia^{4,7}. La farmacovigilancia y los sistemas de recolección sistemática de notificaciones voluntarias de efectos adversos de los medicamentos creados a partir de 1964 son estrategias indispensables para vigilar la seguridad de los medicamentos, a pesar de sus evidentes limitaciones, que por otra parte reconocidas desde su creación¹⁰.

La introducción de una nueva sustancia para su utilización en la práctica clínica, es decir su comercialización, ha sido comparada como un gran experimento en la población general¹¹. Por esto, la evaluación que hasta ese momento se ha realizado acerca de su seguridad debe ser considerada como provisional¹⁰. La necesidad de retirar un fármaco del mercado por problemas de calidad, eficacia y seguridad puede ser considerada como un fracaso del sistema de regulación de fármacos¹⁰, pero no es menos cierto que la autorización y permanencia en el mercado de medicamentos no seguros y/o no efectivos también revela una falencia. La mayoría de los fármacos son retirados por razones comerciales¹⁰. La proporción de retiradas del mercado por razones de seguridad se ha situado por debajo del 4%, según diversas publicaciones¹⁰⁻¹³. Un 3.8% de las nuevas sustancias autorizadas, o un 3.6% de los productos autorizados en el Reino Unido¹⁰ fueron retirados del mercado entre 1972 y 1994, con un promedio de 4 años tras su autorización y un rango entre 1 y 13 años. En EE.UU., de 548 nuevas sustancias aprobadas para su comercialización entre 1975 y 1999, al 8.2% (45) se les aplicó un recuadro negro con alerta de seguridad, y el 2.9% fueron retirados del

mercado por motivos de seguridad^{22, 23}.

En muchos casos la notificación de casos individuales y la publicación de casos de reacciones adversas han provisto la evidencia para la retirada de medicamentos. En España²⁴ se retiraron por motivos de seguridad 22 fármacos suspendidos entre enero de 1990 a diciembre de 1999; en el 82% de los casos (18) la decisión se tomó en base al análisis de datos de notificaciones de casos o de series de casos; o a la combinación de datos de ensayos clínicos aleatorizados y de notificaciones de casos, y solamente en cuatro casos provino de estudios observacionales; el 45% de los efectos adversos eran de tipo B. En Francia²⁵, entre 1998 y 2004 se retiraron un total de 21 fármacos por problemas de seguridad, y en 19 de estos casos las decisiones se fundamentaron en notificaciones voluntarias de reacciones adversas o en series de casos, los que constituyeron la única evidencia en 12 casos; el 52% de las reacciones adversas fueron de tipo B.

Como todos los principios activos, excipientes y contaminantes tienen la potencialidad de ser nocivos, mejorar continuamente la regulación – es decir, seleccionar cuáles medicamentos estarán disponibles para la población general, y en qué condiciones -, la prescripción – seleccionar los medicamentos que serán administrados al paciente - y la monitorización de los efectos de los medicamentos, es la única vía de reducir la probabilidad y la severidad de sus efectos adversos²⁶.

I. Dietilenglicol: distintos escenarios, una misma tragedia¹⁹⁻⁴⁶

"Sería una lástima que esta tragedia se repitiera una y otra vez cada vez que nuevos remedios se pongan a la venta"

Editorial del *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 1937

El dietilenglicol (DEG) es un producto de la elaboración industrial del etilenglicol. Es un líquido claro, viscoso, incoloro, prácticamente sin olor y de sabor dulzón, de uso industrial. Sus excelentes propiedades solventes son bien conocidas desde 1898, pero al parecer no lo es tanto su extrema toxicidad, ya que, a través de 80 años, es y ha sido uno de los protagonistas más constantes de intoxicaciones masivas con centenares de muertos debido a la ingestión de medicamentos contaminados con este compuesto. Todas estas intoxicaciones ocurrieron en países no desarrollados (con excepción de la primera

que tuvo lugar en los EE.UU en la década de 1930). En octubre de 2006, y a pesar del conocimiento y procedimientos difundidos para evitar que contamine productos de uso humano, fue la causa de casi un centenar de decesos en Panamá, esta vez como componente de un jarabe para la tos fabricado por el laboratorio de un hospital estatal. En 2009 hubo otro caso de intoxicaciones mortales en niños de Nigeria por formulaciones pediátricas de paracetamol.

Tras su ingestión, el dietilenglicol es rápidamente absorbido y distribuido en el organismo, y se concentra en mayor grado en los órganos mejor perfundidos. Se metaboliza en el hígado y tanto la sustancia como su metabolito, el ácido 2-hidroxiacético (HEAA) son eliminados rápidamente por riñón. Aunque no se conoce el mecanismo por el cual se produce la toxicidad, tanto el DEG como el HEAA parecen ser los principales responsables de la toxicidad renal y neurológica, la que puede presentarse más tardíamente en los que superan la insuficiencia renal.

Desde 1928 es utilizado como anticongelante para motores y disolvente industrial, y se comercializa en concentraciones de hasta el 95% en diversos preparados, pinturas, barnices, etc. En 1993 las ingestiones accidentales notificadas en EE.UU. llegaron a 3.500, de las que fallecieron 2 personas⁷. También está presente en films de polietileno.

En la década de 1930, tres años después de que comenzara a utilizarse en la industria, dos publicaciones en el *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic* (de Von Oettingen y Jirouch, en 1931⁸, y de Haag y Ambrose, en 1937) dieron a conocer a la comunidad científica la toxicidad del dietilenglicol, e incluso cuantifican las concentraciones que pueden resultar nocivas. En esa época ya se conocían también intoxicaciones accidentales por ingestión o contacto con este compuesto de trabajadores expuestos, algunas con desenlace mortal. Diversos trabajos cuantificaron posteriormente las dosis letales de DEG, aunque la dosis letal mínima no ha sido bien establecida. El dietilenglicol causa daño principalmente por su ingestión, la muerte ocurre por edema generalizado, hemorragias en el tracto gastrointestinal y en pulmones y bronconeumonía, necrosis tubular renal y degeneración hepática, el mecanismo de producción de estas lesiones no ha sido totalmente dilucidado.

El dietilenglicol puede contaminar sustancias similares que no son tóxicas, como la glicerina, u otras de toxicidad mucho menor y utilizadas en medicamentos y alimentos, como el propilenglicol.

Acto 1º: Elixir de sulfanilamida, EE.UU., 1937

El "Salvarsan" –arsfenamina, un arsenical - inició una revolución en la quimioterapia del tratamiento de la sífilis en 1910; el descubrimiento accidental de la penicilina por Fleming, en 1928, marcó un hito en la terapéutica antimicrobiana. En 1932 se patentó en Alemania el Prontosil, que abarcaba varias azoanilinas con un grupo sulfonamida. Un investigador de la compañía, Gerhard Domagk, observó que este compuesto protegía a los ratones de las infecciones estreptocócicas (descubrimiento que le valió el Nobel de Medicina en 1938). El Prontosil fue utilizado en personas, la primera de ellas un lactante de 10 meses de edad, a partir de 1933. En 1936 varios investigadores ingleses, Colebrook y Kenny, y por otro lado Buttle, comunicaron los resultados favorables de la utilización clínica del Prontosil y de su metabolito activo, la para-aminobenceno-sulfonilamida o sulfanilamida, en la sepsis puerperal y en las infecciones meningocócicas. En enero de 1937, tras minuciosos estudios en animales y ensayos clínicos, Long y Bliss aprobaron el uso de la sulfanilamida en las infecciones estreptocócicas. Las investigaciones con la penicilina para el tratamiento de estas infecciones no se desarrollarían hasta 1941.

En 1937, las posibilidades de terapéutica antimicrobiana estaban pues prácticamente reducidas a un solo fármaco, la sulfanilamida. Como la sulfanilamida había sido sintetizada inicialmente en 1908, no estaba sujeta a derechos de patente y varias compañías, como Squibb, Merck, Winthrop, Eli-Lilly y Parke-Davis pudieron producirla en varias formas sólidas, como cápsulas y tabletas. Cada uno de estos preparados recibió el visto bueno del *Council on Pharmacy and Chemistry* de la *American Medical Association* (AMA), una asociación médica que evaluaba medicamentos a través de un comité interno.

Para muchos médicos y enfermos de gonorrea, otitis, sífilis, amigdalitis y abscesos la milagrosa sulfanilamida que atacaba estreptococos y otras bacterias significaba la curación... Pero en el caso de Oklahoma, EE.UU., la sulfanilamida no sólo fue letal para los microorganismos patógenos sino también para muchos de los esperanzados enfermos. De hecho constituyó la primera alerta de medicamentos de magnitud en los EE.UU, dado que la ingestión de un "Elixir de sulfanilamida" provocó la muerte de 106 personas.

Una compañía relativamente pequeña, Massengil Company of Bristol,

de Tennessee había comenzado también a producir formulaciones orales sólidas de sulfanilamida; pero los vendedores transmitieron la necesidad de contar con una solución del fármaco, sobre todo para los niños, ya que las formas líquidas no estaban disponibles hasta entonces debido a la falta de un vehículo adecuado, puesto que la sulfanilamida no es soluble en agua ni en alcohol. Después de investigar diversos solventes, su químico logró una solución de sulfanilamida al 10%, dietilenglicol al 72%, agua al 16%, saborizantes de aroma a cereza, sacarina y caramelo, a la que denominó "Elixir de sulfanilamida". Sin determinar la toxicidad de los ingredientes por separado, la compañía logró una apariencia, sabor y aroma agradables de la preparación, y en septiembre de 1937, anticipándose al frío otoño boreal, puso a la venta 240 galones del "Elixir de sulfanilamida" que fueron distribuidos a lo largo y a lo ancho del país, sin especificar su contenido en dietilenglicol. Una de las regiones de mayor venta fue Tulsa, en Oklahoma.

El 2 de octubre de 1937 se publicó un editorial en JAMA que advertía que, a pesar de que "pocas veces un medicamento había suscitado el entusiasmo que despertaba la sulfanilamida", los efectos adversos asociados a su uso eran importantes y crecientes en número: dermatitis, fotosensibilidad, granulocitopenia y anemia hemolítica. Pocos días más tarde James Stephenson, presidente de la Tulsa County Medical Society fue informado de la inesperada muerte de seis personas por fallo renal, tras la ingestión del elixir. Stephenson telegrafió entonces a la American Medical Association pidiendo datos sobre la composición del elixir; la AMA respondió que desconocía su existencia y que jamás se había aprobado un producto de la Massengil Company of Bristol, y tampoco una formulación líquida de sulfanilamida. Al mismo tiempo el *Council on Pharmacy and Chemistry* le requirió a la Compañía Massengil datos de la composición del elixir: el productor se los facilitó, pero bajo la exigencia de confidencialidad, y formuló la hipótesis de que estos efectos adversos se debían probablemente a la administración concomitante de otras medicinas, aunque aclaraba que no se habían realizado estudios de toxicidad. Dos semanas más tarde Massengil pidió a la AMA un antídoto contra los efectos adversos del Elixir de sulfanilamida y la American Medical Association le contestó que lo desconocía.

Unos pocos días más tarde, la oficina reguladora de productos Food, Drug Administration estaba ya al tanto de las muertes provocadas

por el Elixir de sulfanilamida y su director, Walter Campbell inició una investigación con 239 inspectores. También solicitó al departamento de Farmacología de la Universidad de Chicago, dirigido por E.M.K. Geiling, que determinara la causa de las muertes. Una joven médica de 23 años, Frances Oldham²⁰, realizaba el segundo año de su especialidad con Geiling: el equipo realizó pruebas de toxicidad animal que determinaron que este resultado fatal no se debía a una reacción adversa a su principio activo, sino al efecto tóxico del excipiente utilizado, el dietilenglicol. Un excelente disolvente, por cierto, que el químico había utilizado para lograr una solución y facilitar su administración en niños.

En esa época ya se habían publicado dos trabajos de toxicología animal que demostraban la toxicidad del dietilenglicol, uno de 1931²¹, y otro en el mismo año 1937, pero el químico de la compañía no los conocía⁷.

La ley que en esa época regía la elaboración y venta de medicamentos era la Pure Food and Drugs Act de 1906 y estaba orientada principalmente a evitar la adulteración y contaminación de alimentos y los falsos etiquetados de los medicamentos (esta ley se dictó como consecuencia de una serie de 11 artículos que el periodista y escritor Samuel Hopkins Adams había publicado en 1905 con el título "El gran fraude americano" y en los que denunciaba la publicidad falsa que se hacía de las propiedades de los medicamentos más populares). No había en consecuencia ninguna ley que obligara al fabricante a demostrar la seguridad de los medicamentos que vendía. En 1912 el Congreso había aprobado la Enmienda Sherley, que prohibía promover o etiquetar los medicamentos con afirmaciones falsas sobre su valor terapéutico, lo que era difícil de probar en esa época.

El Elixir de sulfanilamida fue retirado del mercado a la muerte número 105, 34 niños y 71 adultos. A este número se sumaría la muerte del químico de la compañía Massengil, que se suicidó. La compañía fue multada con una suma muy alta, pero solamente por falsear la denominación, ya que el nombre "Elixir" indica que la preparación contiene alcohol, y no había alcohol en el "elixir de sulfanilamida". Los inspectores actuaron con rapidez y eficiencia, y lograron incautar 228 de los 240 galones disponibles para su distribución. Solamente 353 pacientes había ingerido el medicamento: de haberse distribuido en su totalidad el número de muertes podría haber llegado a 4.000. Las instrucciones del prospecto indicaban: "Comenzar con 2 a 3 cucharaditas en agua cada

cuatro horas. Tras 24 a 48 horas reducir la dosis a 1 a 2 cucharaditas, y continuar con esta dosis hasta la recuperación del paciente. Los efectos gastrointestinales que se presentaban al inicio de la intoxicación, náuseas y vómitos, seguramente hizo reducir el número de víctimas fatales entre los pacientes que tomaban el medicamento, y salvó la vida de 260 personas. En los casos fatales los síntomas iniciales eran seguidos por cefaleas, dolor en la región lumbar y en abdomen, y coma progresivo que llevaba a la muerte a los pacientes entre los 2 y los 22 días tras la primera dosis. La dosis fatal promedio del elixir fue de 53 ml (38 g DEG) para los niños y de 90 ml (71 g DEG) para los adultos. El promedio de supervivencia tras estas dosis era de 9 días y medio.

Como se ha dicho, la Food, Drug Act de 1906, vigente en ese momento en EE.UU., se ocupaba primordialmente de vigilar y confiscar los medicamentos falsificados, y no requería pruebas de toxicidad previas a la comercialización de nuevos fármacos²². Pero a partir del desastre de 1937, el Congreso modificó mediante una ley sus competencias, transformándolo en una agencia regulatoria que se ocuparía de la evaluación de los medicamentos, y en especial de su seguridad: la Federal Food, Drug and Cosmetic Act, creada en 1938^{7:22}; por primera vez se exigió la presentación de pruebas de toxicidad pre-clínica y de datos clínicos que garantizaran la inocuidad de los nuevos medicamentos.

En 1938, el concepto de seguridad de medicamentos se limitaba a las pruebas previas a la autorización y a evitar la adulteración post-comercialización. Los eventos adversos que tenían lugar tras la autorización del medicamento no se consideraban competencia de la FDA. Cuando en los primeros años de la década de 1950 se descubrió la anemia aplásica causada por cloramfenicol, la American Medical Association se unió con organizaciones de farmacias y hospitales para llevar un registro de los casos.

Aunque 100 de los pacientes fallecidos habían tomado el medicamento por indicación de un médico, otra de las consecuencias de la nueva regulación fue la necesidad de prescripción médica para la dispensación de ciertos fármacos, antes exigida solamente en el caso de los narcóticos. En 1951 la Humphrey-Dunham Drug Prescription Act establecería claramente qué medicamentos necesitaban ser recetados por un médico y cuáles no.

Si bien no se exigían pruebas de eficacia de los medicamentos, la

reformada Federal Food, Drug and Cosmetic Act de 1938 fue la que permitió que Francis Oldham, la discípula de Geiling que participó en la identificación de la sustancia que hacía tóxico el "Elixir de Sulfanilamida", impidiera desde la FDA la comercialización de la talidomida en los Estados Unidos.

Acto 2º: Ciudad del Cabo, Sudáfrica, 1969

En 1969 siete niños de Ciudad del Cabo que habían ingerido un jarabe para la fiebre que contenía dietilenglicol en lugar de propilenglicol presentaron todos los síntomas de la intoxicación por DEG y de la insuficiencia renal, y finalmente murieron.

Acto 3º: Bombay, India, 1986

En un hospital de Bombay, India, murieron por insuficiencia renal 14 pacientes hospitalizados por diversas enfermedades (glaucoma, cataratas, tumor cerebral, traumatismos de cráneo, ACV e iridociclitis) A todos se les administró un medicamento que contenía glicerina para provocar diuresis osmótica. La glicerina del preparado era de bajo costo, pero industrial, y contaminada en un 18,5% por dietilenglicol. No hubo sobrevivientes, ni siquiera entre los 12 pacientes tratados con hemodiálisis.

Acto 4º: Nigeria, 1990

Un episodio similar ocurrió en Nigeria cuando a 47 niños de 6 a 23 meses se les administró jarabe de paracetamol con dietilenglicol en 1990 y murieron como consecuencia de la insuficiencia renal.

Acto 5º: La Plata, Argentina, 1992

A principios del mes de agosto de 1992 fallecieron en ciudad de La Plata, Buenos Aires, seis personas de entre 45 y 60 años, por un extraño cuadro "gripal" que comenzaba con náuseas, vómitos, fotofobia y lumbalgia, y que evolucionaba posteriormente a un síndrome de insuficiencia renal y manifestaciones neurológicas (parálisis ocular, facial, afasia) antes del desenlace fatal. El Ministerio de Salud de la Provincia investigó con un grupo multidisciplinario las causas de esta enfermedad, que afectaba además a otros pacientes, algunos de los cuales se encontraban ya en estado crítico. El caso fue tema de titulares de periódicos.

Los investigadores llegaron a la conclusión de que se trataba de un caso de intoxicación masiva, y se encontró como antecedente común entre los afectados el consumo previo de jarabe y caramelos de propóleo del Laboratorio Huilen, por lo que se decidió prohibir los productos producidos en este establecimiento y recomendó a la población no consumir propóleos - sustancias resinosas elaboradas por las abejas, utilizados comúnmente para tratar faringitis banales.

Pocos días después, el análisis de los productos, orientado por la Dra. Estela Giménez, reveló la presencia de dietilenglicol; el 13 de agosto fallecieron otras 6 personas, sumando 12 víctimas. Los profesionales que investigaban la intoxicación contactaron la NLM TOXNET¹⁹⁻²¹, y confirmaron la presencia de dietilenglicol en lugar de propilenglicol, un compuesto sustancialmente menos tóxico utilizado también en diversas especialidades medicinales.

El análisis químico determinó que dos partidas, de 4000 frascos cada una, estaban contaminadas y fueron incautadas. Al parecer el laboratorio no había realizado el control de calidad del propilenglicol que utilizaba como solvente de los granos de propóleo: la investigación se extendió a las seis firmas que proveían el propilenglicol, ninguna de ellas argentina. Se detectaron además varias irregularidades, como la falta de registros de entrada y salida de materias primas, y deficiencias en el lugar físico utilizado como planta de elaboración de cosméticos y productos parafarmacéuticos de consumo humano, sin las normas de seguridad adecuadas.

Ya en febrero de ese año se había creado el INaMe (Instituto Nacional del Medicamento), que intentaba cubrir las deficiencias de control y regulación existentes. El 21 de agosto de 1992 el Ministerio de Salud y Acción Social firmó un decreto anunciando la creación, en un plazo de 60 días, de una Agencia Nacional de Medicamentos, la A.N.M.A.T (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) El Dr. Pablo Bazerque sería el director de este organismo.

El ámbito de distribución del propóleo contaminado alcanzó Capital Federal y en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, La Pampa, Córdoba, Neuquén, Entre Ríos, Tucumán, Mendoza, Río Negro y Chaco, con 29 víctimas fatales y muchos otros que sobrevivieron con diversos grados de secuelas. La gran mayoría de los afectados eran personas adultas.

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT se crearía un

año después, en septiembre de 1993, con la Dra. Estela Giménez como responsable del mismo.

Las acciones judiciales emprendidas no hallaron responsables, y la información periodística consultada informa que tanto la titular del laboratorio como su Director Técnico fueron sobreesidos siete años después, ya que la defensa alegó que la contaminación no se había producido en su laboratorio. No hubo, por lo tanto, ninguna indemnización para las víctimas, ni por parte del estado ni por parte de los fabricantes.

Acto 6º: Bangladesh, 1995

Entre 1990 y 1992, 339 niños en Bangladesh presentaron una insuficiencia renal sin causa aparente, y fueron internados en el Hospital de Niños de. Los niños presentaban hepatomegalia, acidosis, edema, más de un 66% de los pequeños tuvieron un desenlace fatal. Como rasgo común, a todos ellos se les había administrado un elixir de Paracetamol que contenía dietilenglicol como diluyente antes de ser ingresados en el hospital. Al menos 236 niños murieron.

Acto 7º: Haití, 1996

Haití es uno de los países más pobres de América y sólo el 50% de la población tiene acceso a los servicios médicos básicos. A esto se agrega la mala distribución de estos recursos, ya que el 70% de la población reside en zonas rurales, en tanto que el 70% de los médicos trabaja en las ciudades.

En noviembre de 1995, un niño con insuficiencia renal aguda ingresó en el Hospital General de Puerto Príncipe, falleciendo poco después¹⁰⁻¹². Cinco meses más tarde, se contaban 68 casos de insuficiencia renal que causaron la muerte de por lo menos 30 niños, al parecer, por tomar jarabe de paracetamol fabricado por una compañía farmacéutica local, que empleó dietilenglicol como disolvente en lugar de propilenglicol, y lo vendió con los nombres de "Afebril" y "Valodon"

La mayoría de los casos provenían de Puerto Príncipe, pero el síndrome también se había presentado en otras siete regiones. Los pacientes afectados tenían de 1 mes a 13 años de edad, la mayoría eran menores de 5 años, y la edad promedio era de 29 meses. El Dr. Neal Halsey, de la John Hopkins School of Public Health se encontraba en Haití investigando la terapia contra el VIH, y participó

activamente en la investigación de las causas del síndrome: hizo recoger muestras de tejido renal de cuatro de los niños fallecidos y las envió para su examen en el Center for Disease Control and Prevention, de EE.UU., que atribuyó las defunciones a intoxicación por dietilenglicol (sustancia que contaminaba en un 24% la glicerina de la solución)

Una investigación realizada por personal de CDC identificó muchos más casos que los oficialmente notificados de insuficiencia renal en niños (109 casos en total, frente a 68); el síndrome incluía insuficiencia renal, pancreatitis y alteraciones del sistema nervioso central. También publicaron los datos de la evolución: de los 87 pacientes que fueron tratados en Haití, 85 murieron, y de los 11 que fueron trasladados a EE.UU., tres más murieron antes de llegar al hospital

La OPS, a propósito de este caso, publicó en 1996 la siguiente recomendación (Revista Panamericana de Salud Pública)

"Se llama la atención del lector sobre los avisos previos acerca del dietilenglicol (No. 13 del 26 de septiembre de 1990 y No. 31 del 22 de diciembre de 1992) y se reitera la importancia de cumplir con las siguientes medidas:

- Es preciso analizar los informes de inspección de los fabricantes de todos los productos registrados en su país que contengan propilenglicol como ingrediente declarado, concentrándose en la identidad y el control de la calidad de los ingredientes.
- Hay que verificar la documentación pertinente y los análisis químicos de productos y materiales y, de ser necesario, realizar más investigaciones.
- Se debe obtener toda la información posible sobre proveedores y canales de distribución de propilenglicol nacional e importado en su país."

Acto 8º: India, 1998

Entre el 1 de abril y el 9 de junio de 1998, en dos hospitales de Delhi ingresaron 36 niños de 2 meses a 6 años de edad. La mayoría de los niños procedía de Gurgaon, o habían estado en la zona. Todos presentaron una insuficiencia renal aguda, que aparecía tras un

episodio febril con síntomas respiratorios menores, y en algunos casos diarrea, cuadro para el cual los médicos de la zona habían prescrito jarabes medicinales. Las biopsias demostraron necrosis tubular aguda. 36 niños murieron. El jarabe para la tos, elaborado en Gurgaon, estaba contaminado por dietilenglicol en un 17,5 %.

Acto 9º: Panamá, octubre de 2006

En octubre de 2006, se informó que al menos 91 personas habían presentado un síndrome de insuficiencia renal tras haber utilizado un jarabe para la tos sin azúcar, y algunas medicaciones tópicas. En noviembre de 2006 habían muerto 45 y permanecían hospitalizadas otras 15. En abril de 2011, el presidente de la asociación de víctimas aseguraba en que han muerto 772 personas, el ministerio público 125 y el gobierno de Panamá, 142. En un primer momento se pensó que la causa del síndrome radicaba en el consumo de lisinopril de un laboratorio español, pero el análisis de los productos demostró que la intoxicación masiva se debió a la ingestión de una solución antitusígena libre de azúcar, elaborada por la Caja del Seguro Social (CSS) de Panamá, que ordenó la compra de los 9.000 kilos de glicerina. La glicerina fue adquirida por el intermediario chino CNS Fortuna Way a la compañía Taixing Glycerin Factory, localizada en Hengxiang, en el delta del Yangtsé, China, y fue comprada por la empresa española Rasfer Internacional, SA, de Barcelona, desde donde se reenviaron a Panamá los 46 barriles de glicerina comprados en Shanghai. Con esta glicerina se elaboró un jarabe expectorante que se distribuyó gratis en 100.000 frascos por las áreas más pobres de Panamá. En la mayoría de los casos se trataba de pacientes mayores. En este caso, en lugar de glicerina se había utilizado un producto que contenía 1% de glicerol, 75 % de dietilenglicol, y el resto una sustancia desconocida.

La Dirección de Farmacia y Drogas encontraría posteriormente diversas irregularidades, como la adulteración de la fecha de caducidad de la glicerina supuestamente utilizada como materia prima; ese organismo emitió un comunicado en el que manifiesta que no le corresponde verificar la pureza de la materia prima a su ingreso al país, y que este análisis le corresponde únicamente al laboratorio productor, la Caja de Seguro Social (una entidad estatal). Pero según el en ese entonces jefe de enfermedades infecciosas del hospital del Seguro Social de Panamá, que hoy en día ha dejado de fabricar medicamentos, nunca se realizó ninguna prueba de calidad: "No se

tenía la prueba química para detectar al dietilenglicol. No se le hacía la prueba a ninguna de las materias primas, nunca se les hizo por 45 años, se confiaba en la buena fe del proveedor," dijo el responsable de enfermedades infecciosas del hospital del Seguro Social a la BBC (mayo de 2007)⁴⁶

En una muestra de total confusión de las responsabilidades de productor y consumidor, la misma persona declaró a ese medio británico: "Si tú le compras algo a una industria y viene con un certificado que dice 99% puro, es como con uno... Si yo compro cosas en el supermercado para mi hija, no le hago pruebas. Si una de esas cosas viene envenenada, yo mato a mi hija".

El Ministerio de Salud de Panamá, en su Decreto Ejecutivo 386 del 30 de noviembre de 2006 (dos meses después del inicio de esta tragedia) estableció la exigencia de un certificado de negatividad de dietilenglicol o etilenglicol en las compras e importaciones de glicerina, sorbitol y propilenglicol. La víctima número 142 de la intoxicación en Panamá, Raquel Bravo de Díaz, de 74 años, murió en abril de 2011, en San Miguelito, Panamá. El juez de la Audiencia Nacional española dictó el 26 de abril de 2011 el auto de sobreseimiento y archivo de la causa que implicaba a la empresa española.

...y 10º: Nigeria (otra vez), 2008

En noviembre de 2008, el ministerio Federal de Salud de Nigeria recibió la información de 13 casos de insuficiencia renal aguda sin causa aparente en niños de un hospital de Lagos. Algunos de los pacientes habían sido expuestos a un medicamento líquido para la dentición a base de paracetamol. Tres días después, los análisis de la agencia de medicamentos nacional (Nigerian National Agency for Food and Drug Administration and Control, NAFDAC) descubrieron dietilenglicol en cuatro lotes del medicamento para la dentición elaborados durante agosto-octubre de 2008. De agosto de 2008 a octubre de 2009, los Centros para el control y prevención de enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) identificaron 57 casos de intoxicación por dietilenglicol entre niños menores de 3 años, 54 de los cuales murieron en el lapso de una semana (1-9 días). El 96% había sido tratado con el medicamento para la dentición 5.6 días antes. Los 13 casos del hospital de Lagos se presentaron en un lapso de 2 semanas, y se identificaron otros brotes en otras zonas. En seis frascos del medicamento, se encontró DEG en

concentraciones del 17-21%, en otros del 0,5%. Tras la confirmación de que se trataba de intoxicación por DEG, el establecimiento elaborador fue clausurado y el 51% de los lotes que pudieron ser confiscados fueron retirados de circulación.

Epílogo:

Todos estos episodios tienen características comunes: un escenario de falta de regulación y de controles; y como motores principales, la ignorancia y la negligencia. El resultado fue, en cada caso, la muerte de decenas y centenares de personas, muchas de ellos niños.

En los inicios de la farmacoterapia y de la producción de medicamentos, y en el marco de un país que salía de la profunda depresión económica del año 1930, la tragedia del elixir de Sulfanilamida dio origen en EE.UU. a la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* en 1938. La legislación exigiría por primera vez que los fabricantes demostraran la seguridad del producto antes de su venta y distribución.

En Argentina, el desmantelamiento de las estructuras públicas de control iniciado décadas atrás propició la reedición de una intoxicación colectiva -afortunadamente de menores dimensiones - que impulsó a su vez la creación de la ANMAT y reforzó el proyecto del entonces recientemente creado Instituto Nacional de Medicamentos.

Las víctimas son siempre las mismas, niños, pobres y de países subdesarrollados. Los hechos y circunstancias mencionados en las conclusiones de un informe de los CDC son tan obvios como persistentes: "las pruebas actualmente disponibles sugieren que la sustitución por DEG o sustancias que contienen DEG provienen de: (1) que en algún punto del proceso de elaboración de medicamentos se falsea la verdadera naturaleza de algunos ingredientes y (2) la falta de cumplimiento de los procedimientos normatizados de control de calidad en la elaboración de productos farmacéuticos. La búsqueda y asignación de responsabilidades por procedimientos legales son procedimientos azarosos y casi siempre benefician a los que tienen mayores recursos. En un mundo de comercio globalizado, lo que se precisa es establecer, regular y vigilar el cumplimiento de normativas precisas para la elaboración y circulación de medicamentos y sus materias primas a nivel mundial.

Otros casos:

En 1987 se publicó una serie de casos de 5 pacientes que con quemaduras extensas que murieron en España de insuficiencia renal tras haber recibido medicación tópica de sulfadiazina argéntica al 1%, en un excipiente que contenía dietilenglicol.

II. Talidomida: pasado y presente⁴⁷⁻⁶³

La talidomida fue comercializada en Alemania como sedante a partir del 1º de octubre de 1957; su condición era de venta libre debido a que no había demostrado efectos adversos aún al ser administrada en altas dosis a diversos tipos de animales (ratas, ratones, conejillos de Indias, perros y gatos). La publicidad de la época enfatizaba la diferencia de la talidomida con la toxicidad de los barbitúricos diciendo que "ni siquiera un suicida decidido a terminar con su vida podría matarse" tomando altas dosis del fármaco. Muy pronto fue comercializada en Gran Bretaña, Canadá y otros 43 países, entre ellos Argentina y Brasil, bajo 40 nombres comerciales diferentes (Distaval, Talimol, Kevadon, Nibrol, Sedimida, Quietoplex, Contergan, Neurosedyn, y en Argentina Softenon). En EE.UU. nunca logró ser aprobado debido a las pruebas de seguridad que se le exigían, aunque la compañía encargada de su comercialización en ese país había distribuido ya muestras médicas para "ensayos clínicos".

Casi un año más tarde, a partir de agosto de 1958, la talidomida fue promocionada como un fármaco eficaz y seguro para combatir los vómitos y el malestar matutino del primer trimestre del embarazo, a pesar de que nunca se habían realizado estudios de teratogenicidad. Fue retirada de los mercados de todo el mundo a partir de 1961 debido a las comunicaciones del alarmante aumento de incidencia de focomelia (miembros de aletas de foca), una malformación congénita extremadamente rara, además de otras malformaciones congénitas. Más de 15.000 niños sufrieron los efectos del fármaco (además del número de abortos que jamás se conocerá) De los 12.000 nacidos con defectos congénitos sobrevivieron unos 8.000 a su primer año de vida. Estudios posteriores realizados en animales demostraron que efectivamente tenía efectos teratogénicos en conejas, no así en ratas y ratones.

La formulación de la talidomida se había realizado con otros objetivos: desde 1953 la compañía Grünental, estaba en búsqueda de

un antibiótico de bajo precio, de estructura peptídica. A partir de la phthaloisoglutamina produjo la alfa-phthalimidoglutarimida, la que fue patentada con el nombre de "talidomida". La nueva molécula fue incapaz de demostrar actividad antibiótica, pero administrada en grandes dosis a diversos tipos de mamíferos no producía su muerte, y al parecer tampoco efectos secundarios, lo que cimentó la idea de la ausencia de toxicidad de este fármaco.

Aunque estos animales no habían experimentado efectos sedantes ni hipnóticos, el parecido estructural con los barbitúricos despertó la posibilidad de investigar sus propiedades anticonvulsivantes: la idea de un sedante seguro, sin problemas de sobredosis ni la toxicidad del barbital, resultaba comercialmente atractiva, y la compañía decidió investigarlo en seres humanos. Sin ningún proyecto parecido a un ensayo clínico tal como lo conocemos ahora, y sin ninguna planificación científica, la compañía distribuyó muestras gratis entre médicos de Alemania y Suiza. Los pacientes experimentaron un profundo sueño "natural" que duraba toda la noche, aunque no demostró ninguna acción preventiva anticonvulsivante, que era para lo que se lo había propuesto. La compañía decidió seguir explorando esta acción hipnótica, calmante y sedante; pocos médicos refirieron efectos adversos de sus pacientes, y ninguno grave.

Pero para comercializar el fármaco hacía falta que se demostrara su eficacia sedante en animales...que era justamente lo que no había demostrado (procedimiento inverso al que se debería hacer, es decir, primero realizar estudios en animales y luego probar el fármaco en humanos) La inventiva de Grünental diseñó una jaula para medir los más pequeños movimientos de los ratones, y logró demostrar que la administración de talidomida inducía una falta de movimientos en ratones más efectivamente que otros fármacos.

En la Nochebuena de 1956, nueve meses antes de la comercialización de la talidomida, nació en Stölberg-aus-Aachen, entonces República Federal de Alemania, la hija de un empleado de la compañía Química Grünental: la niña no tenía orejas y su madre tardó varios años en relacionar esta malformación con el medicamento que su marido le había administrado durante el embarazo. El 1º de octubre de 1957 se comercializó la talidomida, siendo en poco tiempo el sedante de mayor venta, y el segundo medicamento más vendido después de la aspirina. La circular que en agosto de 1958 envió la Química Grünental a los médicos diciendo que la talidomida era "el mejor medicamento para las embarazadas y madres que amamantan" estaba

basada en la errónea creencia de la placenta como una “barrera perfecta” Ni Grünental, ni la compañía Distillers – que en Gran Bretaña comercializaba el fármaco como “la droga de elección para las embarazadas”, realizaron jamás estudios teratológicos.

Las primeras informaciones sobre efectos adversos llegaron al laboratorio Grünental en diciembre de 1958, se referían a “trastornos circulatorios”

Cuatro años más tarde, en noviembre de 1961, una carta en *The Lancet* del Dr. William C. McBride, obstetra y ginecólogo australiano, e informaciones provenientes de Alemania relacionaban los casos de focomeia con la administración de talidomida a las madre embarazadas. El pediatra alemán Widukind Lenz refirió 161 casos de malformaciones asociadas con la talidomida, y se sorprendía de que “sólo una tableta ingerida entre el 20º y el día 36 después de la concepción podían causar malformaciones en el feto”: más allá de ese tiempo gestacional la talidomida no causaba ninguna malformación.

Un periódico alemán publicó esta relación en diciembre de ese mismo año y la Química Grünental retiró el fármaco “debido solamente a las informaciones sensacionalistas difundidas”. En todo el mundo la prensa alertó a las futuras madres sobre los peligros del medicamento. Pero la confusión de marcas comerciales –y otros factores – hicieron que el fármaco quedara disponible para la venta durante mucho tiempo más, 6 meses en Brasil, 9 meses en Italia y Japón... Hasta mayo de 1963 nacieron niños con malformaciones, después de esa fecha sólo muy excepcionalmente (salvo los casos conocidos por la publicación de Castilla et al. en América del Sur).

En EE.UU. una compañía farmacéutica de Cincinnati, Richardson-Merrell, licenciataria de Grünental, había iniciado el expediente de autorización en septiembre de 1960 y nada le hacía pensar que hubiera obstáculos para su aprobación; sin embargo, la Food and Drug Administration no había aprobado la comercialización de la talidomida. Esto debido a que Frances Oldham Kelsey, una farmacóloga de 36 años de edad con apenas un mes de antigüedad en la FDA y para quien esta evaluación era su primera tarea en el organismo, pedía más datos de posibles efectos adversos. A Kelsey le preocupaba fundamentalmente el posible desarrollo de neuritis periférica, y pedía pruebas de seguridad que Richardson-Merrell no podía aportar.

De acuerdo a la legislación de la época, en 1960 la FDA tenía 60 días para aprobar el expediente; si estaba incompleto, se consideraba retirado y la compañía debía proporcionar los datos requeridos, con lo que el plazo de 60 días volvía a correr. Kelsey, que en sus anteriores trabajos con la quinina había aprendido las diferencias farmacocinéticas entre los conejos machos y las conejas embarazadas, y la diferente permeabilidad de la barrera placentaria para distintas drogas, pedía más precisiones. Por ejemplo, determinaciones de la absorción de la talidomida, ya que le preocupaba que las grandes cantidades administradas a animales y personas no causarían efectos tóxicos, y temía que alguna condición particular, ya sea enfermedad o la administración de otros fármacos, pudiera cambiar la absorción y permitir la aparición de efectos tóxicos. Seis veces consecutivas Richardson-Merrell reinició el expediente, mientras llamaba con insistencia a Kelsey para que aprobara el fármaco antes de Navidad, "la época de mejores ventas".

Justamente antes de Navidad, en diciembre de 1960 se publicó en el *British Medical Journal* una carta de Leslie Florence que refería la aparición de neuritis periférica en pacientes que tomaban talidomida durante largo tiempo. Kelsey, que al estudiar la quinina había comprobado cómo ese antipalúdico afectaba de forma diferente a los conejos adultos y a los fetos, se contactó inmediatamente con Richardson-Merrell para pedirle más información sobre este efecto adverso, ya que temía que el daño nervioso pudiera afectar al feto en desarrollo. Siempre de acuerdo a las normativas de la época, la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938, que exigía la demostración previa de la seguridad del fármaco que se solicitaba comercializar, el nuevo medicamento seguiría en estudio hasta que el representante aportara estos datos.

Casi un año pasaría para que, en noviembre de 1961, las comunicaciones de McBride y Widukind Lenz alertaran sobre la relación entre talidomida y focomelia y otras graves anomalías fetales. En diciembre de 1961 las autoridades alemanas la retiraron del mercado. A pesar de las insistentes presiones de Richardson-Merrell, la talidomida no había logrado ser aprobada en los EE.UU.

La compañía Richardson-Merrell había distribuido unos 2,5 millones de tabletas para "ensayos", y como resultado de su uso nacieron en EE.UU. 17 niños con malformaciones. A pesar de estos 17 casos de focomelia, el celo y la determinación de Frances Oldham Kelsey evitaron la "epidemia" de malformaciones a EE.UU., por lo que el

presidente John F. Kennedy la distinguió en agosto de 1962 con el más alto honor que pueden alcanzar los civiles en este país, la medalla Distinguished Federal Civilian Service.

La FDA urgió a los 1267 médicos que habían dado muestras de talidomida a unos 20.000 pacientes para que los contactaran, pero no se pudo localizar a todos. Se calcula en 700 las pacientes embarazadas que recibieron muestras. Menor difusión tuvo el efecto adverso por el cual el expediente de la talidomida estuvo retenido en la FDA en 1960: la neuritis periférica.

Diez meses después, el entonces presidente Kennedy firmó el 10 de octubre de 1962 la ley modificatoria de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act de 1938: ahora la ley exigía que las experimentaciones en seres humanos fueran controladas por la FDA y solicitaba pruebas no sólo de seguridad, sino también de eficacia. La enmienda Kefauver-Harris de 1962, en la que también estuvo trabajando Kelsey, establecía la exigencia de un consentimiento informado para los pacientes que participaban en los ensayos clínicos, y la obligación de las compañías patrocinantes de notificar a la FDA todo efecto adverso que se presentara con el fármaco.

En el resto del mundo, la tragedia de la talidomida provocó también importantes avances en farmacovigilancia. La Organización Mundial de la Salud, en el art. 2 de su constitución (1946), un año después de la finalización de la 2ª Guerra Mundial, declaraba como objetivo el de "desarrollar, establecer y promover normativas internacionales respecto a productos alimenticios, biológicos, farmacéuticos y otros similares" y en su art. 21 el de adoptar regulaciones concernientes a "estándares respecto a la seguridad, pureza y potencia de productos biológicos, farmacéuticos y similares que circulan en el comercio internacional", pero no recogía aún ninguna precaución respecto a las observaciones de efectos indeseados de los fármacos comercializados.

En 1961 la OMS prohibió el uso de la talidomida. Y en 1963, la OMS adopta una resolución que reafirma la necesidad de una rápida acción en pos de la rápida difusión de la información de los efectos indeseados que se observen con el uso de los medicamentos. En 1964 se inicia en Gran Bretaña el sistema de notificación espontánea o voluntaria, "Yellow Card", la ficha o tarjeta amarilla de farmacovigilancia.

En 1968 se crea el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica

(WHO Pilot Research Project for International Drug Monitoring), con el propósito de reunir los datos existentes sobre reacciones adversas a medicamentos y desarrollar así un sistema de aplicación internacional para la identificación precoz de las señales de alarma.

La Compañía Grünental fue obligada a indemnizar a las víctimas, pero no todas pudieron reunir los datos necesarios para lograr esa indemnización, ya que se exigía la constancia de una prescripción médica que en muchos casos no existía, ya que la talidomida era un fármaco de venta libre en muchos países. Existen asociaciones de víctimas de la talidomida en diversos puntos del globo, la Asociación de víctimas de la Talidomida en Canadá es especialmente activa, y participó en la aprobación de la comercialización de la talidomida en EE.UU. en 1998. En Suecia el Estado indemnizó a las 150 víctimas de la talidomida en el año 2003, con 500.000 coronas cada uno, aunque una investigación oficial concluyó que no recaía culpa alguna en el gobierno sueco.

Fue ésta una primera etapa de la historia de la talidomida, y las enseñanzas que podemos extraer, a la luz de los cincuenta años que han pasado desde su introducción en el mercado alemán, el 1º de octubre de 1957, es que esta tragedia sucedió porque hubo falencias en muchos eslabones: hubo –para decir lo menos - una falla en la metodología científica de la compañía farmacéutica, que no realizó pruebas teratológicas y hubo fallas en los organismos reguladores, que no se las solicitaron; hubo fallas en los médicos y los sistemas de salud, que no percibieron - sino muy tardíamente y muchas víctimas después - la existencia de una relación entre la administración de una sustancia y la presencia de las malformaciones; y no podemos decir que hubo falla en el sistema, porque el sistema de vigilancia sencillamente no existía como tal.

Por parte de la comunidad médica y de los organismos estatales, quizás lo que más falló en ese mundo que estaba saliendo de las consecuencias económicas y de las heridas psicológicas y morales de la post-guerra, fue que hubo un exceso de entusiasmo y de confianza en la ciencia, “se creyó en la ciencia” o en sus productos, en lugar de aplicar la metodología científica con actitud científica. Y que se resignó hasta el sentido común, que es en definitiva la expresión del raciocinio y de la capacidad de juicio de los seres humanos, sean cuales fueren su educación, sus conocimientos científicos o su condición social y profesional.

Pero la historia no termina allí. En 1965, cuatro años después de la retirada de la talidomida en los mercados mundiales¹⁰, Jacob Sheskin, un médico que trabajaba en el Hadassah Hospital de la Universidad Hebrea en Jerusalén, buscaba una solución para uno de sus pacientes que, aquejado de una forma muy dolorosa de lepra, el Eritema Nodoso Leproso (ENL), llevaba días sin dormir aún con las drogas más potentes. Sheskin buscó entre los medicamentos disponibles en el hospital y dio con un frasco con 20 tabletas de talidomida, recordó sus efectos sedantes, y dado que el paciente no tenía nada que perder, le administró dos tabletas. El paciente, más allá de las más optimistas expectativas, durmió un largo y placentero sueño de más de 20 horas. Pero más sorprendente fue que, al despertar, podía caminar sin los dolores y síntomas reumáticos que lo habían atormentado apenas un día antes, las lesiones cutáneas habían mejorado espectacularmente y al cabo de unas semanas estaba recuperado. La experiencia se repitió con otros cinco pacientes. A partir de allí se inauguró otro capítulo en la historia de la talidomida.

Con altísimas medidas de seguridad para prevenir las malformaciones congénitas, la OMS autorizó su uso para el eritema nodoso leproso, y la talidomida volvió a fabricarse.

Sin embargo, la lepra es una enfermedad rara en el mundo desarrollado y, por el contrario, bastante más frecuente en los países de bajos ingresos y de pobres condiciones sociales. La distribución de la talidomida para el tratamiento del eritema nodoso leproso en el Tercer Mundo no se acompañó, evidentemente, de las mismas medidas de seguridad que en los países desarrollados ni de la suficiente información a médicos y educación a pacientes: en su artículo *"Thalidomide, a current teratogen in South America"*, publicado en 1996, un equipo del Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones congénitas (ECLAMC), liderado por Eduardo Enrique Castilla, investigador argentino del CONICET, señala 34 casos de niños nacidos en Latinoamérica, la mayoría de ellos en Brasil, entre 1969 y 1995 con las malformaciones congénitas

"El éxito de los programas utilizados actualmente para notificar reacciones adversas a medicamentos depende en su mayor parte de la capacidad de cada médico de reconocer estas reacciones a medicamentos y de su voluntad de notificar sus observaciones a la agencia coordinadora del programa, donde se pueden tomar las medidas adecuadas".

Frances O. Kelsey, 1965.

tipicas de la exposición embrionaria a la talidomida - ausencia o alteraciones morfológicas de miembros superiores o inferiores u otras malformaciones oculares y de órganos internos- como consecuencia de su uso en enfermas de lepra. Castilla y su colaborador del Hospital de Niños de Córdoba, Argentina, relatan el caso de una niña nacida en 1978 en Córdoba²¹, hija de una mujer de 36 años que había sido tratada con talidomida durante dos años y hasta el octavo mes del embarazo. Además de malformaciones simétricas en ambos miembros superiores (hipoplasia de húmeros, ausencia de radio y cúbito, tres dedos con las tres falanges) y hipoplasia de fémur y tibia izquierdos, padecía hipertensión pulmonar y falleció a los 7 meses de edad por insuficiencia cardiaca.

También se ha notificado la existencia de niños con focomelia en India y en Pucallpa, una ciudad peruana situada en una zona donde la lepra es endémica.

La acción de la talidomida sobre la micobacteria de la lepra fue dilucidada a comienzos de los 90, más de dos décadas después de que la talidomida comenzara a utilizarse empíricamente en el tratamiento de esta enfermedad, por Gilla Kaplan, un inmunólogo que trabajaba en la Rockefeller University de Nueva York. Kaplan descubrió el efecto de la talidomida como inmunomodulador del Factor de Necrosis Tumoral alfa, TNF- α , una importante citoquina producida por los macrófagos y los linfocitos T.

Más tarde se propuso que la talidomida consiste en una mezcla racémica de las dos formas quirales de la molécula, y que mientras la talidomida dextrógira poseería excelentes propiedades analgésicas, su enantiómero levógiro sería responsable de las malformaciones fetales. De cualquier forma, *in vivo* los enantiómeros se interconvierten, de modo que la administración de la forma dextrógira no prevendría los efectos teratogénicos.

La talidomida tiene diferentes efectos y mecanismos de acción: el ya conocido efecto hipnosedante, varias propiedades inmunomoduladoras con efectos sobre la producción de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y sobre las diferentes poblaciones linfocitarias; y su acción antiangiogénica. El uso de la talidomida se extendió desde diversas enfermedades inflamatorias cutáneas (eritema nodoso leproso, lupus eritematoso cutáneo y aftas severas), cáncer (mieloma múltiple recidivante o refractario, melanoma maligno y manifestaciones sistémicas del cáncer) y enfermedades inflamatorias

(enf. de Crohn y artritis reumatoidea)

Diversos efectos colaterales se asocian al uso de la talidomida. Algunos de éstos son graves, como la teratogenicidad, la neuropatía periférica y la trombosis venosa profunda. Otros, como la somnolencia y rash cutáneos, son frecuentes en el uso de altas dosis de talidomida en el tratamiento del cáncer, y pueden llevar a la disminución de la dosis o a la discontinuación del tratamiento, dependiendo de su severidad. Efectos adversos leves incluyen dolor abdominal y trastornos endocrinos.

El 16 de julio de 1998, la FDA aprobó la comercialización en EE.UU. de la talidomida para el tratamiento del eritema nodoso leproso, bajo estrictas condiciones de control y educación de los pacientes (en esta decisión influyó una activa campaña de los pacientes con SIDA, que requerían la talidomida para el tratamiento del Sarcoma de Kaposi) La Asociación de víctimas de la Talidomida de Canadá apoyó la aprobación de la comercialización de la talidomida en EE.UU., pero impidió que el fármaco fuera comercializado con otro nombre (la compañía productora, *Celgene Corp.* quería venderlo bajo el nombre de *Synovir*). *Celgene Corp.*, desarrolló en EE.UU. en coordinación con la FDA, el programa S.T.E.P.S (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*) Este programa no existía anteriormente y se ha tomado como base en algunos países para realizar el seguimiento de los pacientes medicados con isotrenitoina.

La talidomida fue aprobada en EE.UU. el 26 de mayo de 2006 para el tratamiento del mieloma múltiple. La talidomida también es utilizada en síntomas producidos a la infección HIV, en el linfoma, y en la enfermedad de Crohn.

La actividad estimuladora de la talidomida sobre las células T ha estimulado su utilización en diversos tipos de cáncer, como el cáncer de próstata y el glioblastoma.

La actividad antiangiogénica de la talidomida, que algunos consideran responsable de las malformaciones producidas por su administración en el periodo embrionario, ha sido utilizada en el tratamiento del sarcoma de Kaposi.

Celgene Corp. distribuye este fármaco mediante licencias también en Australia, Nueva Zelanda y Turquía. En otros países, incluida Argentina, otros laboratorios producen y comercializan este fármaco. No todos los países en los que se comercializa la talidomida disponen

de Programas de Gerenciamiento de Riesgo, como el de S.T.E.P.S.

System for Thalidomide Education and Prescribing Safety: sólo los médicos registrados en el programa STEPS pueden prescribir talidomida en los EE.UU., y todos los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben seguir obligatoriamente medidas anticonceptivas, deben registrarse y someterse a revisiones periódicas. El Programa STEPS consta, como su nombre lo indica, de varios pasos para los pacientes candidatos a ser tratados con talidomida:

- Programa Educativo para pacientes: los pacientes potenciales deben recibir material informativo referido a los beneficios potenciales y a los efectos colaterales de este medicamento. Esta educación incluye la obligatoriedad de ver una película producida por la "Asociación de Víctimas de la Talidomida de Canadá" que muestra testimonios de los sobrevivientes, y un folleto que incluye fotos de las malformaciones producidas por el fármaco;
- Se les provee información y educación anticonceptiva, que incluyen medidas de contracepción de emergencia, y las mujeres en edad fértil deben someterse a análisis y exámenes para confirmar que no son gestantes;
- Los pacientes deben completar un consentimiento informado y deben estar dispuestos a prestarse a un seguimiento confidencial y obligatorio.

Los médicos que no cumplen con todas las etapas de este programa no obtendrán la dispensación de su prescripción en las farmacias registradas. Tanto médicos, farmacéuticos como pacientes deben estar registrados en el programa S.T.E.P.S.

- Cada prescripción provee medicación sólo para 4 semanas.
- No se permite una repetición automática de la prescripción, el paciente debe concurrir a la consulta médica para una nueva prescripción.
- A partir de julio del 2001, se realizaron algunas modificaciones para dispensar el medicamento únicamente con la prescripción y las pruebas del test de embarazo correctamente documentadas: se implementó un sistema interactivo de respuestas, que en caso de no contar con los datos completos o actualizados, realiza una consulta especializada al sistema S.T.E.P.S. Un 5% de las

prescripciones requieren validación por este tipo de consulta con un departamento del laboratorio productor, *Celgene S.T.E.P.S. Intervention Specialist*.

Los pacientes se clasifican en seis grupos de riesgo: niña sin potencial gestacional, niñas con potencial gestacional, mujeres sin potencial gestacional, mujeres con potencial gestacional, varones adultos y niños varones.

Se considera potencialmente fértil toda mujer tras su menarca y hasta 24 meses después de la última menstruación en caso de menopausia natural. Se recomienda que las mujeres reciban solamente medicación para una semana mientras se esperan los resultados de las pruebas de embarazo. Las mujeres en edad fértil que reciben talidomida como tratamiento deben:

- Tener una prueba de embarazo negativa realizado en las 24 h. previas al comienzo de la terapia con talidomida (dosaje de gonadotropina coriónica humana, fracción beta, o HCG-beta) La prueba de embarazo, de ser positiva, debe ser corroborada por examen físico, ecografía, etc., por la posibilidad de resultados falsos positivos o dudosos.
- Utilizar dos métodos anticonceptivos simultáneos en las 4 semanas anteriores al tratamiento, durante el mismo, y durante las 4 semanas posteriores a la última dosis de talidomida. Los métodos anticonceptivos altamente efectivos incluyen DIU, anticonceptivos orales, ligadura de trompas o vasectomía del compañero; el método adicional es un método de barrera (preservativo o diafragma). La anticoncepción debe ser utilizada por toda mujer en edad fértil, salvo que tenga una continua y completa abstinencia de contactos heterosexuales.
- Si la mujer tiene ciclos regulares debe realizarse una prueba de embarazo cada mes; si los ciclos son irregulares las pruebas de embarazo se realizan cada dos semanas durante todo el tratamiento. Se realizan pruebas adicionales de embarazo ante cualquier anomalía menstrual.
- La talidomida está presente en el semen de los pacientes tratados, por lo que los hombres también deben seguir medidas de prevención (uso de preservativo) si mantienen relaciones sexuales con mujeres en edad fértil, aún cuando tengan vasectomía previa.

Desde septiembre de 1998 al 31 de diciembre de 2004 se incluyeron 124.000 pacientes en el Programa S.T.E.P.S. en EE.UU., de los que el 43% eran mujeres, y entre ellas, unas 6.000 mujeres en edad fértil (que representan un 5% del total de pacientes y un 11% del total de mujeres), sumando en total unas 726.000 prescripciones. La mayoría de las prescripciones a partir de julio de 2001 eran fundamentalmente para procesos oncológicos (más del 88%), y para indicaciones diferentes a la de eritema nodoso (la única aprobada por la F.D.A. hasta mayo de 2006).

De las 72 mujeres que tuvieron pruebas de embarazo positivas, 69 no fueron confirmadas como gestación. De los 3 casos verdaderos positivos, 2 eran mujeres a las que el embarazo se les diagnosticó antes del comienzo de la terapia, y por lo tanto no llegó a administrárseles talidomida. La otra mujer - de 44 años, con un melanoma maligno e intolerancia a los anticonceptivos orales - tuvo inicialmente un test de embarazo negativo (el día 8 del ciclo), por lo que recibió talidomida desde el día 8 hasta el día 35 de su ciclo, día en que las pruebas de embarazo resultaron positivas: la gestación se abortó espontáneamente el día 63. Las 69 pruebas de embarazo falsamente positivas presentaban valores bajos de HCG-beta.

Los otros dos casos de embarazo eran mujeres jóvenes, una de ellas, con dermatomiositis, abortó espontáneamente y la otra, con un carcinoma de vulva, abortó quirúrgicamente, se realizó una ligadura de trompas y finalmente inició la terapia con talidomida. Se informaron 18 embarazos en parejas de hombres tratados con talidomida, 14 niños nacieron normales, uno resultó un embarazo ectópico, y no se dispuso de información de los otros tres embarazos.

En Europa, Australia, Nueva Zelanda, algunos países de Oriente Medio y otros se ha implementado el *Pharmion Risk Management Programme* (P.R.M.P.), basado en el programa S.T.E.P.S. y desarrollado en conjunto con Celgene, los materiales "son comparables" a los del Programa S.T.E.P.S. pero adecuados a los requerimientos de Europa. En la Unión Europea, donde se calculan en unos 45.000 los afectados por mieloma múltiple, la talidomida está dentro del régimen de medicamentos de uso compasivo²⁶; la inclusión de la talidomida en diciembre de 2001 como "medicamento huérfano" para el tratamiento del mieloma múltiple fue ratificada en

octubre de 2005¹. En Argentina, la disposición 2047 del año 1997 incluía la talidomida dentro del régimen de medicamentos de uso compasivo y los pacientes - o el organismo que tramita la dispensación - debían cumplir con determinados requisitos y presentar la documentación en la oficina de Comercio Exterior de la A.N.M.A.T. El procedimiento exigía que el paciente o su representante presentara ante la Coordinación de Evaluación de Medicamentos - Área Uso Compasivo de Medicamentos - una receta confeccionada por el profesional médico tratante en su recetario, con nombre del paciente, edad, diagnóstico, nombre de la droga, concentración de la misma y cantidad para un tratamiento que en ningún caso deberá superar los tres meses de duración. La indicación y la dosis son expresa responsabilidad del médico tratante. La coordinación de evaluación de Medicamentos - Área Uso Compasivo de Medicamentos - colocaba un sello que certificaba que la A.N.M.A.T. había tomado conocimiento de la prescripción médica de la talidomida. El paciente debía firmar en ese acto la declaración de consentimiento informado provisto por la A.N.M.A.T. Los laboratorios sólo podían entregar la medicación contra entrega de esta receta autorizada por la A.N.M.A.T. y del correspondiente consentimiento informado, y debían retenerlos. Esa documentación debía ser remitida a la A.N.M.A.T. cada 6 meses. Este trámite, muy burocrático, resultaba restrictivo en sí.

A partir de enero de 2007 (Disp.2074/07), la ANMAT comienza, a título de prueba, otro procedimiento menos burocrático, y deja de intervenir directamente en el proceso de dispensación de las especialidades que contienen talidomida, para indicaciones diferentes a las del eritema nodoso leproso (éstas últimas son manejadas por el Programa Nacional de Lepra).

Se establece además que los pacientes en tratamiento con talidomida entrarán en un Programa de Farmacovigilancia Intensiva, desarrollado por cada laboratorio y controlado por el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

El procedimiento de dispensación de la talidomida en Argentina a

¹ Se denomina "medicamento huérfano" al destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado.

partir de enero de 2007 es el siguiente:

- el médico entregará al paciente, al inicio del tratamiento, y posteriormente con periodicidad anual, el modelo de consentimiento informado establecido por la disposición 2047/97
- el paciente o un familiar debe concurrir al laboratorio productor con la prescripción médica (que no debe superar los *tres meses de tratamiento*), el consentimiento informado firmado y el D.N.I. del paciente
- cada laboratorio hará el listado de pacientes y de datos solicitados, y los enviará mensualmente al departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, junto con los consentimientos informados que los pacientes firman al inicio del tratamiento.
- El departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT mantendrá la base de datos actualizada y controlará el desarrollo del Programa de Farmacovigilancia Intensiva acordado con los laboratorios.

Se ha visto cómo, en 6 años y tres meses del Programa S.T.E.P.S., el más restrictivo de los programas de vigilancia en los EE.UU. demostró ser efectivo en la prevención de teratogénias, aún cuando un embarazo en curso no fue detectado entre 6000 pacientes mujeres en edad fértil. También surge de los datos del artículo que en los EE.UU. se pasó de un total de 782 pacientes tratados con talidomida en 1998 a 25.410 en 2002, estabilizándose en 27.320 en 2004 (un incremento de más del 300%).

Según datos citados en un artículo de 2003, el Programa de Vigilancia Intensiva de la isotretinoína producía en EE.UU. unos 8 niños con malformaciones por año.

La distribución de lenalidomida, fármaco inmunomodulador análogo a la talidomida, en los EE.UU. está bajo un programa de distribución restringida denominado RevAssist, con el propósito de prevenir la exposición fetal al medicamento. Solamente médicos y farmacias registrados pueden prescribir y dispensar lenalidomida. Los pacientes deben firmar un acuerdo en el que se comprometen a cumplir con las normas de RevAssist. Durante el primer año de comercialización de lenalidomida, se registraron más de 15,500 pacientes. Hubo 4 resultados falsos positivos de gonadotrofina coriónica en pacientes de 43-57 años. Hasta 2009, no se notificaron casos de embarazo en

pacientes mujeres o en parejas femeninas de pacientes masculinos tratados con lenalidomida.

En Argentina, el decreto 150/92 establece que los medicamentos que obtienen registro en determinados países (EE.UU., Japón, Suecia, Suiza, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Reino Unido, Holanda, Bélgica, Dinamarca, España e Italia) pueden obtener autorización de comercialización en Argentina por un procedimiento más simplificado, ya que se considera que los requisitos de registro en esos países garantizan una adecuada evaluación del beneficio / riesgo del fármaco. Este procedimiento hace necesario que también que en nuestro país se incorporen los mismos programas de control y prevención de reacciones adversas de ciertos medicamentos de alto riesgo implementados en los países que se adoptan como referencia para el registro de medicamentos. Según la información publicada, estos programas y sistemas han demostrado su efectividad en su objetivo evitar de embarazos de mujeres bajo tratamiento. Los sistemas de Farmacovigilancia nacionales de todos los países donde se comercialicen estos medicamentos deben disponer de los recursos humanos y tecnológicos necesarios para un adecuado manejo del riesgo en estos medicamentos críticos. Para no aumentar más las desigualdades entre los países desarrollados y el resto del mundo, es una responsabilidad de todos -autoridades, legisladores, comunidad médica y consumidores - que las empresas productoras de medicamentos de alto riesgo de teratogenicidad desarrollen, en coordinación con las autoridades, programas de vigilancia activa y de restricción de las indicaciones de similares características en el mundo desarrollado y en los países en vías de desarrollo.

III. Cloroquinol: mielopatía óptica subaguda⁶⁵⁻⁶⁹

En diciembre del año 1935, en la revista "Semana Médica", de Argentina, dos médicos, Grawitz y Barros, publicaron por separado sus observaciones acerca de las complicaciones neurológicas observadas en pacientes que habían ingerido dosis altas de "Entero-Vioformo", un amebicida intestinal cuyo principio activo era el cloroquinol. (P. Grawitz, "Nuevas orientaciones en la terapéutica de las amebiasis". *Semana Med* 42, 525 Barros E (1935) "Amebas y Más Amebas" *Semana Med* 42, 907. Estos dos artículos, en español, pasaron totalmente desapercibidos para la comunidad médica mundial. También en Argentina, la Dra. Estela Giménez en su

Servicio de toxicología del Hospital Gutiérrez atendió varios casos de ceguera en niños tratados con clioquinol, los que no fueron publicados. El clioquinol, compuesto diyodado derivado de la oxiquinoleína, había sido comercializado primero en Alemania a principios del siglo XX como desinfectante tópico cutáneo; y desde 1930 estaba disponible en comprimidos como amebicida intestinal para la diarrea del turista. Los primeros datos de toxicidad animal datan recién de 1939, describiendo desórdenes neurológicos y convulsiones en gatos (en otras especies la toxicidad neurológica es dispar).

El uso del clioquinol se populariza en 1955 y las observaciones de un síndrome neurológico caracterizado por encefalopatía, neuropatía periférica senso-motora y lesiones del nervio óptico son cada vez más frecuentes. Un año más tarde, en 1956, surgen en Japón las primeras señales clínicas, y en 1964 se acuña el término SMON (*Subacute Myelo Optic Neuropathy*) en una reunión de médicos internistas japoneses. Dos años más pasan hasta que se publica en inglés un artículo que refiere un caso de atrofia óptica con resultado de ceguera. En 1965 se publican nuevas observaciones sobre la toxicidad en animales, relatando convulsiones y trastornos psíquicos en perros y gatos. Entre 1955 y 1970, 100,000 japoneses presentaron SMON.

En 1967 se refieren 1452 nuevos casos del síndrome, los más graves con parálisis o ceguera permanentes; en 1968 se agregan 1653 casos a los casi 4,500 existentes. En 1969 se suman otros 1240 casos, lo que asciende a 7,500 personas afectadas por mielopatía óptica subaguda. El total de víctimas se estimaría finalmente en 11.000.

Las medidas regulatorias se adoptaron mucho tiempo después: en 1968 se realiza una investigación de farmacovigilancia en Japón. Dos años más tarde - y quince tras el comienzo de la epidemia - un informe japonés llegaría a la conclusión de que efectivamente existía una relación del síndrome de mielopatía óptica subaguda y el clioquinol. El síndrome estaba caracterizado por síntomas abdominales que precedían a los neurológicos, no había al parecer una relación directa dosis-respuesta y al menos un tercio de los pacientes habrían tenido un periodo de latencia de 6 meses (el habitual era de tres semanas). Tres meses más pasarían antes de que en 1970 las autoridades japonesas prohibieran el Entero-Vioformo y otros dos centenares de hidroxiquinolonas halogenadas. Las consecuencias de la retirada de estos productos fueron concluyente: no más casos de mielopatía óptica subaguda (en realidad, hubo 18

casos más en tres años). La desaparición del síndrome se repitió en cada país donde se retiró el medicamento. Las víctimas iniciaron acciones colectivas para reclamar indemnización.

Si bien la gran mayoría de los casos se presentaron en Japón - solamente se notificaron 200 casos fuera de ese país - se plantearon grandes interrogantes sobre la causa de esta epidemia, ya que clloquinol había sido utilizado en Japón aproximadamente 20 años antes de que se desencadenara la epidemia de SMON. Tampoco los factores genéticos presentes pueden por sí solos explicar esta epidemia: por ejemplo, en los habitantes de otros países asiáticos grandes consumidores de clloquinol o en los japoneses de América del Sur no se presentó el síndrome con la frecuencia con que lo hizo en Japón. Se postuló que el factor desencadenante de la aparición de estos efectos pudo haber sido la presencia de algún otro agente ambiental contaminante, un virus, como factor desencadenante la aparición de estos efectos. Aunque teóricamente también existe la probabilidad de una relación directa entre la dosis consumida y la aparición del síndrome, favorecida por el menor peso que en general tienen los japoneses respecto a la población occidental, esta hipótesis ha sido discutida porque en otros países asiáticos con las mismas características no se presentó el síndrome.

IV. Practolol (Reino Unido, 1976) y la creación del Prescription Event Monitoring (PEM)⁷⁰⁻⁷⁷

El practolol, betabloqueante cardiosselectivo con menores efectos a nivel de SNC, se comercializó en el Reino Unido en 1970 ("Eraldin") y causó un síndrome oculomuocutáneo, llamado "síndrome del practolol", de etiología no dilucidada, probablemente autoinmune⁷⁰, lo que no pudo ser comprobado en su momento⁷¹. El síndrome consistía en una o varias lesiones⁷²:

- oftalmopatía, con desecación de la córnea que podía llegar a causar ceguera;
- fibrosis intraabdominal, causa de oclusiones intestinales y ureterales;
- síndrome lúpico, psoriasis.

Este síndrome provocó un número de víctimas bastante importante (unas 10,000), pero esto no fue debido a negligencia, sino a que los

plazos de aparición del efecto indeseado (lapso de aparición tras la primera dosis y tiempo de latencia tras la última dosis) aunque tardíos, no eran similares, y dificultaban la relación del efecto adverso con el fármaco. En un artículo publicado en 1975, se informa de los efectos adversos de practolol en 27 pacientes, con tiempos de aparición de los primeros síntomas de entre 5 y 48 meses. Además, los componentes del efecto adverso fueron identificados primero en forma aislada, antes de llegar a la conclusión de que formaban parte de un síndrome.

Debido a los prolongados lapsos de aparición y tiempo de latencia, este síndrome no se había registrado en los pacientes de los ensayos clínicos de Fase III que habían comenzado en el año 1966. Tampoco se había presentado el síndrome al estudiar la toxicidad en animales, en la fase pre-clínica, un par de años antes de la fecha de los estudios clínicos.

En 1972 el laboratorio fabricante del practolol había enviado una circular, una carta "Dear doctor...", en la que solicitaba notificar los efectos adversos oftalmológicos: la respuesta fueron unas 200 notificaciones de oftalmopatías, incluyendo úlceras corneales y ceguera permanente.

En 1973 se publicó la observación de tres casos de síndrome lúpico en pacientes que tomaban practolol como antianginoso: el síndrome se expresaba como artralgias, especialmente de las articulaciones de las manos, cursaba con Anticuerpos positivos y respondía parcialmente a la retirada del medicamento.

Los casos de efectos indeseados oculares y cutáneos fueron sospechados por el Dr. Peter Wright, oftalmólogo al que le llamó la atención la aparición de síndromes oculares raros y atípicos; en junio de 1974 publicó sus primeras observaciones⁷³ sobre conjuntivitis producida por practolol, en un cuadro de alteraciones cutáneas similares a la psoriasis, con desecación corneal, el primer caso de síndrome oculo-muco-cutáneo. Posteriormente siguieron publicándose casos y series de casos sobre la relación entre practolol y pericarditis y peritonitis⁷⁴. Posteriormente, otros casos relacionarían el practolol con sordera, con la observación de que en la mayoría de los pacientes (7/10) la sordera había precedido en meses la aparición de los síntomas cutáneos⁷⁵.

El laboratorio productor envió entonces otras tres cartas de alertas, la

autoridad regulatoria también puso en guardia a la comunidad médica. Primero se restringió el uso del practolol al ámbito hospitalario en julio de 1975. Se retiró finalmente del mercado en el Reino Unido en 1976.

El practolol, como beta-bloqueante, era un medicamento de indicación preventiva, que se agregaba a otros del mismo grupo ya existentes (un caso similar al de la cerivastatina), con efectos indeseados graves, pero éstos no se conocieron hasta mucho después debido al largo plazo de aparición de estos graves efectos adversos: 1 año y medio para los síntomas cutáneos, casi 3 años para la peritonitis, 2 años para los trastornos oftalmológicos. Además, la fibrosis retroperitoneal era a menudo descubierta recién en el acto quirúrgico, lo que torpedeaba relacionarla con el medicamento. Hubo 915 víctimas en el Reino Unido, las que fueron indemnizadas por el fabricante. En los otros países donde fue comercializado no se reportaron casos.

El Prof. Inman impulsó, como consecuencia de los tardíos y graves efectos adversos del practolol, el Prescription Event Monitoring (PEM)^{76,77}, un método sistemático de notificación de eventos adversos aparecidos en el curso del tratamiento de los medicamentos de hasta 5 años post-comercialización. Uno de los primeros resultados de este sistema fue contribuir a la detección de la señal de la asociación entre benoxaprofeno y hepatitis.

V. Productos elaborados con extractos biológicos: la somatotrofina cadavérica⁷⁸⁻⁸⁵

Antes de la biotecnología recombinante, que desde fines de la década de los 80 permite la síntesis de moléculas biológicas, las hormonas se obtenían de seres vivos o cadáveres, como ocurría con la hormona de crecimiento (somatotrofina), aislada en el instituto Pasteur. Junto con la hormona, en ciertos casos se administró inadvertidamente un prion, causante de una encefalopatía espongiiforme, el síndrome de Creutzfeldt-Jakob. El primer caso diagnosticado de la enfermedad fue el de un joven de 21 años que durante 14 años (1966-80) había sido tratado con hormona de crecimiento: la enfermedad se manifestó en mayo de 1984 y el joven falleció en noviembre de ese año. En febrero de 1985, la autopsia confirmó la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), y el 4 de marzo la pediatra comunicó el caso a la FDA. Otros dos casos comunicados a la FDA fueron los de dos jóvenes de 22 y 34

años que fallecieron por la ECJ, que había sido tratados con hormona de crecimiento durante 11 y 6 años respectivamente, y que habían terminado su tratamiento 7 y 15 años antes de la manifestación de la enfermedad. La frecuencia conocida de la ECJ era de 1 en un millón de habitantes, la cantidad de niños tratados con hormona de crecimiento en los EE.UU. entre 1963 y 1985 fue de aproximadamente 10,000 pacientes.

Debido a los casos de muerte producidos por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, en 1985 se suspendió la distribución de la hormona de crecimiento en los EE.UU, en el Reino Unido, Australia y en otros países; el 17 de octubre de 1985 se comercializó la hormona de crecimiento recombinante. En Francia, continuó comercializándose la hormona cadavérica, a pesar de las medidas tomadas en otros países y de las tempranas advertencias que realizó Luc Montagnier. Este investigador en virología, respondió en una nota al pedido de opinión solicitado por el director del Instituto Pasteur, el 25 de febrero de 1980: "la técnica de purificación que se me remitió no comprende ninguna etapa que pueda desactivar un virus ni siquiera medianamente resistente. Se debe prestar especial atención al peligro de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que es una enfermedad rara, pero de la que puede haber muchos más portadores". La hormona de crecimiento cadavérica se siguió utilizando en Francia hasta 1988. Un 60% de los pacientes de todo el mundo que fallecieron residían en Francia.

Tras la primera muerte por ECJ en Francia, en 1991, la familia del fallecido demandó a la compañía responsable de la recolección de las glándulas pituitarias (en Francia y en Bulgaria), al Instituto Pasteur – que preparaba el extracto hormonal – y a la Farmacia Central de los Hôpitaux de París, que distribuía el producto. Las glándulas habían sido extraídas utilizando instrumentos no apropiados que arrastraban tejido cerebral. Debido a las características del sistema centralizado existente en Francia, todos los pacientes de ese país recibieron solamente el producto elaborado por el Instituto.

En 1995, siete médicos y enfermeras fueron llevados a juicio en Francia por la muerte de al menos 110 pacientes infectados por el virus Creutzfeldt-Jakob, que contaminaba la hormona de crecimiento. Los defensores, utilizando los mismos argumentos de los médicos procesados por haber transmitido el virus de inmunodeficiencia humana a través de la infusión de factor VIII contaminado, adujeron el desconocimiento general del problema en la época en que ocurrió.

En mayo de 2011, la Corte de Apelaciones francesa dictaminó que no había habido falta alguna en el proceder de los ya octogenarios acusados.

Se publicaron nuevos casos con largos periodos de latencia (de 22 a 25 años), lo que llevó a la muerte a 20 niños en Francia. Además, 24 de los entonces niños tratados con la hormona de crecimiento obtenida de cadáveres sobrevivieron con las consecuencias de la degeneración cerebral, un mal similar al de la "vaca loca". Las familias afectadas fueron indemnizadas por el Estado francés. En mayo de 2011 la justicia francesa liberó de culpabilidad a los acusados por la producción y distribución de hormona de crecimiento contaminada.

VI. Hepatotoxicidad inducida por fármacos⁸⁶⁻⁹⁷

La hepatotoxicidad inducida por fármacos (Drug Induced Liver Injury, DILI) es la causa más frecuente de retiradas de medicamentos del mercado y de alertas de seguridad y se ha convertido en la causa más importante de insuficiencia hepática aguda y de trasplante hepático en los países occidentales.

Un estudio realizado en Francia durante 3 años calculó una tasa de 14 casos de DILI por año, el 82% de los cuales se produjeron en pacientes ambulatorios, y fueron causados por antiinfecciosos, psicotrópicos, hipolipemiantes y AINEs. Extrapolando esta tasa, unos 44.000 por año presentarían DILI en los EE.UU.

La hepatotoxicidad inducida por fármacos ha sido identificada como la causa del 29 al 50% de las insuficiencias hepáticas agudas en EE.UU. (incluyendo las sobredosis intencionales de paracetamol), y se ha calculado que ocurre en el 1.4% de las hospitalizaciones (esto incluye las sobredosis de paracetamol).

En los estudios toxicológicos preclínicos, y utilizando altas dosis de fármacos, se pueden detectar sustancias que producen hepatotoxicidad en relación directa con su estructura molecular; esto permite descartar los fármacos que presentan un riesgo inaceptable de hepatotoxicidad. Sin embargo, la experimentación animal (fase preclínica) no puede detectar todas las moléculas que son hepatotóxicas para los humanos, lo que fue demostrado con el caso de la fialuridina. En junio de 1993, durante un ensayo de fase II, murieron 5 de los 15 pacientes a los que se había administrado

fialuridina, mientras que otros dos necesitaron trasplante hepático de emergencia; los demás pacientes también presentaron hepatotoxicidad retardada (semanas a meses); no se había observado toxicidad hepáticas en cuatro especies animales.

En la fase clínica, la hepatotoxicidad inducida por fármacos puede no presentarse en los ensayos clínicos, debido a que como máximo los participantes se limitan a unos pocos miles. Sin embargo, tras la aprobación del compuesto, el número de personas expuestas puede ser del orden de los millones, y los efectos adversos pueden hacerse evidentes.

La hepatotoxicidad puede estar relacionada con las características farmacológicas ("intrínseca") o ser de naturaleza idiosincrática.

La hepatotoxicidad intrínseca es dosis dependiente y se puede identificar aproximadamente una dosis umbral, mientras que en la hepatotoxicidad idiosincrática (alérgica o no alérgica) no existe una relación dosis-respuesta evidente y es impredecible.

La idiosincrasia representa un 10%- 13% de todos los casos de lesión hepática inducida por fármacos, a pesar de su baja incidencia (menos de 1:10,000 de los pacientes tratados con algunos fármacos).

La lesión hepática inducida por fármacos de causa idiosincrática (alérgica o metabólica) no puede prevenirse, pero reconocer el cuadro y retirar el medicamento sospechado puede disminuir la severidad de la reacción. El diagnóstico se realiza fundamentalmente por exclusión (se deben descartar las causas virales, autoinmunes, tóxicas, genéticas, metabólicas y hemodinámicas). No existe un único método diagnóstico (incluida la biopsia) que pueda sustentar el diagnóstico de DILI.

Los antiinflamatorios no esteroideos, ampliamente utilizados prescritos o no, son, junto con los antiinfecciosos (principalmente antituberculosos, amoxicilina/clavulánico) y los anticonvulsivantes, uno de los grupos que más frecuentemente causan DILI.

La hepatotoxicidad es una de las causas más importantes de la suspensión o retirada de los fármacos de la comercialización (troglitazona, ticrinafen, nefazodona, pemolina).

Además de benoxaprofeno, retirado en el mismo año de su comercialización o ibufenac, otros AINEs han sido retirados de la comercialización por producir hepatotoxicidad.

Benoxaprofeno (1982): nuevas medidas reguladoras

El anti-inflamatorio no esteroideo benoxaprofeno de estructura similar a otros, como naproxeno, se comercializó en el Reino Unido en 1980 y en otros países, y su utilización provocó numerosos casos de hepatotoxicidad mortal, sobre todo en personas mayores. También causaba una severa fotosensibilidad, que se informó como persistente tras la retirada del medicamento. La retirada del mercado del Reino Unido en 1982, a raíz de 61 casos notificados de muertes y 3500 notificaciones, fue controvertida. En Australia y en Nueva Zelanda no había podido ser autorizado debido a datos muy claros que, en los estudios pre-autorización, informaban de un alto número de casos de fotosensibilidad. El síndrome hígato-renal que causaba en ancianos era debido a la diferente cinética del benoxaprofeno en el organismo de personas mayores expuestas a una "dosis de adulto normal" (600 mg) que fue considerada como inaceptablemente elevada para los pacientes mayores de 70 años. La experiencia clínica en 300 pacientes reumatológicos mostró un perfil de efectos adversos contundente: de 300 pacientes tratados con benoxaprofeno durante un promedio de 6,4 meses, 196 (65,3%) presentaron efectos adversos, y el medicamento debió ser retirado por esta causa en casi el 35% de los pacientes. De los 42 pacientes mayores de 70 años, un 83% presentaron efectos adversos y a un 70% hubo que retirarles el fármaco. Los efectos adversos cutáneos fueron los más frecuentes (69,5%), y la fotosensibilidad se presentó en el 28,6% de los pacientes, con mayor incidencia en verano, además de oncólisis y quistes subepidérmicos múltiples. En un estudio de seguimiento de 42 pacientes, la posible persistencia de la fotosensibilidad se atribuyó a causas alternativas.

Luego de su retirada en el Reino Unido, siguió comercializándose en los EE.UU. sólo por dos meses y medio más, pero en ese tiempo se produjo una nueva medida regulatoria de importancia: se exigió a todos los laboratorios que solicitaban comercializar sus productos que notifiquen a la FDA cualquier evento adverso notificado al laboratorio en cualquier país del mundo.

Bronfenac

La formulación oral de bromfenac fue autorizada en los EE.UU. en julio de 1997 y menos de un año después (22 de junio de 1998) fue retirada por los numerosos casos de hepatotoxicidad, que motivaron

el trasplante hepático y la muerte de varias personas. En los estudios clínicos previos se había comprobado que este AINE causaba elevación de las enzimas hepáticas en mayor medida que otros fármacos de su grupo, incluido el diclofenac. Por otra parte, su administración por más de diez días no estaba indicada, lo que demuestra una vez más los riesgos que se corren al prescribir productos nuevos y no observar cuidadosamente las directivas de su prospecto. En la Argentina se retiró también en 1998 (Disp. 3278/98).

Nimesulida

En Finlandia la nimesulida se prohibió en marzo de 2002 debido a tres casos notificados de muertes por hepatotoxicidad y otros numerosos casos de insuficiencia hepática, en mayo de ese mismo año fue prohibido también en España (2003). En otros países, aunque se han informado casos de toxicidad hepática, la nimesulida está autorizada con restricciones de dosis y de días de tratamiento (es el AINE con mayor número de prescripciones en Italia y Portugal, y en Italia se realiza la mitad de todas las prescripciones de nimesulida). En un tercio de los casos, el daño hepático ocurre dentro de los 15 días tras la administración de la primera dosis de nimesulida. En otros países no se comercializó debido a su perfil de seguridad desfavorable. A solicitud de Irlanda, que la retiró en 2007, se realizó un arbitraje en la Agencia Europea del Medicamento. En Argentina en agosto de 2003 se incorporó al Programa de Vigilancia controlada (Disp. ANMAT N°4087/03, y en septiembre de 2009 se prohibió la comercialización de nimesulida en Argentina tras una solicitud de una asociación de uso racional del medicamento.

Lumiracoxib

La comercialización del inhibidor de la ciclooxigenasa 2 lumiracoxib fue autorizada en la Unión Europea en noviembre de 2006. En agosto de 2007 fue retirado por hepatotoxicidad en Australia, y entre 2007 y 2008 en Canadá, Europa, Argentina, Brasil y Filipinas. Nunca fue comercializado en EE.UU., pero está disponible en algunos países, entre ellos México, Ecuador y República Dominicana.

Troglitazona: metabolitos reactivos

En marzo de 1997 se introdujo la troglitazona en el mercado de EE.UU. y Japón para el tratamiento de la diabetes tipo II. En

diciembre de 2000, el fabricante retiró voluntariamente el fármaco del mercado, debido a los casos de insuficiencia hepática, algunos mortales, relacionados con el producto. El pico en el número de pacientes que presentaron elevaciones de enzimas hepáticas u otros cuadros se produjo entre 17 y 20 meses tras el comienzo de la administración del fármaco.

En los ensayos clínicos, la incidencia de elevación $\times 3$ de la enzima alanino aminotransferasa (ALT, anteriormente transaminasa glutámico-pirúvica, GPT) fue de 1.9% en el grupo troglitazona y de 0,6% en el grupo placebo, 0,6 % de los pacientes tratados con troglitazona presentaron elevaciones de más de 10 veces los valores normales, y no se informaron casos de insuficiencia hepática aguda. En la post-comercialización, con cerca de 2 millones de pacientes tratados, se notificaron a la FDA 100 casos de insuficiencia hepática (1 cada 20,000 pacientes tratados). La monitorización de los niveles de marcadores hepáticos químicamente reactivos no resultó efectiva, y el fármaco fue retirado voluntariamente del mercado.

Se postuló que la hepatotoxicidad estaría producida por metabolitos, que se formaban además de los principales metabolitos químicamente estables. Otro mecanismo hepatotóxico que se postuló fue el de factores genéticos, como variaciones en la actividad de la glutatión S-transferasa, o bien factores inmunológicos idiosincráticos, ligados a variaciones del antígeno leucocitario humano HLA. La experiencia de la troglitazona hizo que muchas compañías farmacéuticas incorporaran la búsqueda sistemática de metabolitos reactivos en las etapas tempranas del desarrollo del fármaco.

Antibióticos

Aunque la frecuencia de hepatotoxicidad grave producida por antibióticos es muy baja comparada con la utilización de estos agentes (menos de 5 en 100,000), la hepatotoxicidad inducida por antibióticos es una de las más frecuentes (debido al amplio consumo) y sigue siendo causa de retirada de productos del mercado. La hepatotoxicidad inducida por antibióticos es habitualmente asintomática, transitoria y asociada a leve disfunción hepática, aunque puede llegar a necesitar trasplante hepático. El intervalo entre la administración del fármaco y la presentación de la insuficiencia hepática es variable, pudiendo presentarse casi de inmediato, tardíamente en el curso del tratamiento o algunos meses

después de que el tratamiento haya terminado. Esto último ha sido informado en relación con la amoxicilina y la trovafloxacin.

- **Trovafloxacin:** La Agencia Española del Medicamento suspendió en junio de 1999 la comercialización de trovafloxacin, una quinolona con acción bactericida sobre anaerobios (y en especial sobre el *Bacteroides fragilis*). Este hecho se debió a la inducción de efectos hepatotóxicos graves, con un total de 152 casos comunicados de alteraciones hepáticas, de los cuales 9 fueron mortales o bien requirieron trasplante hepático. La FDA mantuvo este antibiótico en EE.UU., con uso reservado, advirtiendo a los médicos de los riesgos que puede provocar. Desde febrero de 1998 se habían documentado 140 casos de trastornos hepáticos graves, entre ellos ocho casos de defunción o trasplante hepático (cuatro de estos últimos con necrosis hepática). Según la revisión de los casos, en 35% el trastorno hepático se acompañó de una reacción de hipersensibilidad. Las lesiones hepáticas aparecieron de 1 a 60 días después de iniciarse el tratamiento, lo cual indicaría la naturaleza idiosincrática de tipo alérgico, por lo que la aparición y gravedad de este cuadro no se puede predecir.

Además de los fármacos retirados del mercado por hepatotoxicidad, otros AINEs de uso extendido han sido objeto de alertas de seguridad, especialmente el paracetamol y diclofenac.

- **Paracetamol** (acetaminofén): es prácticamente el único fármaco comercializado cuya capacidad de producir lesión hepática está directamente relacionada con la dosis. En un estudio realizado en los EE.UU., la sobredosis de paracetamol se identificó como la causa del 39% de los casos de insuficiencia hepática aguda (37% intencionales), desplazando a la hepatitis viral, con 99 de 120 pacientes habían ingerido más de 4 g. /día (la dosis máxima recomendada). Si bien en algunos países las intoxicaciones intencionales son numerosas (el 75% de todos los DILI por paracetamol en el Reino Unido entre 1992 y 2008), los DILI no intencionales tienen peor pronóstico. La incidencia de lesión hepática aguda con paracetamol en dosis terapéuticas fue estimada en 10 por millón de personas consumidoras de paracetamol.
- **Diclofenac:** fue autorizado en el Reino Unido y en otros países en 1979 y en EE.UU. y en 1988. En un análisis de 180 casos notificados a la *Food and Drug Administration* (FDA) entre noviembre de 1988 y junio de 1991, el 66% de las hepatitis mostró

un patrón hepatocelular o mixto, en casi la mitad de los casos había ictericia y 7 de los 90 pacientes ictericos murieron. En el 85% de los pacientes los periodos de latencia llegaron a 6 meses, variando entre 1 mes (%) a más de 1 año (3%). El 80% de los casos correspondían a mujeres, en el 71% de los casos eran pacientes mayores de 60 años. Las alertas de FDA se refieren a cualquier formulación que contenga diclofenac, incluidas las tópicas, y señala que las reacciones hepáticas pueden incluir necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante con o sin ictericia e insuficiencia hepática, y que en algunos casos produjeron la muerte o llevaron a los pacientes al trasplante hepático.

VII. Interacciones farmacológicas⁹⁸⁻¹¹²

Entre 1998 y 2000 se retiraron del mercado farmacéutico mibefradil, terfenadina, astemizol y cisaprida, debido a los efectos adversos aparecidos a partir de su interacción con otros fármacos, efectos detectados fundamentalmente en la etapa post-comercialización. En los ensayos clínicos previos a la aprobación del medicamento además del número restringido de participantes, los criterios de selección de pacientes excluyen medicaciones concomitantes claramente establecidas, por lo que los pacientes no están en general polimedcados, ni aún en los estudios de Fase III. Pero en la práctica clínica, la mayoría de los pacientes de edad toman más de un medicamento, y los efectos de éstos sobre las enzimas del metabolismo hepático pueden modificar la cinética de distribución y eliminación de los mismos, así como variar su potencia y actividad (interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas). Las interacciones farmacológicas ocurren cuando la eficacia o la toxicidad de un fármaco son alteradas por el efecto de otra sustancia. Las enzimas del citocromo P450 metabolizan los fármacos y sustancias endógenas, la isoenzima CYP3A4 es la más abundante en el hígado y metaboliza un 60% de los fármacos comercializados, que abarca un amplio espectro de grupos farmacológicos. La inhibición del metabolismo del CYP3A4 por los inhibidores itraconazol, ketoconazol, claritromicina, eritromicina, nefazodona, ritonavir y jugo de pomelo producen concentraciones plasmáticas aumentadas de los sustratos del CYP3A4. Cuando terfenadina, astemizol, cisaprida o pimozida son administrados conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, se aumenta el riesgo de torsades de pointes, una arritmia ventricular asociada con la prolongación del intervalo Q-T.

La administración de algunos inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa e inhibidores del CYP 3A4 ha sido asociada con rabdomiólisis, y cerivastatina fue retirada del mercado por este efecto.

Mibefradil

El mibefradil es un bloqueante de los canales del calcio tipo T y L que se aprobó en los EE.UU. en agosto de 1997 para el tratamiento de la hipertensión y de la angina crónica estable. Se metaboliza en un 97% mediante la hidroxilación producida por esterasas (que producen el metabolito plasmático más importante) y la oxidación producida por la isoenzima 3A4 del citocromo P450.

Los estudios pre-autorización habían mostrado un perfil de seguridad aceptable de mibefradil comparado con placebo en 15 ensayos clínicos doble ciego y en 2 estudios abiertos a largo plazo, aunque en los 2,636 participantes tratados con mibefradil la incidencia de eventos adversos eran mayores a la dosis de 100 mg en comparación con la dosis de 50 mg.; también se habían realizado ensayos clínicos en pacientes mayores.

Sin embargo, el seguimiento postcomercialización mostró interacciones graves entre mibefradil (que inhibe de forma irreversible la isoenzima 3A4) y beta bloqueantes, digoxina, metilprednisolona, verapamil, diltiazem, ciclosporina, simvastatina y tacrolimus. Se informaron 4 casos de shock cardiogénico grave en pacientes tratados con mibefradil y bloqueadores beta, que comenzaron a tomar otras dihidropiridinas; y casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, en pacientes tratados de forma concomitante con mibefradil y simvastatina. Las interacciones entre simvastatina y otras estatinas metabolizadas por el CYP3A4 fueron comprobadas, así como la ausencia de efecto sobre fluvastatina (no metabolizada por la isoenzima CYP3A4).

En diciembre de 1997, el laboratorio difundió una carta a los profesionales para alertar de la posibilidad de supresión de la actividad del nodo sinoauricular, las que se presentaban más frecuentemente en ancianos tratados con bloqueadores beta y en pacientes con una frecuencia cardiaca de 55 latidos por minuto.

El fabricante retiró voluntariamente el mibefradil el 8 de junio de 1998, con lo que su permanencia en el mercado fue de tan sólo 10

meses. En el momento de su retirada del mercado, había indicios de que más de 26 otros fármacos podrían tener interacciones con el mibefradil: todos los que potencialmente interactúan con la isoenzima CYP3A4 que son, entre otros: amiodarona, astemizol, cisaprida, ciclosporina, eritromicina, quinidina, simvastatina y terfenadina. La administración concomitante de mibefradil con fármacos metabolizados por la isoenzima 3A4 del sistema citocromo P450 puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de estos medicamentos, con la posibilidad de efectos adversos dependiendo de la ventana terapéutica de los fármacos co-administrados.

Terfenadina y Astemizol

Los antihistamínicos anti H₁, no sedativos, como terfenadina y astemizol, como también cisaprida, pueden alargar el intervalo Q-T y favorecer la aparición de arritmias ventriculares, graves y potencialmente fatales, especialmente las del tipo "torsades de pointes". La benignidad de la indicación de estos fármacos (rinitis alérgicas y otras alergias leves) contrastaba con la potencial gravedad derivada de las posibles interacciones farmacológicas, lo que contraindicaba su prescripción en personas de edad, polimedicados o con factores de riesgo. La desfavorable relación beneficio/ riesgo llevó a la difusión de diversas alertas y a la retirada de estos medicamentos en numerosos países a partir de 1997.

A comienzos de los años 80 se autorizó la terfenadina como el primer antihistamínico que actuaba sin causar somnolencia, y pronto fue ampliamente utilizado por miles de personas para el tratamiento de la rinitis alérgica. Pronto la FDA y otras agencias comenzaron a recibir notificaciones espontáneas de arritmias cardíacas graves y a veces mortales (torsades de pointes) relacionadas con la ingestión simultánea de terfenadina y ciertos agentes antimicrobianos o con su empleo en pacientes con disfunción hepática grave.

El efecto adverso comienza por la prolongación del intervalo Q-T, lo que lleva a taquicardia ventricular, de la que las torsades de pointes son una variante prácticamente siempre de origen medicamentoso, que puede degenerar en fibrilación ventricular fatal. Desde que se identificaron los riesgos cardíacos graves de la terfenadina, tanto el fabricante como las agencias regulatorias han emitido alertas destinadas a advertir a médicos y a pacientes de los peligros de estas

interacciones medicamentosas. Aunque estas alertas lograron reducir la prescripción y dispensación inapropiadas de la terfenadina junto con otros medicamentos, no se han eliminado esos riesgos

La terfenadina administrada por vía oral se metaboliza extensamente -un 99% - en su primer paso por el hígado por la isoenzima CYP3A4, transformándose en fexofenadina, que es el metabolito activo pero no cardiotoxico. Sin embargo, el metabolismo de primer paso hepático puede ser deficiente en pacientes con disfunción hepática (por ejemplo, cirrosis alcohólica o en quienes toman medicamentos como ketoconazol, itraconazol o antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina o troleandomicina), todos los cuales son inhibidores de la isoenzima CYP3A4 del sistema P450 de metabolismo o intestinal, como así también por la ingestión de jugo de pomelo. Como consecuencia de esta inhibición, las concentraciones sanguíneas de terfenadina aumentan y pueden causar graves efectos adversos cardíacos.

La fexofenadina, metabolito activo principal de la terfenadina y productor del efecto farmacológico, tiene básicamente todos los efectos beneficiosos de la terfenadina, pero no causa efectos adversos cardíacos; fue comercializada en 1997.

La retirada de la terfenadina en enero de 1997 por la FDA obedeció al criterio de que, si bien la mortalidad debida a concentraciones plasmáticas elevadas de terfenadina no metabolizada (debido a interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas) es muy rara, no es aceptable ningún riesgo mortal dado que la indicación de uso de los antihistamínicos anti H1 es esencialmente benigna y existen alternativas terapéuticas que no presentan ese riesgo. Otras agencias retiraron el producto ese mismo año (Francia, Grecia y Luxemburgo) o al siguiente (Canadá) En Argentina se retiró del mercado seis años después, en 2003 (disp. 4326/03).

El astemizol, comercializado en 1988, es un fármaco similar a la terfenadina, con las mismas indicaciones y del mismo grupo terapéutico (antihistamínicos no sedativos, anti H1) ambos fármacos se asociaron con efectos adversos graves, arritmias, prolongación del Q-T, torsades de pointes y muertes. Tanto terfenadina como astemizol tienen un efecto bloqueador de los canales de potasio del músculo cardíaco, lo que ha sido relacionado con sus efectos adversos clínicos.

El 18 de junio de 1999 el fabricante decidió retirar el producto del mercado, tras diversos cambios en el prospecto y alertas emitidas a la comunidad médica en cartas "Estimado doctor:..", dada la existencia de otros inhibidores de los receptores periféricos H₁ existentes, lo que afectó el balance global beneficio/riesgo del fármaco. La FDA apoyó la decisión del fabricante. Había sido retirado por el licensatario en Canadá tres meses antes, y también en Francia. Diversos países siguieron esa decisión: en Singapur en agosto de 1999 se anunció el cese de autorización para el 31 de julio de 2000, en Filipinas en el 2000 (A.O. N°98/2000), en Argentina el 19 de agosto de 2003 (Disp. ANMAT 4327/03).

Cisaprida

La cisaprida fue comercializada en EE.UU. en 1993, aunque ya estaba disponible como procinético en algunos países de Europa, como España. Fue retirada en julio de 2000 por haber sido relacionado con 270 casos de prolongación del intervalo Q-T y torsades de pointes, de los cuales 70 condujeron a arritmias fatales. Una publicación científica cita un artículo de *Los Angeles Times* que relacionó el uso de cisaprida con 24 casos pediátricos fatales.

Antes de su retirada en junio de 2000, la FDA había emitido diversas alertas comunicando las posibles interacciones y los efectos adversos graves que podían producir (febrero de 1995, octubre de 1995, junio de 1998 y junio de 1999) También en julio de 2000 se retiró en el Reino Unido, en Francia, y en otros países, como en Bangladesh. En España, en junio de 2000 se restringieron las indicaciones y condiciones de uso, calificándolo como medicamento de diagnóstico Hospitalario; en 2002 la Comisión Europea estableció la obligatoriedad de mantener un registro y realizar un seguimiento exhaustivo de todos los pacientes y finalmente en noviembre de 2004 se resolvió en conjunto con los productores suspender la comercialización de cisaprida en España e incorporarlo a los medicamentos de uso compasivo (gastroparesia diabética sin respuesta a otros tratamientos y reflujo gastro-esofágico en menores de 36 meses). En Argentina en 1998 se agregó más información en los prospectos, a los que en el 2000 se le agregó una nueva modificación y la condición de "venta bajo receta archivada". La cisaprida se retiró en Argentina en 2006 (Disp. 3435/06), con excepción de las soluciones pediátricas de 1mg/ml.

Cerivastatina

En agosto de 2001 se anunciaba la retirada de la cerivastatina debido a la notificación de 52 muertes por rabdomiólisis notificadas en todo el mundo (6 en España), además de 385 casos sin desenlace mortal entre los 700.000 usuarios de EE.UU. La cerivastatina, hipocolesterolemiante, que actúa inhibiendo la enzima hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), forma parte del grupo de las estatinas, como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina. La cerivastatina puede producir miopatía (efecto de clase de las estatinas), además de otros efectos adversos no graves e inespecíficos (náuseas, vómitos, dolor abdominal). Esta miopatía se presenta con debilidad muscular, mialgias y aumento de la enzima marcadora de lesión del miocito, la CPK (creatinfosfoquinasa). Otro efecto es la elevación de las transaminasas hepáticas, GOT y GPT. Todos estos efectos son derivados de la propia acción del fármaco (tipo A), y como tales guardan relación con de los niveles plasmáticos del fármaco.

La cerivastatina fue aprobada primero en los EE.UU. en 1997. En la literatura publicada, la cerivastatina había sido asociada con un riesgo mucho mayor de rabdomiólisis que las otras estatinas. Aunque un pequeño porcentaje de pacientes también estaba tratado con gemfibrozil, aproximadamente la mitad de los casos de rabdomiólisis habían ocurrido en pacientes con terapia combinada. La interacción de cerivastatina y gemfibrozil estaba apoyada por un estudio farmacocinético de 3 días, y tras la aprobación de cerivastatina hubo múltiples notificaciones que sugerían una interacción farmacológica. El prospecto de cerivastatina fue modificado 18 meses después, en marzo de 2000, para incluir una contraindicación con el uso concomitante de gemfibrozil y el riesgo de rabdomiólisis. Sin embargo, el cambio no pareció tener mucho impacto en la prescripción: en dos años, cerivastatina pasó del puesto 132 al 82 entre los medicamentos más prescritos, en parte debido a una activa promoción (4 millones de dólares en promoción, 281,000 muestras médicas distribuidas).

En agosto de 2001, el fabricante anunciaba la retirada de cerivastatina en todas sus dosis, debido a las notificaciones cada vez más frecuentes de miopatía, incluyendo rabdomiólisis severa. La rabdomiólisis se informaba con el uso de las dosis más altas de cerivastatina, y en especial con gemfibrozil. Al momento de su retirada, la FDA había recibido notificaciones de 31 muertes asociadas

con el uso de cerivastatina solamente en EE.UU., y el fabricante habría recibido 100 notificaciones de muertes relacionadas con cerivastatina.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis era, según las notificaciones de casos recibidas, dosis dependiente y en quienes estaban bajo tratamiento con gemfibrozil, la rabdomiólisis era 10 veces más frecuente con la cerivastatina que con las otras estatinas ya aprobadas. Esto se debería a una interacción entre el metabolito del gemfibrozil y la isoenzima CYP2C8. Las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 son igualmente importantes en la formación de demetilcerivastatina (M-1), mientras que la formación del hidroximetabolito, (M-23) cuantitativamente más importante, es mediado por el CYP2C8. En el hígado humano, el gemfibrozil inhibe marcadamente la formación de M-23. *In vitro*, gemfibrozil inhibe con mayor potencia la isoenzima CYP2C9 que la CYP2C8, pero en la clínica se observa el efecto opuesto, debido a que un acil-glucurónido metabolito de gemfibrozil inhibe con mayor potencia el CYP2C8.

Los datos no publicados también sugerían un aumento de casos de rabdomiólisis asociado con altas dosis de cerivastatina en monoterapia, desde julio de 1999. Los resultados de un estudio sobre notificaciones recibidas en la FDA muestran que la rabdomiólisis mortal es un evento raro entre los pacientes tratados con otras estatinas, con tasas de notificación inferiores a 1 muerte por millón de prescripciones para muchas estatinas. La tasa de rabdomiólisis mortal asociada con cerivastatina resultó, sin embargo, 16 a 80 veces mayor que las de otras estatinas. Esta diferencia parece estar relacionada con la interacción conocida entre cerivastatina y gemfibrozil, que fue notificada en 12 de las 31 muertes. Tras la exclusión de los casos de interacción, la tasa de muertes notificadas por cerivastatina seguía siendo de 10 a 50 veces mayor que con las otras estatinas. Entre las 19 muertes asociadas con cerivastatina en monoterapia, 12 tuvieron lugar con la dosis de 0.8 mg (aprobada en los EE.UU. en julio de 2000), y 6 a la dosis de 0.4 mg, lo que sugiere una relación con la dosis). Un estudio reciente investigó la secuencia genética de CYP2C8 en 126 pacientes que habían presentado rabdomiólisis con cerivastatina, y en los cuales esta relación había sido confirmada. El estudio genético encontró 12 nuevos polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) en esta población, 6 de los cuales se encontraron exclusivamente en pacientes que no habían sido tratados con gemfibrozil. Los resultados de este estudio

sugieren que las variantes genéticas encontradas en esta población alteran el metabolismo de cerivastatina *in vitro*, y que pueden también alterarlo *in vivo*, aunque lo que se observó fue un aumento en el catabolismo.

El criterio para la aprobación de la cerivastatina fue su eficacia en reducir los niveles de colesterol (probablemente dependiente de la dosis), pero no se había demostrado su seguridad a largo plazo, y tampoco su eficacia en reducir el riesgo de sufrir eventos coronarios mayores, como infarto de miocardio, (lo que sí se hizo en ensayos clínicos - controlados con placebo - que utilizaban simvastatina y pravastatina). Los fibratos también se habían aprobado en base a su eficacia en reducir el colesterol. La decisión de retirar la cerivastatina no se hubiera tomado, probablemente, de no existir otras estatinas, pero su perfil de seguridad, sobre todo frente simvastatina y pravastatina, era claramente inferior. Además, las alertas y recomendaciones para evitar el uso conjunto de cerivastatina y gemfibrozil no tuvieron la repercusión esperada en las prescripciones médicas. Este caso también pone de relevancia que hubo una marcada asimetría entre la información que disponía el productor y la que se daba a conocer a los pacientes y médicos.

VIII. Globalización de la producción farmacéutica: Heparinas contaminadas y reacciones de hipersensibilidad¹¹³⁻¹¹⁸

La heparina es un polisacárido descubierto en 1918, ampliamente utilizado como anticoagulante desde la década de 1930. En los primeros días de enero de 2008, dos niños que presentaron severa hipotensión y síntomas alérgicos durante su tratamiento de diálisis; sus médicos habían observado estas mismas reacciones en otros pacientes en los meses anteriores y las comunicaron a las autoridades de EE.UU. Los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* de ese país iniciaron una investigación y comenzaron a recibir notificaciones de series de casos de reacciones de hipersensibilidad aguda en pacientes en diálisis, que se habían producido desde noviembre de 2007. Los síntomas incluían hipotensión, sudoración facial, taquicardia, urticaria y náuseas, los síntomas se presentaban más rápidamente con la administración endovenosa (10 minutos) que con la administración por vía subcutánea (24 horas), sugiriendo una relación directa con la concentración de la sustancia causante de la reacción. Aunque las investigaciones iniciales lo relacionaron primero

con fallos en el equipo de diálisis, una investigación desarrollada por los CDC identificó como factor común la administración de una marca comercial de heparina sódica, en dos diferentes presentaciones, 10 y 30 ml. Como primera medida, se retiraron nueve lotes de esta heparina sódica el 17 de enero de 2008. Tras la retirada de estos lotes continuaron las notificaciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con heparina sódica, y el 28 de febrero el fabricante retiró el resto de los lotes, y a partir de que se retiraron del mercado, el número e notificaciones recibidas por la FDA volvió a los niveles históricos.

Hasta el 31 de enero se habían identificado un total de 152 reacciones adversas con heparina en 113 pacientes, y en todas se demostró la relación con la misma marca. A principios de marzo de ese año, en Alemania se recibieron notificaciones de nuevos casos, esta vez con heparina sódica de otro fabricante.

Los métodos analíticos para la determinación de identidad y pureza de la heparina sódica identificaron un contaminante previamente desconocido, el condroitín sulfato hipersulfatado, que consiste en un polisacárido complejo con cuatro sulfatos por unidad de disacárido y que está estructuralmente relacionado con la heparina. Sin embargo, no estaba claro cómo se producía la reacción alérgica, por qué no se producía en todos los pacientes, y la pregunta del millón, cómo se había contaminado la heparina. Se logró determinar que *in vitro* el condroitín sulfato hipersulfatado induce la generación de potentes anafilatoxinas (C3 y C5) derivadas de las proteínas del complemento. *In vivo*, activa la vía de kinina- calicreína-bradiquinina e indujo una intensa hipotensión en algunos de los animales expuestos.

Desde enero de 2007 hasta abril de 2008, se contabilizaron 81 muertes debidas a las reacciones alérgicas y a hipotensión en pacientes tratados con heparina en los EE.UU. y la administración de heparina contaminada se relacionó con más de 200 muertes en todo el mundo.

La contaminación de la heparina tuvo su origen en la heparina fabricada en China, y fue el resultado de una adulteración del producto con una sustancia de menor precio y con estructura similar a la heparina, con el objetivo fraudulento de aumentar el volumen del producto.

Los laboratorios farmacéuticos establecidos en el territorio de los EE.UU. deben recibir una inspección de FDA al menos cada dos años, pero más del 80% de los principios activos (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) utilizados por los laboratorios de EE.UU. son producidos fuera de este país, y la mitad de estos principios activos importados proviene de China y de India. Se ha citado que EE.UU. solamente inspecciona el 10% de los establecimientos *conocidos* productores de fármacos: en 2007, la FDA había inspeccionado solamente 13 de las 566 plantas que en China cuentan con la certificación para exportar a EE.UU., y que la agencia china había encontrado deficiencias en la mitad de las plantas que inspeccionó ese año. La Unión Europea importa también un 80% de los principios activos de los medicamentos que elabora de plantas provenientes de India y China, inspeccionó solamente 40 plantas elaboradoras localizadas fuera de sus estados en siete años.

Este episodio demostró no sólo que las determinaciones analíticas aceptadas pueden no ser capaces de detectar nuevos contaminantes, sino que la regulación de la producción farmacéutica debe exigir estándares de calidad mínimos en todos los países.

Referencias:

1. Wawarsik J. History of chloroform anesthesia. *Anaesthesiol Resonim*. 1997;22(6):144-52. (Resumen en PubMed)
2. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*. 1998; 351:1200-1201
3. Christen AG, Christen JA. Sazodont powder dentifrice and Mrs. Winslow's Soothing Syrup: dental nostrums. *J Hist Dent*. 2000 Nov;48(3):99-105.
4. Rago I, Santoso B. Drug Regulation: History, Present and Future. In *Drug Benefits and Risks*, 2ª edición revisada. Van Boxtel, Santoso, Edwards, 2008.
5. Biron, P. La pharmacovigilance de la A à la Z, edición electrónica, Pierre Biron M.D. septiembre de 1999, www.pharmco.umontreal.ca
6. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. II—How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Jan 22;286(6361):289-92.
7. <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm128305.htm>
8. Edwards R, Birrell C. WHO Programme – Global Monitoring in Pharmacovigilance. *Second Edition*. Mann RD, Andrews EB, 2007 John Wiley & Sons, Ltd.
9. Kongpatanakul S, Strom BL. Pharmacology and Drug Evaluation in *Drug Benefits and Risks*, 2ª edición revisada. Van Boxtel, Santoso, Edwards, 2008.
10. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: The data. *Br J Clin Pharmacol*. (1988); 26, 1-5.
11. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):44-7.
12. Jefferys DB, Leakey D, Lewis JA, Payne S, Rawlins MD. New active substances authorized in the United Kingdom between 1972 and 1994. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Feb;45(2):151-6.
13. Bakka OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Jul;58(1):108-17. (Resumen en PubMed)
14. Abraham J, Davis C. A comparative analysis of drug safety withdrawals in the UK and the US (1971-1992): Implications for current regulatory thinking and policy. *Soc Sci Med*. 2005 Sep;61(5):881-92.
15. Lasser KE, Allen FD, Woolhandler SJ, Himmelstein DJ, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002 May 1;287(17):2215-20.
16. Amzaj JA, Camé X, Riba N, Codina C, Ribat J, Trilla A. The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drug withdrawals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Apr;57(1):89-91.
17. Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Nov;15(11):808-12. (Resumen en PubMed)
18. Avorn J. Learning about the Safety of Drugs — A Half-Century of Evolution. *N Engl J Med* 2011; 365:2151-2153.
19. Alfred S, Coleman P, Harris D, Wignmore T, Stachowski E, Graudins A. Delayed neurologic sequelae resulting from epidemic diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(3):155-9.
20. Brown JL. Intralesional Prontosil. *Br Med J*. 1937 Jun 5;1(3987):1157-1168.
21. Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Intern Med*. 1987 Mar;106(3):478-9.
22. CDER, Guidance for Industry Testing of Glycerin for Diethylene Glycol, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (FDA), mayo 2007 <http://www.fda.gov/cder/guidance/7654fnl.htm>.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Fatalities associated with ingestion of diethylene glycol-contaminated glycerin used to manufacture acetaminophen syrup—Haiti, November 1995–June 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45:649-650.
24. Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Fatal poisoning among young children from diethylene glycol-contaminated acetaminophen - Nigeria, 2008-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Dec 11;58(48):1345-7.

25. Draeseke GC, Raynor EF. A Case of Streptococcal Meningitis Treated with Prontosil. *Can Med Assoc J.* 1937 Jun;36(6):618-9.
26. Ferrari, LA, Gianuzzi L. Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol. *Forensic Sci Int.* 2005 Oct 4;153(1):45-51.
27. Ferran, LA. Estudio de indicadores clínicos, drogas y sus metabolitos en casos de intoxicaciones por alcohóles y cocaína. *Acta Toxicol. Argent.* (2004) 12 (2):60-63.
28. Foulie MA, Barr JB. Prontosil Album in Puerperal Sepsis. *Br Med J.* 1937 Feb 27;1(3973):445-6.
29. Gelling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. *JAMA* 1938;111(10):919-926
30. Gibberd GF. Prontosil etc. in Puerperal Streptococcus Infections. *Br Med J.* 1937 Oct 9;2(4005):695-8
31. Giménez E, Lombardo G, Bulgach D., Bindstein E. El excipiente como causa de efectos adversos, Boletín de la ANMAT, Vol II (Nº2) – octubre de 1994
32. http://www.alpain.com/articulo/sociedad/Espana/archivo/caso/jarabe/mato/cientos/panameno/s/pepsioc/20110607alpepsioc_7/Tes
33. http://www.alpains.com/articulo/sociedad/Panama/bloquea/proceso/espanol/caso/jarabe/sesino/alpepsioc/20090731alpepsioc_9/Tes
34. Leblanc H., Milek F. Good pharmaceutical trade and distribution practices WHO Drug Information, 2001, vol. 15 (1): 2-6
35. Macnaughton BF. Reports of Cases of Severe Streptococcus Haemolyticus Infection Treated with Prontosil. *Can Med Assoc J.* 1937 Aug; 37(2):155-6.
36. Napke E. Excipients, adverse drug reactions and patients' rights. *CMAJ.* 1994 Sep 1;151(5):S29-33.
37. O'Brien KI, Selanikio JD, Heedlwert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, Barr JR, Hospedales CI, Lewis M, Schwartz B, Philen RM, St Victor S, Espindola J, Needham LL, Denerville K. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team *JAMA.* Abril 1998 15; 279(15):1175-80.
38. Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM. Diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009 Jul;47(6):525-35.
39. Schier JG, Rubin CS, Miller D, Barr D, McGeehin MA. Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination. *J Public Health Policy.* 2009 Jul;30(2):127-43.
40. Snodgrass WR, Anderson T. Prontosil in Erysipelas. *Br Med J.* 1937 Jul 17;2(3993):101-4.
41. Sun Q, Santoro MA, Meng Q, Liu C, Eggleston K. Pharmaceutical policy in China. *Health Aff (Millwood).* 2008 Jul-Aug;27(4):1042-50.
42. Von Ottingen WF, Jirouch EA. Pharmacology of ethylene glycol and some of its derivatives [J]. *J Pharmacol Exp Ther.* 1931; 42:355-72.
43. Wax P. M. Elixirs, diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act, *Annals of Internal Medicine,* Volume 122, pág. 456-461, 15 de marzo de 1995.
44. Wax PM It's happening again—another diethylene glycol mass poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(5):517-20.
45. WHO Pharmaceuticals Newsletter Nº 5, 2006, Diethylene glycol- Detected in cough syrup; fatalities reported.
46. www.BBC.Mundo.com, Medicinas: ¿un negocio contaminado?, 18 de mayo de 2007
47. Annas GJ, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *Am J Public Health.* 1999 Jan;89(1):98-101.
48. Bren L. Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves her Mark on History, *FDA Consumer Magazine,* March-April 2001.
49. Castaneda CP, Zeldis JB, Freeman J, Quigley C, Brandenburg NA, Bwire R. RevAvisit: a comprehensive risk minimization programme for preventing fetal exposure to lenalidomide. *Drug Saf.* 2008;31(9):743-52 Castilla, E. Thalidomide, a current teratogen in South America, *Teratology.* 54(6):273-7, diciembre 1996
50. EMEA/COMP/262/2004 Public summary of Positive opinion for orphan designations of thalidomide for the treatment of multiple myeloma, octubre 2005
51. Eriksson T, Björkman S, Poth B, Fyge A, Höglund P. Stereospecific Determination, chiral inversion in vitro and Pharmacokinetics in Humans of the Enantiomers of Thalidomide, *Chirality* 7:44-52 (1995).
52. Garaghty K. Protecting the Public. Dr. Frances Oldham Kelsey. *Virtual Mentor.* November 2001,

Volume 3, Number 11.

53. Schumacher H, Blake DA, Gurian JM, Gillette JR. A comparison of the teratogenic activity of thalidomide in rabbits and rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968 Mar;160(1):189-200.Kelsey FO Problems raised for the FDA by the occurrence of thalidomide embryopathy in Germany, 1960-1961. *Am J Public Health Nations Health.* 1965 May;55:703-7.
54. Kelsey FO Problems raised for the FDA by the occurrence of thalidomide embryopathy in Germany, 1960-1961. *Am J Public Health Nations Health.* 1965 May;55:703-7.
55. Leffingwell J. Chirality & Bioactivity I. *Pharmacology Leffingwell Reports*, Vol. 3, Nº 1, mayo 2003.
56. Lanz, W. Extract from a lecture by Widukind Lanz on the history of Contergan™ (Thalidomide) given at the 1992 UNITH Congress. <http://www.tierversuchegegner.org/wiki/index.php?title=Contergan-history>.
57. Lindberg, D. The NJM and Grateful Med: promise, Public Health and policy, *Public Health Reports, nov-dic 1996, vol III, 552-555.*
58. Public Affairs Committee Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: Thalidomide, *Teratology* 62:171-173 (2000) Wiley-Liss, Inc. Silverman W.A. The Schizophrenic Career of a "Monster Drug", *Pediatrics* 2002;101:404-406.
59. Top SK. Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS J.* 2005 Mar 22;7(1):14-9.
60. Lary, Joseph M.; Daniel, Katherine Lyon; Erickson, J David; Roberts, Helen E.; Moore, Cynthia A. The Return of Thalidomide: Can Birth Defects Be Prevented? *Drug Safety.* 21(3):161-169, 1999.
61. Uhl K, et al. Thalidomide Use in the US, Experience with Pregnancy Testing in the S.T.E.P.S. *Programme, Drug Safety*, vol. 29, Nº4, pág.321-329, 2006.
62. Yliner, N. Just a little white sleeping pill. The story of the Neurosedyn catastrophe. Ed. Recto, Suacia, ISBN 978-91-86035-32-7
63. Henkeimer A, Hansson O. Adverse reactions to new drugs *British Medical Journal*, Vol.286, 23 de marzo de 1983, pág. 1053.
64. Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and cloquinoxil. An epidemiological case-history for diagnosis. *Br J Prev Soc Med.* 1975 Sep;29(3):157-69.
65. Gilder SSB, From the overseas journals, *SMCN, C.M.A. Journal*, Vol. 105, diciembre de 1971, pág. 1133.
66. Claeson ME, Clements ML. Ridding the world of hydroxyquinolines. *BMJ.* 1989 August 26; 299(6698): 527-528.
67. Tateishi J. Subacute myelo-optic-neuropathy: cloquinoxil intoxication in humans and animals. *Neuropathology.* 2000 Sep;20 Suppl:520-4.
68. Amos HE, Lake BG, Artis J. Possible role of antibody specific for a practolol metabolite in the pathogenesis of oculomucocutaneous syndrome. *Br Med J.* 1978 Feb 18;3(6110):402-4.
69. Dick HMA, Wright P, Chapman CM, Zacharias FJ, Nicholls JT. Adverse reactions to practolol: some observations on the possible relevance to immune mechanisms. *Allergy.* 1978 Apr;33(2):71-5.
70. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. *Br Med J.* 1975 Mar 15;1(5858):395-8.
71. Wright P. Letter: Skin reactions to practolol. *Br Med J.* 1974 Jun 8;2(5918):560.
72. Hunt D, Frew JL. Letter: Pericarditis and peritonitis associated with practolol therapy. *Br Med J.* 1975 Jan 11;1(5949):92-3.
73. Jones RF, Hammond VT, Wright D, Ballantyne JC. Practolol and deafness. *J Laryngol Otol.* 1977 Nov;91(11):963-72.
74. Inman WH. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. I: search for new methods. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981 Apr 4;282(6270):1131-2.
75. Inman WH. Prescription-event monitoring. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Sep 18;285(6344):809-10.
76. Centers for Disease Control (CDC). Fatal degenerative neurologic disease in patients who received pituitary-derived human growth hormone. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985 Jun 21;34(24):359-60, 365-6.
77. Spurgeon B. French doctors are tried for treating children with infected growth hormone. *BMJ* 2008;336:346-3.
78. Boyd A, Klug GM, Schonberger LB, McGlade A, Brandel JP, Masters CL, Collins SJ. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in Australia: time to amend infection control measures for pituitary hormone recipients? *Med J Aust.* 2010 Sep 20;193(6):366-9.
79. Tambouzi N, Bonnefoy C. Hormone de croissance et maladie de CREUTZFELDT-JACOB : étiquette de

Information

[http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/0/F6008D06215CF94C12570A50051520E/\\$File/DEA+Tamburini-Bonnefoy.pdf?OpenElement](http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/0/F6008D06215CF94C12570A50051520E/$File/DEA+Tamburini-Bonnefoy.pdf?OpenElement)

80. http://www.lemonde.fr/societe/article/2011/05/05/hormone-de-croissance-la-cour-d-appel-se-prononce-ou-jeudi-sur-la-responsabilite_1517111_3224.html. Consultado el 5 de mayo de 2011
81. Dicit K, Knirschmann-Andermahr I, Basu A, Dick JP, Manoharan P, Shalet S, Brabant G. Human growth hormone-related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease—being aware of diagnostic features 25 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2684-5.
82. Furter M, Gelpi E, Kiechl S, Knoflach M, Zangl A, Gotwald T, Willert J, Maier H, Ströbel T, Unterberger U, Budka J. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease 22 years after human growth hormone therapy: clinical and radiological features.
83. Hirst C. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease presenting 24 years after human growth hormone administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Feb;79(2):229-31.
84. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Jun;4(6):489-99.
85. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem.* 2009;16(23):3043-53.
86. Spro C, Clinard F, Ouazir K, Charney H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lamcine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002 Aug;36(2):451-5.
87. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2009 Nov;29(4):337-47.
88. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hyman L, Crippin JS, Blot AT, Samuel G, Reich J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17;137(12):947-54.
89. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity *N Engl J Med* 2005; 354:731-739 February 16, 2006
90. Firmohamed M., Park Mechanisms of adverse drug reactions in Pharmacovigilance 2nd edition, Mann R. y , 2007.
91. Frain-Bell W. A study of persistent photosensitivity as a sequel of the prior administration of the drug benoxaprofen. *Br J Dermatol.* 1989 Nov;121(5):551-62.
92. Halsey JP, Cardoe N. Benoxaprofen: side-effect profile in 300 patients. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 May 8;284(6326):1365-8.
93. Jaeschke H. Troglitazone hepatotoxicity: are we getting closer to understanding idiosyncratic liver injury? *Toxicol Sci.* 2007 May;97(1):1-3.
94. DeSanty KP, Amabile CM. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother.* 2007 Jul;41(7):1201-11.
95. Welker HA, Wiltshire H, Bullingham R. Clinical pharmacokinetics of mibefradil. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Dec;35(6):405-23.
96. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DH, Smith GW, Norton RL, Stump J. Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):157-8.
97. Kobrin I, Charlon V, Lindberg E, Fordy R. Safety of mibefradil, a new once-a-day, selective T-type calcium channel antagonist. *Am J Cardiol.* 1997 Aug 21;80(4B):40C-46C.
98. Zechinich A, Hedges J, Eiseit-Proteau, D., Haxby D. Possible Interactions with Terfenadine or Astemizole. *WJM, abril 1994. Vol 160, Nº 4, 321-325*
99. Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy.* 1999 Jul;29 Suppl 3:116-24. (resumen en PubMed)
100. Honig PK, Woolsey RL, Zamani K, Conner DP, Cantilena LR Jr. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Sep;52(3):231-8. (resumen en PubMed)
101. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jan;38(1):41-57. (resumen en PubMed)
102. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA.* 1993 Mar 24.

- 31;268(12):1513-8. (resumen en PubMed)
103. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantleria LR Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA*. 1990 Dec 5;264(21):2788-90. (resumen en PubMed)
104. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairoy-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JJ, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2337-41
105. Leachin J. Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963-2004. *CMAJ*. 2005 Mar 15;172(6):765-7.
106. Wang JS, Neuvonen M, Wen X, Backman JT, Neuvonen PJ. Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2002 Dec;30(12):1352-6.
107. Ogilvie BW, Zhang D, Li W, Rodriguez AD, Gipson AE, Holsapple J, Toren P, Parkinson A. Glucuronidation converts gemfibrozil to a potent, metabolism-dependent inhibitor of CYP2C8: implications for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos*. 2006 Jan;34(1):191-7.
108. Kaspera R, Naraharisetti SB, Tamraz B, Sahele T, Cheesman MI, Kwok PY, Marciante K, Heckbert SR, Psaty BM, Totah RA. Cerivastatin in vitro metabolism by CYP2C8 variants found in patients experiencing rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Oct;20(10):619-29.
109. Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2622-33.
110. Jorpes E. The chemistry of heparin. *Biochem J*. 1935 Aug;29(B):1817-30.
111. FDA. Public Health Advisory: Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter) 28 de febrero de 2008.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051133.html>
112. McMahon AW, Pratt RG, Hammad TA, Kozlowski S, Zhou E, Lu S, Kulick CG, Mallick T, Dal Pan G. Description of hypersensitivity adverse events following administration of heparin that was potentially contaminated with oversulfated chondroitin sulfate in early 2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Sep;19(9):921-33. (resumen en PubMed).
113. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, Lansing JC, Sriranganathan N, Zhao G, Galcheva-Gargova Z, Al-Hakim A, Bailey GS, Fraser B, Roy S, Rogers-Cotroneo T, Buhse L, Whary M, Fox J, Nasr M, Dal Pan GJ, Shriver Z, Langer RS, Venkataraman G, Austen KF, Woodcock J, Saisekhharan R. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2457-67.
114. Beni S, Lintaco JF, Larive CK. Analysis and characterization of heparin impurities. *Anal Bioanal Chem*. 2011 Jan;399(2):527-39.
115. Santoro M. Drug Safety races to the bottom; The need of "Safe Trade" in drugs and other products manufactured in China. In *China 2020: how western business can – and should- influence Social and Political Change in the Coming Decade*.

Capítulo IV

Reacciones adversas a medicamentos

Raquel Herrera Comoglio, Luis Alessò

Desde mediados del siglo XX, el número de sustancias farmacoterapéuticas, con mecanismos de acción nuevos o conocidos, ha aumentado constantemente. El campo científico de la medicina ha experimentado importantes avances, como la genómica y la incorporación de los anticuerpos monoclonales.

A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes clasificaciones en un intento de proporcionar una mejor comprensión de fenómenos complejos y multifactoriales como son las reacciones adversas.

Las definiciones y clasificaciones de reacciones adversas a medicamentos, propuestas inicialmente en los años 1960-1970, han servido y sirven de marco conceptual de base, sobre el cual se han propuesto nuevas clasificaciones con la finalidad de adaptarse a nuevas realidades y a nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de las enfermedades y de las reacciones adversas (por ejemplo, la subclasificación de reacciones adversas a productos biológicos).

Resulta siempre útil recordar la reflexión de R. Royer "Aunque estas clasificaciones son del mayor interés desde el punto de vista teórico, debemos tener presente que el primer problema práctico es saber si las reacciones adversas a medicamentos son predecibles o no, y cómo evitarlas. Para esto es necesario considerar sus mecanismos de acción".

Sin embargo, en la práctica con frecuencia es difícil identificar las características de las reacciones adversas a medicamentos en una situación concreta; y no siempre es posible aplicar las clasificaciones, por falta de datos y por la cantidad de factores que intervienen.

I. Definiciones de términos

I. a. Efectos adversos de medicamentos

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, “efecto adverso a medicamentos” es “cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial e involuntaria, y que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica”^{1,4}.

- Reacción adversa y efecto adverso se consideran sinónimos, así como el término efecto indeseado^{4,6}, aunque efectos indeseados menores se excluyen de algunas definiciones⁶.
- El término medicamento engloba las diferentes sustancias que forman parte del producto medicinal que se administra: el o los principios activos, excipientes, y, en ciertos casos, contaminantes y/o adulterantes⁶.
- Las reacciones adversas pueden ser producidas por el principio activo o por otras sustancias presentes en un producto medicinal, como excipientes, adulterantes o contaminantes. Excipientes como tartrazina, cloruro de benzalconio, sulfitos, ácido bórico, lactosa o etanol pueden causar reacciones adversas, y contaminantes como dietilenglicol o adulterantes como condroitin sulfato hipersulfatado producen reacciones adversas graves.

En inglés, la denominación habitual es “*Adverse Drug Reaction, ADR*”, lo que corresponde a reacción adversa al fármaco. Se ha propuesto el término “*Adverse Reactions to Medicines, ARM*” con la finalidad de reforzar el concepto de que la reacción adversa puede ser a cualquiera de los componentes del medicamento⁶. En castellano hablamos de Reacción Adversa a Medicamentos (o efecto adverso a medicamentos) para referirnos a la reacción indeseada a cualquiera de los componentes del producto administrado.

El término Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) implica una posible relación causal con el medicamento. Por el contrario, con el término “acontecimiento clínico adverso” (o “evento adverso”), utilizado fundamentalmente en los ensayos clínicos, se denomina un acontecimiento clínico perjudicial que puede o no tener relación causal con fármaco^{3,6}.

Al especificar la dosis como "normalmente utilizada en seres humanos", la definición de la OMS incluye los efectos adversos que se presentan por condiciones que disminuyen la eliminación del fármaco o alteran su metabolización, sean estos fisiológicos (embarazo), patológicos (insuficiencia renal o hepática) o iatrogénicos (interacciones).

El rango de dosis "normalmente utilizadas" excluye, sin embargo, las dosis superiores (o inferiores) a las habitualmente utilizadas (es decir, autorizadas por la autoridad reguladora para una determinada indicación). Se ha señalado que esta definición no contempla que las reacciones adversas puedan producirse tras la administración de dosis menores a las "normalmente utilizadas", (por ejemplo, tras una administración de una pequeña cantidad de la sustancia, inferior al rango terapéutico, para realizar una prueba de alergia)⁶. Y en cuanto al término "perjudicial" se ha hecho notar que esta definición excluye reacciones indeseadas que son de menor importancia, como una ligera sequedad bucal⁷. No incluye tampoco errores de la administración.

En 1981, Rawlins y Thompson⁹ definieron efecto adverso como "efectos no intencionados de sustancias utilizadas en la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades".

En 2000, Edwards y Aronson⁵ definieron efectos adversos como "Efectos nocivos y no intencionados que resultan no solamente del uso autorizado de un producto medicinal a dosis normales, sino también de errores de medicación y de usos fuera de los términos de la autorización de comercialización, incluidos el mal uso y abuso de un producto medicinal".

Aronson define "reacción adversa" a "una reacción que pueda ser percibida como nociva o incómoda, que resulte de la intervención relacionada con el uso de un producto medicinal, y que pueda causar daños en una futura administración y que justifique realizar prevención o tratamiento específico"⁵.

El Medicines Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA, Reino Unido), define Reacción Adversa a Medicamentos como "una reacción no deseada o perjudicial que sigue a la administración de un fármaco o de una combinación de fármacos, bajo condiciones normales de uso, y que se sospecha relacionada con el fármaco. Esta reacción puede ser un efecto colateral conocido o puede ser nuevo y

anteriormente no conocido...”¹⁰ sin definir si “condiciones normales de uso” se refiere solamente a la dosis o a las indicaciones autorizadas, excluye sin embargo el uso inadecuado (por ejemplo el recreativo), o dosis no normales.

La definición de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA, es aún más amplia, y se refiere solamente a “una respuesta nociva y no deseada a un producto medicinal”¹¹. El concepto se especifica indicando que no solamente se refiere a los efectos derivados del uso en indicaciones autorizadas y a dosis normales, sino también de errores de medicación y de usos fuera de los términos de la autorización de comercialización, incluyendo el mal uso y el abuso del producto medicinal”¹¹.

La definición de Aronson y Edwards tampoco limita la dosis administrada a la “normalmente utilizada en seres humanos” y menciona la prevención de la reacción adversa en el futuro: “Una reacción que pueda percibirse como nociva o desagradable y que sea resultado de una intervención relacionada con el uso de un producto medicinal, y a partir de la cual se puedan predecir riesgos futuros con la administración del fármaco, y que justifique la prevención o un tratamiento específico, o la alteración del régimen de dosis, o la retirada del producto”⁵. La falta de especificidad de los términos “nocivo” o “desagradable” permite incluir síntomas poco leves o moderados que forman parte del mismo trastorno que otros síntomas más severos, por lo que la notificación de estas reacciones adversas leves también tiene su valor en este contexto.

Como se ha dicho, efecto adverso y efecto indeseado se utilizan como sinónimo de reacción adversa. Se ha propuesto una distinción entre los términos reacción adversa y efecto adverso, que se refieren al mismo fenómeno, pero con la diferencia de que el término “efecto adverso” estaría considerado desde el punto de vista del fármaco, mientras que el término “reacción adversa” estaría considerada desde el punto de vista del paciente⁶. El fármaco produce un “efecto”, mientras que el paciente tiene una “reacción”⁶.

Las consecuencias nocivas derivadas del uso terapéutico de los medicamentos incluyen las consecuencias adversas de cualquier tipo, las interacciones adversas entre dos o más fármacos y los daños producidos por los errores de medicación.

Reacción adversa inesperada (*Unexpected Adverse Reaction*) es "una reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no se ajusta a la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento". El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

Efecto adverso farmacológico (*Adverse drug event*) es un término que se presta a cierta confusión² y ha sido definido como las "consecuencias nocivas del uso terapéutico de fármacos", incluyendo las consecuencias adversas de las reacciones a los medicamentos, las interacciones farmacológicas adversas y los daños producidos por los errores de medicación¹².

Reacción paradójica a un medicamento es un efecto que es el opuesto del que se espera a partir de la acción farmacológica conocida¹³. Las reacciones paradójicas a menudo son adversas, pues son lo opuesto que se intenta con la acción del fármaco¹³. Pueden ser de tres tipos:

- Una respuesta paradójica en una enfermedad para la cual el producto farmacéutico está prescrito explícitamente.
- Que la enfermedad para la cual el fármaco está indicado se presente o empeore de forma paradójica, cuando el fármaco se utiliza para una indicación alternativa.
- Efectos que son paradójicos en relación con un aspecto de la farmacología del fármaco, pero no relacionados con la indicación habitual.

Ejemplos de reacciones paradójicas son las enfermedades autoinmunitarias y los efectos adversos cutáneos observados con el uso de los agentes anti factor de necrosis tumoral alfa¹⁴⁻¹⁵.

Efecto farmacológico bidireccional se refiere a los efectos opuestos que puede producir un fármaco, ya sea en la misma persona o en diferentes individuos¹³.

I. b. Evento Adverso (AE) o Acontecimiento adverso (AA)

Los términos "efecto adverso farmacológico" y "evento (o experiencia) adversa" deben ser diferenciados de "reacción adversa" y de "efecto adverso". Un evento adverso es un acontecimiento que ocurre mientras el paciente está bajo tratamiento farmacológico o algún tiempo después, pero que puede ser atribuido o no al efecto del fármaco. Todos los efectos adversos son eventos adversos, (pero un evento adverso puede no ser debido al efecto del fármaco)

Acontecimiento o evento adverso o experiencia adversa (*Adverse Event or Experience*) se define como "cualquier suceso médico adverso y no intencionado que se presente durante el tratamiento con un medicamento pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento". En este caso el punto básico es la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal.

c. Efecto colateral

Efecto colateral¹ es cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico, que se produce a las a dosis normalmente utilizadas en el hombre, y que está relacionado con las propiedades farmacológicas de la sustancia³.

Los efectos colaterales incluyen los debidos a un efecto farmacológico diferente de la acción terapéutica y los que están producidos por efectos farmacológicos terapéuticos pero en otro tejido o sistema o a otro nivel. El efecto colateral puede o no ser adverso.

Ejemplo de efectos colaterales adversos son el aumento de la frecuencia cardiaca por utilización de simpaticomiméticos como broncodilatadores, la retención urinaria y la visión borrosa por anticolinérgicos utilizados como antiespasmódicos, la hipotensión ortostática de los antidepressivos tricíclicos.

¹ En inglés, *side effects* se utiliza a menudo como sinónimo de *adverse effects*, por lo que Aronson y Ferner utilizan el término *collateral effects* para referirse a lo definido como efectos colaterales.

d. Efectos secundarios del fármaco

Efecto secundario es un término no específico que se utiliza para describir un efecto no deseado de un fármaco que se produce como consecuencia de la acción farmacológica de éste pero no forma parte de la propia acción. Por ejemplo, la diarrea provocada por antimicrobianos es una consecuencia de la liberación de endotoxinas producida por la destrucción masiva de gérmenes.

e. Errores de medicación:

Entre los efectos adversos, los errores de medicación^{12, 13} son un grupo particularmente importante porque son potencialmente prevenibles. Un error de medicación es un fallo en el proceso de tratamiento que produce, o que puede producir, un daño al paciente¹⁶. No siempre los errores de medicación producen efectos adversos.

Error de medicación¹⁷ es "cualquier evento prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor.

Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización".

Los errores de medicación pueden ocurrir durante:

- La elección del medicamento (prescripción irracional, inapropiada, no efectiva), infraprescripción, sobreprescripción.
- La confección de la prescripción (errores de prescripción), lo que incluye la ilegibilidad de la prescripción.
- La elaboración de la formulación – equivocada concentración, presencia de contaminantes o adulterantes, formulación errónea, error en el etiquetado.
- La dispensación de la formulación
- La administración de la formulación
- El control de la terapia (monitorización)

II. Clasificaciones de efectos adversos a medicamentos

En un sentido general, el objetivo de las clasificaciones es identificar rasgos diferenciales en lo que constituye el objeto de su ciencia. Estas particularidades son luego organizadas en categorías conceptuales que pueden ser utilizadas para propósitos operativos. Este proceso puede ser aplicado de forma iterativa a una realidad compleja, cambiante, y que presenta múltiples elementos interrelacionados.

El principal propósito operativo de proponer y aplicar una clasificación de reacciones adversas es saber si la reacción adversa que estamos observando es prevenible o no, y cómo evitarla en lo sucesivo.

Cuadro 1

Clasificaciones de efectos adversos

(adaptado de: Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5., www.bmj.com Table A)

Haber (1924) : expuso la Ley de Haber que expresa que la severidad de una reacción está en función de la concentración del fármaco y la duración de la exposición.

Wayne (1958) - Distinguió entre efectos predecibles e impredecibles.

Lasagna (1964)- Distinguió entre efectos predecibles e impredecibles.

Levine (1973) - Distinguió entre reacciones relacionadas con la dosis y no relacionadas con la dosis y distinguió entre reacciones tóxicas aguda, subagudas y crónicas, en base a la relación temporal.

Wade and Beeley (1976)- Distinguieron entre efectos relacionados con la dosis y no relacionados con la dosis, y entre efectos a largo plazo y efectos teratogénicos.

Rawlins and Thompson (1977) - Propusieron dos tipos de reacciones adversas: tipo A ("aumentadas" y tipo B (raras, "bizarre").

Cuadro 1 (cont.)

Clasificaciones de efectos adversos

(adaptado de: Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5., www.bmj.com Table A)

Grahame-Smith y Aronson (1984)- Clasificaron los tipos A y B como efectos adversos relacionados con la dosis y no relacionados con la dosis. Agregaron dos categorías relacionadas con el tiempo; efectos a largo plazo y efectos tardíos.

Holgne et al (1990) - Distinguieron entre reacciones alérgicas agudas, subagudas y latentes.

Park et al., (1992)- Denominaron las categorías temporales previamente propuestas por Grahame-Smith y Aronson como categorías de tipo C (a largo plazo) y D (efectos tardíos).

Laurence y Bennett (1992) - Dividieron la categoría C en dos tipos, el tipo C (continuos) y el tipo E (final de uso, "end of use").

Meyboon, Lindquist et al (1997) - Caracterizaron las tipo A como "efectos del fármaco", las tipo B como "reacciones del paciente" y las tipo C como "efectos estadísticos".

Ferner and Mann (1997) - Distinguieron cinco patrones de relación temporal.

Edwards y Aronson (2000) Distinguieron seis tipos: A: relacionados con la dosis, B: No relacionados con la dosis, C: relacionados con la dosis y con el tiempo D: Relacionadas con el tiempo E: retirada, F: inesperado fallo de la terapia.

Aronson y Ferner (2003) propusieron un sistema tridimensional de clasificación basado en relación con la dosis, tiempo, y susceptibilidad del paciente (DoTS).

Pichler (2006) propuso una clasificación especial para reacciones adversas de agentes biológicos.

Aronson y Ferner (2010) - Propusieron la clasificación EIDOS, basada en los mecanismos de los efectos adversos.

Se han propuesto diversas clasificaciones de los efectos adversos a medicamentos¹⁸ (Cuadro 1, extraído de Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5., www.bmj.com Table A).

A continuación se describen, ajustándose en lo posible a los textos originales, algunas de las clasificaciones más importantes.

II. 1. a. Clasificación AB de Rawlins y Thompson (1977)

Una de las clasificaciones más conocidas y aceptadas es la de Rawlins y Thompson⁹ que distingue entre efectos adversos tipo "A" (de *augmented*, efectos farmacológicos aumentados), que son frecuentes y directamente dependientes de la dosis (a mayor dosis mayor efecto adverso, a menor dosis menor efecto), y por lo tanto predecibles y evitables; y los efectos adversos tipo "B" (de *bizarre*, raro), y que representan una respuesta nueva- no directamente relacionados con la dosis (específicamente pueden producirse a bajas dosis, como las reacciones alérgicas), poco frecuentes y no predecibles, al no estar relacionadas con las propiedades farmacológicas conocidas.

Las reacciones adversas de tipo A son definidas como el resultado de los efectos farmacológicos cualitativamente normales, pero producidos en una manera cuantitativamente anormal (aumentada), tanto de la acción farmacológica primaria pero también de efectos colaterales (por ej., la acción anticolinérgica de los antidepresivos tricíclicos como causa de taquicardia, sequedad en la boca y visión borrosa).

Los efectos adversos tipo B son definidos como cualitativamente anormales, y aparentemente no relacionados con las características farmacológicas normales.

Esta clasificación presenta las ventajas de ser simple, de ser útil en el proceso de regulación de fármacos - porque los estudios pre-autorización pueden identificar sobre todo los efectos tipo A-, y de permitir predecir y reducir el riesgo de algunas reacciones a través de la monitorización de los valores plasmáticos del fármaco⁹.

Algunas reacciones adversas aparentemente de tipo B podrían ser reclasificadas con un mayor conocimiento de la farmacología de un determinado compuesto.

Tanto los efectos adversos tipo A como los de tipo B pueden tener tres causas: farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Cuadro 2

Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

(modificado de: Rawlins MD, Adverse Reaction to drugs. *BMJ*: 282, 974-976, 1981)

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacología	Cualitativamente normal, cuantitativamente aumentada	Cualitativamente anormal
Predecible	si	no
Dosis dependiente	si	no
Morbilidad	alta	baja
Mortalidad	baja	alta

Efectos tipo A

Causas farmacéuticas: diferencias en la formulación farmacéutica que produzcan alteraciones sustanciales en la cantidad de fármaco disponible en el sitio de acción.

Causas farmacocinéticas: alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo de primer paso o eliminación que produzcan un aumento de la concentración del fármaco activo en el sitio de acción.

Causas farmacodinámicas: sensibilidad alterada en los órganos blanco, tales como densidad y afinidad en los receptores.

Cuadro 3
Causas de reacciones adversas tipo A y tipo B
 (Rawlins, Adverse Reaction to drugs. *BMJ*: 282, 974-976, 1981)

Causas	Tipo A	Tipo B
Farmacéuticas	Diferencias en cantidad	Diferentes sustancias
Farmacocinéticas	Diferencias individuales en absorción, distribución y eliminación (biodisponibilidad)	Formación de nuevos metabolitos
Farmacodinámicas	Sensibilidad orgánica alterada, especialmente en número de receptores	Respuestas orgánicas alteradas, especialmente (pero no solamente) inmunes

Efectos tipo B

Causas farmacéuticas: sustancias presentes en la formulación, tales como productos de degradación del fármaco, aditivos, excipientes y colorantes pueden producir efectos tóxicos por sí mismos o pueden reaccionar con el fármaco, con la producción de derivados tóxicos.

Causas farmacocinéticas: Es posible que la toxicidad de algunos compuestos esté mediada por la formación de metabolitos poco comunes, o nuevos.

Causas farmacodinámicas: algunas anormalidades genéticas resultan en respuestas alteradas de los órganos blanco. Como ejemplos, hemólisis con fármacos oxidantes – como sulfonamidas- en personas con deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa en los glóbulos rojos o ciertas hemoglobinopatías; porfirias con agentes inductores de enzimas; hiperpirexia maligna con anestésicos inhalatorios.

Aunque muchas reacciones tipo B pueden tener un componente inmune, no todas las reacciones son del tipo B. Reacciones inmunológicas tipo A se dan cuando el agente es antigénico per se, por ej. polipéptidos y sueros con anticuerpos contra antígenos específicos.

II. 1. b. Clasificación ABC de Meyboom, Lindquist y Egberts (1997)⁴

En esta clasificación se caracterizan los efectos tipo A como “efectos del fármaco”, los efectos tipo B como “reacciones del paciente” y se los efectos tipo C como “efectos estadísticos”.

Efectos tipo A, efectos del fármaco: Los efectos adversos tipo A son efectos farmacológicos al igual que los efectos terapéuticos deseados, con la diferencia de que son indeseados. Son los más prevalentes, presentan relación directa dosis-respuesta, generalmente existe una relación temporal sugestiva de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinamia del compuesto.

Comparativamente son más fáciles de estudiar, a menudo son reproducibles experimentalmente, y los ensayos clínicos brindan información sobre estos efectos. Sin embargo, si el efecto adverso es inespecífico y tiene una alta frecuencia basal pueden ser más difíciles de identificar, por ejemplo, la tos por inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Los efectos del fármaco pueden causar lesión orgánica selectiva o específica (ototoxicidad y nefrotoxicidad por antibióticos aminoglucósidos, retinopatía por cloroquina), y pueden ser tardíos, como la disquinesia tardía producida por antipsicóticos. La carcinogenicidad es una forma especial de efecto tardío tipo A (carcinoma vaginal en descendientes por dietilestilbestrol, carcinoma del tracto urinario por fenacetina, linfoma maligno por inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina).

Se definen algunos factores de riesgo que pueden provocar la aparición de efectos adversos tipo A, como embarazo, lactancia, niñez, ancianidad. Las interacciones farmacológicas (y fármaco-alimento) a menudo se caracterizan como efectos tipo A.

Efectos tipo B, “reacciones del paciente” son formas de hipersensibilidad inmunológicas y no inmunológicas, que se presentan en una minoría de pacientes con una predisposición particular, con frecuencia no reconocida. Las reacciones inmunoalérgicas pueden tener una fisiopatología compleja y presentarse en una variedad de cuadros clínicos, desde erupciones inespecíficas a reacciones específicas como hepatitis colestática,

Cuadro 4

Efectos tipo A, B y C(adaptado de: Meyboom R, Lindquist M., Egberts A.C.G. An ABC of Drug-Related Problems, *Drug Safety*, 1997)

Tipo A efectos del fármaco	Tipo B efectos del paciente	Tipo C efectos "estadísticos"
Efectos farmacológicos	Reacciones inmunoalérgicas	Frecuencia aumentada de una enfermedad "espontánea"
Relación dosis-respuesta	Intolerancia metabólica	
Frecuentes	Idiosincrasia	Menos típicos como reacciones adversas
Lesión selectiva de un órgano	No existe una relación establecida con la dosis	A menudo largo periodo de latencia
Efectos tardíos	Causalidad incierta	Mecanismo desconocido
Interacciones	Mecanismo incierto	
Situaciones especiales predisponentes (fisiológicas o patológicas): Infancia, edad avanzada, embarazo, lactancia; Insuficiencia renal, hemodiálisis	Raros, inesperados Característicos, graves Baja frecuencia basal	
Relación temporal sugestiva	Relación temporal sugestiva	Sin relación temporal sugestiva
A menudo reproducibles experimentalmente	No reproducibles experimentalmente	Difícil de reproducir experimentalmente
Se pueden identificar en los ensayos clínicos	Identificados principalmente a través de los sistemas de notificación espontánea	Se identifican en: Estudios de cohortes Prescription Event Monitoring Grandes bases de datos Estudios de casos y controles

agranulocitosis o síndromes autoinmunes. Otros fármacos pueden producir directamente la liberación de mediadores de inflamación, en particular histamina, y desencadenar reacciones “pseudoalérgicas”.

Los efectos tipo B son difíciles de estudiar y de reproducir experimentalmente pero, debido a que son cuadros con una baja incidencia basal, y de que a menudo presentan una relación temporal característica son fácilmente identificables, y la notificación espontánea se ha revelado especialmente efectiva en la identificación y estudio de estos efectos.

Efectos tipo C, “efectos estadísticos”: se definen como enfermedades que ocurren con mayor frecuencia en pacientes que utilizan un determinado fármaco, en comparación con la (relativamente alta) frecuencia de la enfermedad en pacientes no expuestos al fármaco, son ejemplos de estos efectos una mortalidad cardiovascular aumentada o un aumento en la incidencia de cáncer.

La asociación es esencialmente una desproporción estadística, la posibilidad de que existan factores de confusión es uno de los problemas más evidentes.

En comparación con los efectos tipo B, los efectos estadísticos presentan mayor frecuencia basal y una relación temporal menos clara con la administración del fármaco.

El estudio de los efectos estadísticos en modelos experimentales es difícil, y, debido a que se necesita establecer una frecuencia de aparición, otros métodos farmacoepidemiológicos resultan más adecuados que los métodos de notificación espontánea.

II.1. c. Clasificación ABCDEF de Aronson y Edwards (2000)⁵

Como ciertas reacciones adversas no son fácilmente clasificables dentro del esquema de reacciones A y B (como ejemplo, la osteoporosis producida por corticosteroides no depende solamente de la dosis total sino también de la duración del tratamiento) y no todos los pacientes presentan reacciones asmáticas tras la administración de antagonistas beta, se agregaron otras categorías:

- Efectos tipo A: (*augmented*,) efectos farmacológicos exagerados o efectos tóxicos directos;

Cuadro 5
Clasificación ABCDEF de las reacciones adversas a medicamentos

Tipo de reacción	Nombre abreviado	Características	Ejemplos
A: Relacionada con la dosis	Aumentada	Común Relacionada con el efecto farmacológico del medicamento Predecible Baja mortalidad	Efectos tóxicos: toxicidad por digoxina, síndrome serotoninérgico por ISRS Efectos colaterales: efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos
B: No relacionada con la dosis	Bizarro (extraño, singular)	Rara No relacionada con el efecto farmacológico del medicamento No predecible Alta mortalidad	Reacciones inmunológicas: hipersensibilidad a la penicilina Reacciones idiosincrásicas: porfiria aguda, fiebre maligna, pseudoalergia (rash con ampicilina)
C: Relacionada con tiempo y con dosis	Crónica	Rara Relacionada con la dosis acumulada	Supresión del eje hipotálamo-hipofisario con corticoides
D: Relacionada con el tiempo	Demorada	Rara Generalmente relacionada con la dosis Tiene lugar aparentemente algún	Teratogénesis (adenocarcinoma vaginal con dietilestilbestrol) Peritonitis esclerosante por practolol

- Efectos tipo B (*bizarre, raros*) de causas inmunológicas y farmacogenéticas;
- Efectos tipo C (*continuous*), efectos por uso continuado, como discinesia por el uso prolongado por antipsicóticos o la farmacodependencia;
- Efectos tipo D (*delayed*), efectos retrasados, como carcinogénesis, mutagénesis, inmunotoxicidad, teratogénesis;
- Efectos tipo E (*ending of use*) , o efectos de retirada del medicamento, como los síndromes de abstinencia y los efectos de rebote al suspender la medicación
- Efectos tipo F (*failure*), efectos por fallo del tratamiento.

II.1. d. Clasificación DoTS de Aronson y Ferner (2003)¹⁸

En 2003, estos autores propusieron que la clasificación existente basada en la relación con la dosis era inadecuada, y que el patrón temporal de la reacción y la susceptibilidad del paciente también tienen que ser tenidas en cuenta para proporcionar un enfoque tridimensional que pueda ser útil tanto en el desarrollo de fármacos como en la atención del paciente.

Las clasificaciones basadas en la clasificación AB se definen solamente por las propiedades del fármaco – su farmacología conocida y si sus efectos son dosis-dependientes. Sin embargo deben tenerse en cuenta otros criterios que incluyan las propiedades de la reacción y de la persona que presenta la reacción (y no solamente las del fármaco). Como características de la reacción, su severidad y el patrón temporal de su presentación. Como características de la persona en la que se presentó la reacción adversa las particularidades genéticas, diferencias en patología u otras diferencias biológicas que le confieran mayor susceptibilidad. En base a estos conceptos, Aronson y Ferner proponen una clasificación en tres dimensiones que considere relación con la *dosis, tiempo, y susceptibilidad del paciente (DoTS)*.

Relación con la dosis: todas las respuestas farmacológicas (beneficiosas o nocivas) se pueden considerar dosis-dependientes, debido a que están sujetas a leyes químicas, lo que incluye la ley de la acción de la masa, que afecta también a las reacciones inmunológicas.

Cuadro 6

Clasificación DoTS de las reacciones adversas según la dosis*(adaptada de: Aronson JK, Ferner RE. Clarification of Terminology)*

Tipo de reacción	Ejemplos	Recomendaciones
Reacciones tóxicas: ocurren a concentraciones supratrapéuticas	Síncope por nitratos; Intoxicación digitalica	Reducir la dosis o retirar la terapia
Reacciones colaterales: Ocurren a concentraciones terapéuticas estándar		Generalmente inevitables, evaluar tolerancia, si no se toleran tratar el efecto adverso o evitar el fármaco
(I) A través del mismo efecto farmacológico que la acción terapéutica	Trastornos en la visión de los colores por sildenafil	
(II) A través de un efecto farmacológico diferente	Sequedad bucal por efecto anticolinérgico de un antidepresivo tricíclico	
Reacciones de hipersusceptibilidad: Ocurren incluso a dosis subterapéuticas en pacientes susceptibles	Alergia a la penicilina	Evitar

Ejemplos de que la respuesta alérgica varía con la cantidad de alérgenos son: la fiebre del heno desencadenada por el aumento de las concentraciones de polen en el aire, la respuesta inmunogénica a la vacuna de la hepatitis B, la desensibilización que se produce por la administración de dosis gradualmente aumentadas de antígenos (lo que se utiliza para realizar la desensibilización a ciertos fármacos, por ejemplo cefalosporinas); y las reacciones de hipersensibilidad cutánea tipo IV (el síndrome lúdico inducido por hidralazina, que puede ser inmunológico, también es dosis-dependiente). El uso de una dosis de prueba (por ejemplo al suero antitetánico) para establecer la probabilidad de una reacción de hipersensibilidad inmediata implica que también es dosis-dependiente, ya que la dosis de prueba se estima

lo suficientemente alta como para provocar la reacción pero lo bastante baja como para limitar su severidad.

La clasificación de reacciones adversas como dosis-dependientes o no dosis-dependientes, se refiere fundamentalmente a la dosis o la concentración a las cuales ocurre la reacción adversa, es decir en qué rango de concentraciones se produce (terapéuticas, subterapéuticas, o tóxicas) y si la frecuencia de la presentación de la reacción adversa aumenta con el aumento de la dosis. Los autores proponen que resulta más claro dividir las reacciones adversas en reacciones que ocurren a:

- dosis supraterapéuticas (efectos tóxicos)
- dosis terapéuticas (efectos colaterales) Efectos colaterales se definen aquí como los efectos que ocurren debidos a un efecto farmacológico diferente de la acción terapéutica y los efectos que tienen lugar a través del efecto farmacológico terapéutico pero en otro tejido.
- dosis subterapéuticas (reacciones de hipersensibilidad). Otro autor⁹⁹ ha señalado que los procedimientos de desensibilización, en los que se disminuye la dosis tras la reacción alérgica, indican que las reacciones alérgicas son claramente dosis-dependientes, lo que en realidad ocurre es que para producirse pueden bastar muy pequeñas cantidades del fármaco, que son dosis subterapéuticas y claramente sub-tóxicas.

Relación temporal: Muchos efectos farmacológicos dependen tanto de la concentración como de en qué momento está presente el fármaco en el sitio de acción.

Las reacciones *tiempo- no dependientes* tienen lugar en cualquier momento del tratamiento, independientemente de la duración de la administración. Dos ejemplos con efectos tóxicos de digoxina, tiempo-independientes:

a. debido a un cambio en la concentración del fármaco en el sitio de acción, por ejemplo, un empeoramiento de la función renal durante un tratamiento con digoxina va a producir un aumento de la concentración sérica del fármaco; o b. cuando la respuesta farmacológica se altera sin un cambio en la concentración del fármaco (por ej. toxicidad por digoxina cuando disminuye el potasio sérico).

Las reacciones *tiempo-dependientes* se dividen en:

- *Reacciones rápidas*: se producen cuando el fármaco es administrado de manera demasiado rápida (por ej., síndrome del hombre rojo con vancomicina).
- *Reacciones a la primera dosis*: tienen lugar cuando se administra la primera dosis de un tratamiento y no necesariamente en otra oportunidad. En los ejemplos se incluyen reacciones de hipersensibilidad tipo I *sin ningún antecedente* de administración previa, y la hipotensión a la primera dosis de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- *Reacciones tempranas*: se producen en las etapas tempranas del tratamiento y cesan por la administración continuada, por un mecanismo de tolerancia (por ej., jaqueca por nitratos)
- *Reacciones intermedias*: ocurren tras un cierto periodo tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, si no tienen lugar en esa etapa, existe una baja probabilidad de que se presenten más tarde. Se presentarían en personas con una susceptibilidad especial. Como ejemplos la trombocitopenia debida a quinina (hipersensibilidad tipo II), nefritis intersticial con penicilinas (hipersensibilidad tipo III), hipersensibilidad cutánea a antihistamínicos (tipo IV), erupción pseudo-alérgica por ampicilina/amoxicilina, y, entre las reacciones no alérgicas, la neutropenia por carbimazol y el tromboembolismo venoso por antipsicóticos.
- *Reacciones tardías*: el riesgo de estas reacciones aumenta con la exposición continuada o repetida, pero son raras al comienzo del tratamiento. Como ejemplo, la disquinesia tardía con los antagonistas de los receptores de dopamina y los efectos adversos de los corticosteroides. Las reacciones por retiradas son reacciones tardías que se presentan cuando se retira el fármaco o se reduce la dosis tras un tratamiento prolongado, y como ejemplos se incluyen las reacciones por retiradas de opiáceos y benzodiazepinas, la hipertensión tras la retirada de clonidina o metildopa y el infarto agudo de miocardio tras la retirada de bloqueadores beta.
- *Reacciones demoradas*: tienen lugar algún tiempo tras la exposición al fármaco, por ej. la carcinogénesis (adenocarcinoma vaginal que fueron expuestas *in utero* al dietilestilbestrol) y

Cuadro 7

Origen de la susceptibilidad alterada a reacciones adversas a medicamentos

(extraído de: Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5.)

Origen de la Susceptibilidad	Ejemplos	Recomendaciones
Genéticas	Porfiria	Realizar screening para detectar particularidades, evitar los fármacos específicos
	Sensibilidad a la succinilcolina	
	Hipertermia maligna	
	Polimorfismos de las isoenzimas CYP	
Edad	Neonatos (cloranfenicol, síndrome de niño gris)	Ajustar la dosis de acuerdo a la edad
	Ancianos (hipnóticos)	
Sexo	Intoxicación alcohólica	Utilizar diferentes dosis para hombres y para mujeres.
	Mefloquina, efectos neuropsiquiátricos	
	Antagonistas de enzima convertidora de angiotensina, tos	
	Síndrome lúpico con hidralacina	
Fisiología alterada	Fenitoína en embarazo	Cambiar la dosis o evitar el fármaco
Factores exógenos	Interacciones farmacológicas	Cambiar la dosis o evitar la co-administración
	Interacciones alimento-fármaco (por e.j. jugo de pomelo como inhibidor del CYP3A4)	
Enfermedad	Insuficiencia renal (por e.j. litio)	Realizar screening para detectar particularidades, evitar los fármacos específicos, utilizar dosis reducidas
	Cirrosis hepática (por e.j. morfina)	

teratogénesis (por ejemplo la focomelia provocada por talidomida).

Susceptibilidad: Se refiere al riesgo de que una reacción adversa se presente varía entre los diferentes individuos de una población expuesta, entre los que puede existir o no la característica de ser susceptible, o bien la susceptibilidad puede presentar una distribución continua, por ejemplo, mayor susceptibilidad a peor función renal. La susceptibilidad puede estar relacionada con la edad, el sexo, variaciones fisiológicas, factores exógenos, y enfermedades, y un individuo puede presentar más de un factor de susceptibilidad (Cuadro 7)

II.1.e. Clasificación ~~de~~ de Pichler (2006)²⁰

En la década de 1970, el trabajo precursor de Kohler y Milstein proporcionó los medios para producir anticuerpos monoclonales (AcMs) derivados de un único clon de células que se ligan a un único determinante antigénico con especificidad predeterminada. A partir de la década de 1980 se introdujeron en la terapéutica anticuerpos como nuevos moduladores inmunes biológicos, entre los que se encuentra proteínas como citoquinas, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. Los agentes biológicos se diferencian de la mayoría de los fármacos por su peso molecular elevado y su naturaleza proteica, no son metabolizados como la mayoría de los fármacos sino que son procesados como otras proteínas, y deben ser administrados de forma parenteral con la finalidad de evitar su digestión en el tracto gastrointestinal.

Las inmunoglobulinas constituyen un importante grupo de glicoproteínas estrechamente relacionadas, con un peso molecular de más de 150kDa. Todos los anticuerpos terapéuticos con autorización de comercialización pertenecen al grupo de las IgG, y, por su mayor especificidad y eficacia, se utilizan en diversas enfermedades inflamatorias y tumores, aunque su uso está muchas veces limitado por sus efectos adversos.

Se han diferenciado²¹ los efectos adversos relacionados con la acción en el blanco terapéutico (por ej. mayor susceptibilidad a las infecciones debido a efectos inmunosupresores) de los efectos adversos relacionados con el agente biológico en sí (como por ej. las reacciones de hipersensibilidad).

Cuadro 8

Agentes biológicos y fármacos: diferencias de importancia en relación con efectos adversos(extraído de: WJ Pichler, *Allergy* 2006;61:912-920)

Agente biológico	Fármaco
Estructuralmente similar a las proteínas autólogas	Moléculas químicas sintéticas (xenobióticos)
Son digeridas y procesadas, pero no metabolizadas	Metabolizadas, se producen intermediarios reactivos con inmunogenicidad potencial (haptenos)
Necesitan administración parenteral	Administración oral o parenteral.
Los efectos mediados por inmunidad son inherentes a su actividad, pero las hipersensibilidades son raras y principalmente debidas a inmunoglobulinas (IgE, IgG)	Los efectos adversos mediados por inmunidad son raros e inesperados, difieren de la acción normal del fármaco y a menudo son mediados por linfocitos T.
	Interacciones farmacológicas, toxicidad orgánica.

Los agentes biológicos presentan rasgos que los distinguen de los fármacos químicos (Cuadro 8) y estas características son muy importantes para comprender y clasificar sus efectos adversos. La mayoría de los efectos adversos de los fármacos biológicos están relacionados con su actividad biológica y no se deben a una respuesta inmune contra ellos, como ocurre en los procesos de hipersensibilidad.

Pichler propuso una subclasificación basada en el mecanismo de acción y la estructura, y las denominó con letras del alfabeto griego para distinguirla de las clasificaciones de los fármacos químicos.

Efectos tipo α síndrome de citoquinas elevadas y de liberación de citoquinas

Los efectos adversos como fiebre, mialgia, jaqueca pueden estar relacionados con altos niveles sistémicos de citoquinas o con la liberación de citoquinas en altas dosis a la circulación: aunque algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la interleukina 5 (IL-5) tienen también actividad sistémica la mayoría de las citoquinas son producidas localmente y tienen una actividad local predominante. Pero si las citoquinas son administradas terapéuticamente, se da la situación inversa de una concentración sistémica elevada, lo que a veces causa efectos adversos severos.

Efectos tipo β (hipersensibilidad)

Están constituidos por alergias mediadas por IgG, IgE, y por reacciones mediadas por células T. Las reacciones alérgicas a los agentes biológicos están dirigidas contra la proteína, la frecuencia de tales reacciones depende del grado de humanización de la proteína administrada, que con frecuencia es un anticuerpo. La respuesta inmune alérgica puede estar dirigida tanto contra la parte variable como contra la parte constante del anticuerpo.

Las reacciones mediadas por Ig-E se presentan dentro de los 20 minutos de la administración y pueden causar reacciones locales en el sitio de inyección (que pueden confundirse con reacciones de irritación local) pero también pueden causar urticaria y anafilaxia severas.

Las reacciones agudas a la infusión (escalofríos, náuseas, disnea, jaqueca y fiebre) ocurren en el 3-5% de los pacientes tratados con anticuerpos quiméricos, en su mayoría no son mediadas por Ig-E, y pueden ser reducidas disminuyendo la velocidad de la infusión. Su fisiopatología podría estar relacionada con la activación de células o el sistema de complemento vía complejos inmunes, y se presentan con mayor frecuencia si hay anticuerpos detectables.

Las reacciones tardías se presentan más de 6 horas después de la aplicación y pueden ser subdivididas en reacciones mediadas por inmunoglobulinas y por células T.

La formación de anticuerpos contra el agente biológico puede resultar en la activación de la cascada del complemento a través de la formación de complejos inmunes así como por la activación de los

receptores Fc-IgG de los neutrófilos y puede causar enfermedades por complejos inmunes como la enfermedad del suero, vasculitis y nefritis. Algunos síntomas (mialgia, artralgia, fiebre, erupción, prurito facial y edema de labios, disfagia y urticaria) aparecen entre los 3 y los 12 días de la administración. Puede producirse trombocitopenia si los complejos inmunes formados se ligan con los receptores Fc-IgG de los trombocitos, los que son posteriormente removidos de la circulación por el sistema fagocitario de hígado y bazo. En las reacciones mediadas por inmunoglobulinas, los linfocitos T probablemente participen como reguladores de la respuesta inmune humoral, aunque se han encontrado infiltrados de linfocitos T en las reacciones a la inyección locales producidas por etanercept.

El desarrollo de anticuerpos IgG dirigido contra los agentes biológicos es la reacción más frecuente, pero estos anticuerpos no están necesariamente asociados con síntomas y el efecto adverso más frecuente es la inactivación del agente biológico.

Efectos tipo γ (síndromes de desequilibrio de citoquinas inmunes)

Un importante grupo de efectos adversos tienen características inmunológicas, pero no pueden ser explicadas por elevados niveles de citoquinas o por reacciones de hipersensibilidad típicas. Estas reacciones pueden ser subdivididas en:

- ***Función alterada: inmunodeficiencia***

Los agentes biológicos utilizados en enfermedades inflamatorias o en trasplantes pueden producir como consecuencia de su acción terapéutica cierto grado de inmunodeficiencia. De hecho, esta inmunodeficiencia podría ser clasificada como reacciones a predecibles. Sin embargo, las reacciones A/ α se deben principalmente a altas dosis, que pueden no producir inmunodeficiencia, y por eso la función alterada se clasifica entre los síndromes de desequilibrio (por ej., efalizumab)

- ***Puesta en evidencia de un desequilibrio inmune pre-existente***

El sistema inmune está en equilibrio a través de mecanismos reguladores centrales y periféricos y cuando se eliminan o se inyectan ciertas citoquinas que tienen función reguladora, se podría producir una ruptura de ese equilibrio, lo que podría

producir enfermedades autoinmunes (como lupus sistémico) o respuestas autoinflamatorias (como inflamaciones eosinófilas o neutrófilas sin autoanticuerpos, como psoriasis). O podría llevar a la aparición de otras reacciones inmunes que habitualmente son suprimidas, como trastornos alérgicos o atópicos.

- *Síndromes por desequilibrio de citoquinas: autoinmunidad y trastornos alérgicos o atópicos.*

La neutralización del factor de necrosis tumoral alfa produce con bastante frecuencia fenómenos autoinmunes, y raramente enfermedades autoinmunes, por ej. los anticuerpos antinucleares se encuentran en hasta el 11% de los pacientes tratados con etanercept y hasta el 68% de los pacientes tratados con infliximab, pero el desarrollo de lupus es raro (0,5%). También raras son las enfermedades desmielinizantes con anti TNF- α . El motivo por el cual se producen estas enfermedades autoinmunes no está aclarado.

Efectos tipo δ (Sensibilidad cruzada)

Otra causa para los efectos adversos puede ser que los anticuerpos producidos para ligarse con un antígeno expresado en las células tumorales pueda presentar una reacción cruzada con células normales en las que también está presente la estructura blanco, aunque en menor grado.

La reactividad cruzada puede deberse a que el mismo antígeno esté presente en células de otros tejidos o que el anticuerpo reaccione con una estructura similar. Por ejemplo, las reacciones acneiformes que produce cetuximab se debería a la reactividad cruzada con el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) presente en las células de la piel. Además, no puede descartarse que algunos anticuerpos reacciones sobre proteínas estructuralmente similares a su blanco, y que se produzcan de esta forma efectos adversos inesperados.

Efectos tipo ϵ (efectos adversos no inmunológicos)

Algunos agentes biológicos pueden desencadenar síntomas no directamente relacionados con el sistema inmune, los que a veces revelan funciones no conocidas de los agentes biológicos administrados. Como ejemplos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la insuficiencia cardíaca, donde se detectan altos niveles

de TNF- α , pero su neutralización lleva al agravamiento de la enfermedad. Otro ejemplo son los efectos adversos neuropsiquiátricos (estado confusional agudo, depresión) del interferón alfa (IFN- α), así como diversas retinopatías observadas durante los tratamientos con IFN- α .

II.1.f. Clasificación EIDOS de Aronson y Ferner (2010)²²

Los autores propusieron una clasificación que tenga en cuenta los mecanismos de producción de las reacciones adversas, considerando cinco elementos (EIDOS):

- Especie química **Extrínseca** que inicia el efecto.
- Especie química **Intrínseca** que es afectada
- Distribución de estas especies en el cuerpo
- El proceso resultante “**Outcome**”(fisiológico o patológico)
- La **Secuela**, que es el efecto adverso.

Esta clasificación se propone para ser combinada con la clasificación DoTS, propuesta previamente, con el objetivo de contribuir a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos de los fármacos y al desarrollo y regulación de fármacos. La clasificación EIDOS está referido a cómo se produce el efecto adverso, mientras que la clasificación DoTS se refiere a las características clínicas de la reacción adversa.

Especie extrínseca La identificación de la especie extrínseca causante del efecto adverso tiene consecuencias prácticas en la prevención de la reacción. La especie extrínseca puede ser:

La propia molécula farmacológica

- Un excipiente (ej. polioxil 35 aceite de castor, utilizado para obtener soluciones acuosas de fármacos liposolubles, como ciclosporina, puede causar reacciones anafilácticas inmediatas mediadas por IgE)
- Un contaminante, como un subproducto de la manufactura de L-triptofano, que produjo síndrome de eosinofilia-mialgia en ciertos pacientes. En 1989^{23,24} aumentó enormemente el número

Cuadro 9

Especies intrínsecas y su interacción con las especies extrínsecas

(adaptado de: Ferner RE, Aronson JK. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf.* 2010 Jan 1;33(1):15-23.)

Nivel de estructura	Clases	Ejemplos
(a) Molecular		
	Ácidos nucleicos	
	DNA	melfalán
	RNA	mitoxantrona
	Enzimas	
	reversible	edrofonio
	irreversible	malation
	Receptores	
	Efecto reversible	prazocin
	irreversible	fenoxibenzamina
	Canales iónicos/ transportadores	Antagonistas de los canales del calcio; digoxina y Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa
	Otras proteínas	
	Proteínas inmunológicas	Haptenos residuales de penicililol
	Proteínas tisulares	Paracetamol
b) Extracelular		
	Agua	Glucosa al 5%
	Hidrogeniones	Bicarbonato de Na.
	Otros iones	Ticarcilina sódica
c) Físico o fisicoquímico		
	Daño directo tisular	Vincristina intratecal
	Alteraciones fisicoquímicas de especies extrínsecas	Precipitación de sulindac

de casos publicados de pacientes que presentaban lesiones cutáneas del tipo de la esclerodermia, junto con mialgias y eosinofilia. La mayoría de estos casos, aunque no todos, se asociaron a la ingestión del L-triptófano que fabricaba una sola empresa japonesa. Se descubrió que los lotes de L-triptófano implicados en el síndrome de eosinofilia-mialgias (EMS) contenían mínimas cantidades de un contaminante, el cual se identificó como un dímero del L-triptófano que había aparecido en 1988 después de haberse introducido algunos cambios en el proceso de fabricación de este fármaco. No se sabe con claridad si este contaminante es el agente causal o si hay otra sustancia responsable. *Los productos con L-triptófano fueron retirados del mercado en 1990.*

- Un adulterante, como el arsénico en remedios a base de hierbas o el condroitín-sulfato hipersulfatado en heparina (Ver Capítulo III)
- Un producto de degradación (antes de la introducción del fármaco en el cuerpo) como los productos de degradación de la tetraciclina vencida que puede producir daño renal.
- Un derivado de uno de los anteriores, en especial un metabolito del fármaco administrado, por ej. la hepatotoxina hidracina, que es un metabolito de la isoniacida.

La especie intrínseca puede presentar diversas formas de interacción con la especie extrínseca:

Interacciones moleculares, lo que abarca la interacción de la especie extrínseca con:

- *ácidos nucleicos*,
- *enzimas* (interacción que puede reversible, como en el caso de la péptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en angotensina II también metaboliza la bradikina, lo que podría explicar la tos con los IECA; o irreversible, como la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria en las plaquetas por el ácido acetilsalicílico),
- *receptores* (como neurotransmisores, hormonas y receptores de citoquinas, y a través de un efecto directo o indirecto);
- *canales iónicos/ transportadores; otras proteínas.*

II. 2. Clasificación de las reacciones adversas según gravedad

Leve: no necesita tratamiento, no interfiere con la actividad habitual del paciente.

Moderada: requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente es preciso suspender el medicamento sospechoso de causar el evento adverso. Ej. dermatitis eritematosa que requiere antihistamínicos, estomatitis micótica que precisa antifúngicos tópicos, diarrea por antibióticos que debe ser tratada.

Grave: constituye una amenaza para la vida del paciente, requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción. Precisa también la administración de un tratamiento específico para tratar la reacción adversa.

- a. amenazan la vida o son mortales,
 - b. causan o prolongan la hospitalización,
 - c. causan incapacidad o discapacidad permanente; o
 - d. están relacionadas con abuso o dependencia.
- *Amenaza la vida del paciente* o podría haber peligro de muerte con el uso o el uso continuado del tratamiento. Ej. hemorragia gastrointestinal, mielosupresión.
 - *Provoca internación hospitalaria o prolonga la hospitalización.* Ej.: anafilaxia, colitis pseudomembranosa, hemorragia que produce o prolonga hospitalización, insuficiencia hepática o renal severas.
 - Produce *incapacidad persistente o permanente*, significativa, o daño estructural o funcional, afecta su actividad psíquica o su calidad de vida. Ej. ACV por fármacos que causan alteraciones en la coagulación, hipotensión brusca que causa IAM, toxicidad, neuropatía periférica, sordera provocada por aminoglucósido, retinopatía asociada al antipalúdico hidroxiquinoleína.
 - Produce *teratogenia*, anomalía congénita provocada por un tratamiento a la madre. Focomielia por talidomida, anomalía congénita asociada a isotrenitoína,
 - Se *requiere tratamiento* para prevenir un daño o

incapacidad permanente: Ej.: sobredosis de paracetamol que produce hepatotoxicidad y requiere tratamiento con acetilcisteína para prevenir daño hepático permanente.

Mortal: contribuye directamente a la muerte del paciente. Es necesario establecer la relación entre:

- El fármaco y el evento adverso;
- El evento adverso y la muerte.

Los efectos adversos graves y mortales deben ser comunicados siempre y lo más rápidamente posible a la autoridad reguladora.

II. 3. Clasificación de los efectos adversos según su frecuencia

La estimación de la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento sólo es posible cuando se conocen los dos términos: el numerador, que es el número de RAM observadas y el denominador, que es la cantidad de personas expuestas a ese tratamiento, por lo tanto no es posible realizar una estimación de frecuencia exacta de reacciones adversas a partir de los datos de la notificación voluntaria.

La estimación de la frecuencia de RAM solamente puede hacerse con exactitud solamente en un ensayo clínico o un estudio de cohortes, en los cuales se conoce con exactitud el denominador, es decir, el número de pacientes expuestos al fármaco. Sin embargo, en los estudios de cohortes (estudios basados en datos del *Prescription Event Monitoring*, o de registros), el numerador puede estar subestimado por infranotificación o por fallas en el registro.

En los ensayos clínicos, si los procedimientos de definición y de recolección de reacciones adversas son adecuados y se han cumplido en todos los casos, se puede estimar la frecuencia de eventos adversos con exactitud. Sin embargo, como ya se ha mencionado, los ensayos clínicos presentan limitaciones para detectar reacciones adversas de frecuencia rara, debido al número de pacientes necesarios para detectar una reacción adversa (para detectar una RAM de frecuencia 1:10.000, se necesita una muestra de 30.000 pacientes).

Para aproximar una estimación de frecuencia de casos proporcionados por notificaciones voluntarias (en los que el numerador nunca refleja el número de casos reales y está sujeto a diversos sesgos), el denominador se aproxima a partir de otros datos, como número de prescripciones, datos de consumo, etc.

Cuadro 10
Clasificación de los efectos adversos según su frecuencia (utilizado en ensayos clínicos)

Muy frecuente	> 10 %	> 1:10
Frecuente	1% - 10 %	1:10 a 1:100
Poco frecuente	0.1% - 1%	1:100 a 1:1000
Raro	0,01%-0,1%	1:1.000 a 1:10.000
Muy raro	0.001%- 0,01%	1:10.000 a 1:100.000

II. 4. Clasificación de los efectos adversos según la posibilidad de ser prevenidos o evitados

Existen dos principales aspectos en el concepto de prevenir una reacción adversa: si, en ausencia de error, en principio un efecto adverso es prevenible; y en caso de ser prevenible, si es efectivamente prevenible en ese caso concreto.

Cualquier intervención que reduzca la posibilidad de producir daño debe ser considerada como una contribución a la prevención.

Según sean prevenibles o no, los efectos adversos han sido clasificados por Hallas²⁶ como:

- **Definitivamente evitables:** cuando el efecto adverso se debe a un tratamiento farmacológico que no coincide con lo aceptado actualmente como buenas prácticas médica, o resulta manifiestamente infundado, teniendo en consideración las circunstancias conocidas.
- **Posiblemente evitables:** la reacción adversa pudo haber sido evitada por un esfuerzo superior a las exigencias obligatorias de la buena práctica médica, de acuerdo a los conocimientos actuales.
- **No evitables:** la reacción adversa no hubiera podido ser evitada por ningún medio razonable.

Como puede observarse, esta clasificación depende del marco teórico de los conocimientos actuales. También figura el concepto de “buenas prácticas médicas”, en buena medida dependiente de los sistemas de salud, y de la disponibilidad de medios para realizar pruebas diagnósticas y para disponer de medicamentos.

Una reacción alérgica a la penicilina, por ejemplo, puede considerarse “no evitable” para la primera reacción; pero la segunda exposición (y posible reacción) sí puede ser evitable en el caso en que sea posible realizar una buena anamnesis o contar con los antecedentes del paciente. Las tarjetas de identificación de alergia a fármacos son elementos útiles para evitar este tipo de reacciones adversas. Una tarjeta con el listado de todos los medicamentos que toma el paciente ayuda a evitar interacciones conocidas, si se introduce otro medicamento.

III. Mecanismos de producción de efectos adversos

Las clasificaciones de los mecanismos por los cuales se pueden producir efectos indeseados resultan útiles para la descripción y fundamentación teórica de algunas reacciones adversas, pero pueden no tener aplicación práctica, ya que es difícil encuadrar algunas reacciones adversas.

Entre las clasificaciones de reacciones adversas a medicamentos propuestas la más operativa a los fines de explicar los mecanismos de producción de efectos adversos es la de Rawlins y Thompson²⁷: tipo A (efectos del fármaco) y tipo B (efectos idiosincrásicos).

Como se ha dicho, las reacciones tipo A representan un aumento de los efectos farmacológicos conocidos, son dosis-dependientes y son reversibles tras la retirada del producto o la disminución de la dosis.

Las reacciones tipo B son raras, no pueden predecirse a partir de las acciones farmacológicas conocidas, no presentan una relación lineal dosis-respuesta y no pueden predecirse o reproducirse a partir de modelos animales. Las reacciones de tipo B están relacionadas principalmente con factores genéticos o inmunes.

Las reacciones de tipo C (continuos, efectos a largo plazo) resultan de cambios adaptativos²⁸, como el desarrollo de tolerancia o adicción; o toxicidad acumulativa, como la osteoporosis por corticoides que depende de la duración del tratamiento, o como el aumento de

incidencia de disquinesia tardía por neurolépticos a mayor duración del tratamiento²⁹, probablemente sobre una base genética³⁰.

Los efectos denominados de tipo D (tardíos) son efectos sobre vías fisiopatológicas esenciales que no presentan una manifestación inicial, sino que, de forma tardía, revelan el resultado de ese efecto adverso sobre un determinado proceso. Clásicamente es un efecto de tipo D el adenocarcinoma vaginal en mujeres expuestas *in utero* a dietilestilbestrol, o ciertos cánceres tras el tratamiento con agentes inmunosupresores o alquilantes. Sin embargo, la teratogenicidad producida por talidomida, es un efecto inmediato sobre la estructura embrional en desarrollo, y no sería propiamente un efecto retardado. Las enfermedades producidas por los virus lentos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob relacionada con extractos cadavéricos se consideran efectos tipo D.

En resumen, las reacciones de tipo B están más relacionadas con factores genéticos e inmunes; y las reacciones de tipo A y las reacciones C y D están más relacionadas con la acción farmacológica, ya sea directamente por su propia toxicidad o mediante un proceso metabólico o farmacocinético²⁸, que puede tener una base genética, y estar relacionado con la dosificación e interacciones²⁸.

III. 1. Mecanismos de las reacciones adversas tipo A

Las reacciones adversas farmacológicas (tipo A) son las más frecuentes, y pueden deberse ya sea a las características farmacológicas primarias o secundarias. Los factores que predisponen a estas reacciones adversas tipo A incluyen la dosis, la variación farmacéutica en la formulación del medicamento, anormalidades farmacocinéticas y farmacodinámicas, e interacciones farmacológicas o fármaco-alimento. La característica fundamental es que la concentración plasmática o tisular del fármaco supera el límite superior de la ventana terapéutica.

Existe otra forma de reacción adversa tipo A, con valores plasmáticos normales, debida a una sensibilidad aumentada de los receptores.

- a. por acción farmacológica primaria: aumento de los efectos conocidos. Por ej.: bradicardia por bloqueadores beta.
- b. por acción farmacológica secundaria: pueden producirse en otros órganos o sistemas, pero se deben a las características conocidas del fármaco. Por ej.: broncoespasmo por bloqueadores beta.

1. Efectos adversos por toxicidad

Los efectos tipo A tienen lugar cuando la concentración plasmática del fármaco sobrepasa el límite superior de la ventana terapéutica. O también cuando, a una misma concentración y dentro del rango terapéutico, existe una mayor sensibilidad de los receptores a la acción del fármaco. Por ejemplo, una hipoglucemia por glibenclamida, hemorragias con anticoagulantes, o una bradicardia producida por atenolol u otro beta bloqueante.

Por este motivo, los factores predisponentes a las reacciones adversas tipo A incluyen:

1.1 Toxicidad por dosis supraterapéutica: fuera de las sobredosis intencionales (que de acuerdo a ciertas definiciones amplias estarían comprendidas dentro de los efectos adversos a medicamentos), la toxicidad por dosis supraterapéutica corresponde a los errores de medicación (de prescripción, de dispensación o de administración, ya sea inadvertida o por error en el sistema de dosificación, por ejemplo el gotero o la jeringa graduada de una formulación oral líquida).

1.2 Toxicidad por sobredosis relativa: a dosis "normalmente utilizadas en el ser humano" las alteraciones farmacocinéticas (absorción, unión a proteínas plasmáticas, metabolismo, excreción) pueden provocar un aumento de concentración del fármaco y producir efectos adversos de tipo tóxico.

Esta sobredosis relativa puede ser producida por:

- a) estados patológicos;
- b) estados fisiológicos;
- c) interacciones farmacocinéticas.
- d) polimorfismos genéticos que afectan la farmacocinética

a. Estados patológicos:

- *Edemas:* en los edemas producidos por insuficiencia cardíaca, renal y en la ascitis de la insuficiencia hepática, al igual que en los edemas por hipoproteinemia, se produce una alteración en el volumen de distribución del fármaco,
- *Insuficiencia renal:* la disminución de la eliminación por vía renal aumenta las concentraciones de fármacos hidrosolubles

que no han sido inactivados o de metabolitos hidrosolubles (activos o inactivos) de fármacos liposolubles.

- *Insuficiencia cardíaca:* además del aumento del volumen de distribución ocasionado por los edemas, la congestión afecta a la capacidad de absorción del tracto digestivo (posible disminución de la absorción), la capacidad de metabolización hepática (hígado congestivo) y la capacidad de eliminación por vía renal (disminución del flujo renal).
- *Insuficiencia hepática:* el hígado es el principal órgano de metabolización. La transformación de sustancias que lleva a cabo el hígado es un mecanismo necesario para su eliminación, inactivación, o la transformación de los fármacos en metabolitos activos.
- Las *hepatopatías* pueden disminuir la biotransformación de fármacos en metabolitos inactivos (y aumentar así su concentración plasmática) o disminuir la biotransformación de profármacos en metabolitos activos (disminuyendo el efecto terapéutico).

La capacidad de metabolización del hígado depende no solamente de la cantidad e integridad del parénquima (es decir, de la extensión y severidad de la lesión hepática) sino de factores hemodinámicos, por lo que la insuficiencia cardíaca, la hipertensión portal, y la trombosis de las venas suprahepáticas afectan también la capacidad de metabolización hepáticas. Ciertos fármacos se eliminan por vía biliar (por ejemplo la rifampicina).

- *Hipoalbuminemia:* En caso de hipoalbuminemia (hepatopatías severas, síndrome nefrótico, desnutrición) y si la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas transportadoras es elevada (por encima del 90%), aumentará la proporción de la fracción libre del fármaco (no ligada a proteínas, y por lo tanto capaz de alcanzar la biofase). Al aumentar la fracción libre, también se distribuye mejor, y por lo tanto puede ser metabolizada y eliminada en mayor medida, pero si esto metabolización y eliminación no se cumplen de manera adecuada, aumentará la concentración del fármaco.

b. Estados fisiológicos:

- *Embarazo:* En el embarazo se produce un aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco, lo que produce una reducción de las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados, debido fundamentalmente a un incremento en el volumen de distribución y a una mayor y más rápida eliminación renal, derivada del aumento del flujo renal. Por esto, si es necesario prescribir un fármaco a una embarazada, además de cerciorarse de que no es teratogénico, hay que evaluar la administración de dosis más altas y de intervalos de administración más cortos.
- *Edad avanzada:* Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad avanzada tienen la potencialidad de aumentar el riesgo de reacciones adversas debidas a interacciones. Las reservas celulares, orgánicas y sistémicas disminuyen con la edad.

c. Polimorfismos genéticos

Los polimorfismos genéticos son uno de los factores de la variación en la respuesta a fármacos. Se dice que existe un polimorfismo genético cuando en un gen existe una variante de un alelo, el que se presenta en la población normal con al menos un 1% de frecuencia.

Los polimorfismos genéticos pueden afectar la farmacocinética o la farmacodinamia de los medicamentos, y en ambos casos pueden ser causa de factores tipo A (más allá de que existan variaciones genéticas relacionadas con efectos tipo B).

Los polimorfismos genéticos que producen reacciones adversas de tipo A pueden afectar los enzimas metabolizadoras de fase I, enzimas metabolizadoras de fase II, transportadores de fármacos (por ej. glicoproteína P), enzimas, receptores y canales iónicos.

Los polimorfismos genéticos que afectan las enzimas metabolizadoras pueden producir deficiencias en la metabolización de la sustancia administrada, con el resultado de una concentración plasmática más elevada, la que, dependiendo de las características de la ventana terapéutica, puede producir efectos adversos dosis-dependientes. Un ejemplo típico es la neutropenia con azatioprina en pacientes con deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa. Otro ejemplo es el anticoagulante warfarina, cuyo S-enantiómero, responsable de su

acción anticoagulante, es metabolizado por el CYP2C9. El acenocumarol también es metabolizado por CYP2C9.

El mayor riesgo de la anticoagulación con warfarina es el sangrado, con una incidencia de 8-26 pacientes año, relacionada directamente con el grado de anticoagulación. Existen dos variantes alélicas de la isoenzima CYP2C9 que disminuyen la metabolización de S-warfarina in vitro, y que clínicamente también han demostrado estar relacionadas con sangrados.

d. Interacciones farmacocinéticas

Farmacocinética se denomina al conjunto de procesos mediante los cuales el organismo absorbe, metaboliza y elimina el fármaco. Las interacciones farmacocinéticas comprenden los efectos de un medicamento sobre la absorción, distribución, metabolismo o excreción de otro medicamento. Otras sustancias (alimentos, hierbas medicinales, alcohol) también pueden interactuar con los medicamentos.

Las interacciones farmacocinéticas pueden producir cambios en la concentración sérica del fármaco y pueden alterar la respuesta clínica. Las interacciones farmacocinéticas medicamentosas más frecuentes son las metabólicas, que se realizan a través del citocromo P450 (fundamentalmente hepático); y los transportadores de fármacos como la glicoproteína P y los transportadores aniónicos orgánicos. Estas interacciones pueden producir aumento o disminución de las concentraciones de determinados fármacos o de sus metabolitos activos, con el resultado de un aumento o disminución de los efectos terapéuticos o de los efectos colaterales de un fármaco, dependiendo del caso.

La inhibición enzimática, cuando afecta la metabolización de un fármaco (no de un pro-fármaco) puede producir reacciones adversas de tipo A, especialmente cuando el fármaco tiene una reducida ventana terapéutica. La inducción enzimática generalmente produce una menor concentración del fármaco, y generalmente produce menor efecto terapéutico en lugar de toxicidad farmacológica, a menos que la reacción adversa sea producida por el metabolito del fármaco.

Otras interacciones farmacocinéticas son las que se producen a nivel

Cuadro 11

Factores que predisponen a reacciones adversas de medicamentos de tipo farmacológico(adaptado de: Pirmohamed M, Breckenridge A, Kitteringham N, Park BK, Adverse Drug reactions, *BMJ* 1998 316, 1295-99)

Factor	Ejemplo	Toxicidad	Mecanismo
Farmacéutico	Indometacina de liberación prolongada	Hemorragia gastrointestinal	liberación de grandes cantidades del fármaco activo en el tracto gastrointestinal
Farmacocinético*	Digoxina	Toxicidad por digoxina (náuseas, arritmias, etc.)	Disminución de la eliminación en insuficiencia renal
Farmacocinético de base genética	Nortriptilina	Confusión	Metabolismo disminuido en metabolizadores lentos (CYP2D6)
Farmacodinámico	Indometacina	Insuficiencia ventricular izquierda	Retención de agua y sodio
Interacciones farmacológicas	Terfenadina/eritromicina	Prolongación del interval Q-T y torsades de pointes	Inhibición del metabolismo de terfenadina por eritromicina

* Puede afectar absorción, distribución, metabolismo o excreción.

de la absorción en el sistema digestivo, y pueden producir fundamentalmente una disminución en la velocidad la absorción del fármaco, lo que puede tener importancia clínica en el caso de una medicación analgésica o antibiótica, por ejemplo.

Los pacientes con politerapia tienen mayor probabilidad de presentar reacciones adversas de tipo A y esta probabilidad aumenta con el número de fármacos prescritos.

Como ejemplos de inhibición enzimática, ketoconazol y eritromicina, inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, producen una

disminución de la metabolización de terfenadina a su metabolito activo fexofenadina. La terfenadina produce una prolongación del intervalo Q-T, que puede resultar en arritmias y muerte súbita. Lo mismo sucede con inhibidores del CYP3A4 y cisaprida, y entre los inhibidores del CYP3A4 se encuentran algunos alimentos, como el jugo de pomelo.

La glicoproteína P es responsable del transporte de digoxina, entre muchos otros fármacos. La inhibición de la glicoproteína P aumenta las concentraciones de digoxina, con la correspondiente toxicidad.

Toxicidad aumentada por interacción farmacodinámica

Farmacodinamia es el efecto del fármaco sobre el organismo. La interacción farmacodinámica tiene lugar cuando el efecto farmacológico del fármaco "objeto" es estimulado o inhibido por el fármaco "precipitante". La adición de diferentes medicamentos con el mismo objetivo terapéutico permite lograr o mejorar el efecto deseado, muchas veces utilizando menores dosis de cada fármaco con el fin de reducir su toxicidad. Esta interacción farmacodinámica terapéutica se ha demostrado y es ampliamente utilizado con la asociación de varios fármacos en el tratamiento de la hipertensión (β -bloqueantes, diuréticos, vasodilatadores, Inhibidores de la ECA) de la tuberculosis (isoniacida, rifampicina, estreptomycin, etambutol, etc.) o con la interacción terapéutica con antidotos (por ejemplo, administración de antagonistas específicos para revertir el efecto anestésico de los opiáceos). Pero la interacción farmacodinámica también puede facilitar los efectos tóxicos propios de los fármacos utilizados (por ejemplo hipotensión, hipoglucemia, bradicardia, bloqueo A-V y otras arritmias cardiacas, y hemorragias).

III. 2. Mecanismos de las reacciones adversas tipo B

El término "idiosincrásico" (del griego *ἰδιοσυγκρασία*, temperamento particular) ³³, sugiere que el efecto adverso está más relacionado con el individuo que con el fármaco, y se utiliza de forma operativa para designar un grupo de reacciones de mecanismos no totalmente identificados.

Las reacciones por idiosincrasia son menos frecuentes que las reacciones de tipo A, pero pueden ser graves y también mortales. Pueden afectar a todo el organismo o a órganos o sistemas en

Cuadro 12

Factores que predisponen a reacciones adversas de medicamentos de tipo idiosincrásico

(adaptado de: Pirmohamed M, Breckenridge A, Kitteringham N, Park BK, Adverse Drug reactions, BMJ 1998 316, 1295-99)

- Variación en la formulación farmacéutica: síndrome de eosinofilia-mialgia con L-triptofano (reacción de hipersensibilidad); reacciones de hipersensibilidad con heparinas contaminadas con condroitin sulfato hipersulfatado.
- Anormalidades del receptor: hipertermia maligna con anestésicos generales
- Anormalidades del sistema biológico puestas en evidencia por el fármaco: hemólisis inducida por primaquina en pacientes con deficiencia en glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.
- Anormalidades en la metabolización del fármaco: neuropatía periférica inducida por isoniacida en pacientes con deficiencia de la enzima N-acetiltransferasa (metabolizadores lentos)
- Inmunológicas: anafilaxia inducida por fármacos (anafilaxia inducida por penicilina)
- Interacciones: aumento de la incidencia de hepatitis cuando isoniacida se prescribe con rifampicina.
- Multifactorial: hepatitis por halotano

particular. Ejemplos de reacciones generalizadas son anafilaxia por penicilinas o hipersensibilidad por temafloxacina; de reacciones cutáneas, la necrosis epidérmica tóxica a diferentes fármacos; de reacciones hepáticas, hepatitis, por ej. por halotano, de toxicidad hematológica la anemia aplásica, la agranulocitosis, por ej. por clozapina, o la hemólisis; en sistema nervioso central el síndrome de Guillain-Barré, por ej. por zimeldina; en riñones, la nefritis intersticial por penicilinas; en corazón, la cardiomiopatía producida por tacrolimus; en pulmones, la neumonitis por dapsona; también se consideran reacciones idiosincrásicas ciertos tipos de toxicidad reproductiva, como las anormalidades fetales por el diurético

etacrínato²⁷. La rubefacción por alcohol y clorpropamida, la anemia aplásica inducida por cloramfenicol, el glaucoma por glucocorticoides y la resistencia a la warfarina pueden ser explicados por factores genéticos²⁸.

Las características clínicas de las reacciones tipo B están relacionadas a menudo con una base genética, o con un mecanismo alérgico o de hipersensibilidad, que puede tener una base genética. Esta predisposición genética estaría influida en algunos casos por factores externos, como infecciones virales.

• *Relación de reacciones tipo B y procesos inmunes*

En base a criterios clínicos, muchas reacciones idiosincrásicas han sido relacionadas con procesos inmunes de diferente tipo. Las características clínicas de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos pueden ser muy heterogéneas (Capítulo VII). Cualquier medicamento puede causar una reacción de hipersensibilidad. Los antibióticos y los antiepilépticos son los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones de hipersensibilidad.

El mecanismo por el cual un fármaco produce una reacción adversa de naturaleza inmune está explicado por la hipótesis del hapteno. El fármaco, habitualmente moléculas pequeñas (menos de 1000 daltons, Da), se comportaría como un hapteno, capaz de desencadenar una respuesta inmune cuando se ha unido de forma covalente a un transportador de alto peso molecular (más de 50,000 Da), generalmente una proteína.

Muchas reacciones adversas tipo B se consideran mediadas por la formación de metabolitos reactivos a través del metabolismo de las enzimas del sistema P450 ("bioactivación").

En general, la metabolización es un proceso de detoxificación que convierte compuestos terapéuticamente activos en metabolitos inactivos, mediante la acción de las enzimas de fase I y/o de fase II. Pero en ciertas circunstancias, mediante la "bioactivación" se forman metabolitos tóxicos, que, en la mayoría de los casos, son inactivados mediante la "bioinactivación", antes de que puedan causar un daño tisular; y es posible también de que, en la mayoría de los fármacos, el nivel de metabolitos tóxicos no alcance una concentración necesaria para causar un daño objetivable.

La inadecuada detoxificación de estos metabolitos tóxicos sería el primer paso para el comienzo de la toxicidad idiosincrásica, lo que puede ocurrir cuando existe un desequilibrio entre los procesos de bioactivación y bioinactivación. Este desequilibrio podría ser resultado de una deficiencia enzimática genéticamente determinada o podría haber sido adquirida por factores ambientales tales como infecciones (en especial por virus), dietas, o fármacos concomitantes, y manifestarse clínicamente en diversas formas de toxicidad, como teratogenicidad, carcinogenicidad, necrosis celular e hipersensibilidad.

La cantidad de metabolitos reactivos puede tener importancia en la frecuencia de la reacción: por este motivo, cuando el fármaco se administra en cantidades tóxicas, o bien cuando se produce un aumento del metabolito por interacción farmacocinética; o bien cuando hay un fallo en la regulación bioactivación/bioinactivación, estas reacciones son más frecuentes.

• **Relación de reacciones tipo B e infecciones virales**

Las infecciones virales concomitantes aumentarían la predisposición a desarrollar reacciones adversas idiosincrásicas, particularmente de tipo inmune, aunque el mecanismo no está dilucidado. El papel de los virus en la presentación de las reacciones adversas tipo B está apoyado por:

- el aumento de la frecuencia de reacciones tipo inmune en los pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina (el 95% de estos pacientes presentan erupción cutánea);
- reacciones de hipersensibilidad a muchos fármacos, incluida la sulfazalacina, en pacientes con virus de herpes humano tipo 6; y
- la frecuencia aumentada de reacciones de hipersensibilidad en los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que presentan mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad con numerosos antibióticos, como cotrimoxazol, sulfadiazina, dapsona, clindamicina, primaquina y tioacetozona. Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *pneumocystis carinii* y el 30% de los pacientes con VIH tratados profilácticamente desarrollan erupciones cutáneas, mientras que en ausencia de infección, la incidencia de erupción es del 3%.

- **Reacciones de tipo B y farmacogenética**

Las reacciones de tipo B han sido clásicamente definidas como relacionadas con factores del paciente. Como se ha mencionado, los factores genéticos también pueden ser importantes como causa de reacciones de tipo A.

Las bases genéticas de las reacciones adversas son en muchos casos multifactoriales (dependientes de las interacciones entre las características genéticas y los factores ambientales) y multigénicas (no dependientes de un único gen sino de una combinación de genes). Se ha demostrado, por ejemplo, que ciertas reacciones por hipersensibilidad como las reacciones cutáneas por abacavir y las erupciones a la carbamazepina, están relacionadas con ciertas variaciones genéticas.

Ciertas deficiencias enzimáticas predisponen a reacciones adversas idiosincrásicas, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PD), enzima que mantiene el glutatión celular en su forma reducida, lo que previene el daño celular causado por agentes oxidativos.

La deficiencia de G6PD está ligada al sexo, y es más frecuente entre afro-americanos, mediterráneos y algunos filipinos. Produce hemólisis (anemia, reticulocitosis, postración, hemoglobinuria) y fiebre, con la exposición a diversos fármacos como sulfonamidas, sulfonas, aminoquinolonas, nitrofuranos, aspirina, fenacetina, cloramfenicol, PAS, probenecid, quinina y quinidina²⁸.

La metahemoglobinemia hereditaria se debe posiblemente a mutaciones genéticas que afectan la molécula de hemoglobina, producida por la deficiencia genética de la enzima metahemoglobina reductasa. Los agentes oxidantes, como los mencionados en el párrafo anterior, y que causan hemólisis por deficiencia de G6PD, pueden inducir metahemoglobinemia y cianosis en personas homocigotas para el gen.

Las porfirias, enfermedades causadas por alteraciones genéticas enzimáticas en el metabolismo de las porfirinas, pueden manifestarse como crisis agudas tras la exposición a determinados compuestos o sustancias, como barbitúricos, corticoides, anticonceptivos, etanol, sulfonamidas, griseofulvia, anestésicos y antidiabéticos orales, entre otros.

La hipertermia maligna, al igual que la parálisis periódica, es un trastorno relacionado con una alteración genética de carácter autosómico dominante que afecta el funcionamiento de los canales iónicos de los músculos esqueléticos³⁴. Cuando la hipertermia maligna se manifiesta tiene una mortalidad muy elevada (60-70%)³⁸. Los desencadenantes del cuadro son anestésicos inhalatorios, generalmente en combinación con suxametonio u otros. Habitualmente es producida por halotano, pero también desflurano, sevoflurano e isoflurano, que producen reacciones intraanestésicas, pero que también pueden presentarse varias horas después. Existe una relación con la dosis, pero la dosis umbral se desconoce³⁵.

La hepatotoxicidad por halotano y otros anestésicos inhalatorios también ha sido relacionada con factores genéticos, ligados a variaciones de enzimas metabolizadoras y a la formación de metabolitos químicamente reactivos que producen daño celular³⁶, al igual que para el paracetamol.

La parálisis periódica es una alteración genética autosómica dominante de los canales iónicos, que afecta a la membrana de los músculos esqueléticos y puede producir hiperpotasemia con la exposición a anestesia o cloruro de potasio, o hipopotasemia con la exposición a mineralocorticoides, insulina, adrenalina, etanol, etc.³⁸

Las hepatopatías y hepatitis inducidas por fármacos tienen bases genéticas. La acetilación lenta relacionada con la deficiencia de N-acetiltransferasa contribuye a la hepatitis por sulfonamidas. La deficiencia genética en glutatión sintetasa puede aumentar la susceptibilidad a sufrir lesión hepática por diversos fármacos, incluido el paracetamol. La incidencia de hepatotoxicidad por halotano y por otros anestésicos (enflurano, isoflurano y desflurano) estaría relacionada con deficiencias en el metabolismo de estos fármacos³⁷.

Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos son frecuentes, múltiples y de variadas manifestaciones.

En la presentación y gravedad de las reacciones adversas intervienen en distinto grado diversos factores, relacionados tanto con las propiedades del fármaco, las características genéticas o adquiridas del paciente y los factores ambientales.

Debido al amplio rango de fármacos disponibles, las manifestaciones de toxicidad pueden afectar cualquier órgano o sistema o ser generalizadas.

Los efectos adversos pueden tener una manifestación inmediata o tardía en el tiempo, y variar desde síndromes o enfermedades muy definidas, como el síndrome de Stevens-Johnson, a enfermedades de presentación frecuente, como enfermedades cardiovasculares.

El desarrollo de fármacos, que está actualmente basado en la identificación de moléculas que modulan la función de blancos específicos, aún no puede identificar completamente el efecto del fármaco sobre otras estructuras biológicas, del mismo u otro sistema, lo que puede tener como resultado efectos imprevistos e inesperados.

Las clasificaciones y los mecanismos de producción de los efectos adversos se proponen en un intento de mejorar el conocimiento de su fisiopatología y poder así prevenirlas.

La prevención de las reacciones adversas, que es el objetivo principal de la farmacovigilancia, depende por una parte del conocimiento existente sobre la naturaleza de la reacción adversa, su fisiopatología y los factores que favorecen su presentación; y por otra parte, de una búsqueda activa que, desde el ámbito clínico a la investigación científica, permita mejorar la identificación de las reacciones adversas y profundizar en el conocimiento de sus mecanismos.

Referencias:

1. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia.
2. OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Ginebra, 2004.
3. Edwards IR, Binell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1994 Feb;10(2):93-102.
4. Meyboom R, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety*. 2000. (6) 415-423
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management *The Lancet*, Volume 356, Issue 9237, Pages 1255 - 1259, 7 October 2000
6. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of Terminology in Drug Safety. *Drug Saf* 2005; 28(10):851-870
7. Aronson JK. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability in *Stephen's detection and evolution of adverse drug reactions*. Talbot J. y Aronson JK, Wiley-Blackwell, 6th edition 2012.
8. Aronson JK. Adverse drug reactions—no farewell to harms. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):131-5.
9. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Mar 21;282(6268):974-6.
10. MHRA. Health care professional reporting: adverse drug reactions <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reporting/safetyproblems/Reporting/suspectedadversedrugreactions/Healthcareprofessionalreporting/Adversedrugsactions/index.htm#1>
11. EMA, 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 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 Dec. 3rd 2010 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
12. Ferner RE, S.E. MCDOWELL, A.K. COTTER: Fatal Medication Errors and Adverse Drug Reactions - Coroners' Inquests and Other Sources, in *Pharmacovigilance 2nd edition* John Wiley & Sons, Ltd, 2002, editado por Mann RD y Andrews EB
13. Smith SW, Hauben M, Aronson JK. Paradoxical and bidirectional drug effects. *Drug Saf*. 2012 Mar 1;35(3):173-89.
14. Viguier M, Richetto P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jul;5(4):421-31.
15. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA; BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010 Jan;9(3):188-93.
16. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;67(6):593-604.
17. <http://www.nccmerp.org/about/MedErrors.html>
18. Aronson JK Ferner RE. Joining the DoTS :new approach to classifying adverse drug reactions, *BMJ* 2003 ;327 :1222-5.
19. Fichler WJ Drug Hypersensitivity Reactions-Classification and Relationship to T-Cell Activation, on Fichler WJ [ed] *Drug Hypersensitivity*. Basu, Karger, 2007, pag. 168-169
20. WJ Fichler, *Allergy* 2006;61:912-920
21. Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct;116(4):900-5

22. Aronson JK, Ferner RE. EIDOS, a Mechanistic Classification of Adverse Drug Effects. *Drug Saf* 2010; 33(1):15-23
23. Hill RH Jr, Caudill SP, Philan RM, Bailey SL, Flanders WD, Driskell WJ, Kamb ML, Needham LL, Sampson EJ. Contaminants in L-tryptophan associated with eosinophilia myalgia syndrome. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1993 Jul;25(1):134-42.
24. Harrison Principios de Medicina Interna 16ª edición
25. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Patzold M, Hagg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 Feb 1;35(2):105-26
26. Aronson JK, Ferner RE. Preventability of drug-related harms - part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2010 Nov 1;33(11):995-1002.
27. Pirmohamed M, Park BK. Mechanisms of Adverse Drug Reactions, in *Pharmacovigilancia, 2ª edición*, Mann R., 2007
28. Boyer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1997
29. Pirmohamed M, Breckenridge A, Kitteringham N, Park BK. Adverse Drug reactions. *BMJ* 1998 316, 1295-99)
30. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000 Jun;34(3):355-69
31. Duthel F, Beaune P, Tzourio C, Loriot MA, Elbaz A. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010 Jun;67(6):739-45
32. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br. J. clin. Pharmacol*. (1992). 34, 377-395.
33. DRAE, vigésima segunda edición, 2001, <http://buscon.rae.es/drae/SrvltConsulta?LEMA=idiosincrásico>
34. Jurkat-Rott, K, Lehmann-Horn F. State of the art in hereditary muscle channelopathies *Acta Myol*. 2010 October; 29(2): 343-350.
35. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):48-56
36. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI 2nd, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg*. 1997 Jan;84(1):173-8
37. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1997;2

Capítulo V

Evaluación de la causalidad en farmacovigilancia

*Luis Alessi, Raquel Herrera Comoglio
Marie Lindquist*

Evaluación de causalidad es el proceso de valorar la probabilidad de que un tratamiento en particular sea la causa de un evento adverso observado.

La evaluación de la causalidad de las notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas es un procedimiento de la mayor importancia en farmacovigilancia y en el marco de la investigación clínica.

Además de su importancia a nivel individual en los pacientes concretos que han experimentado la posible reacción adversa, la evaluación de causalidad tiene especial relevancia en la monitorización de los riesgos de los medicamentos, lo que repercute en la evaluación del riesgo/beneficio de los fármacos.

En farmacovigilancia la evaluación de causalidad presenta las dificultades derivadas de la falta de datos necesarios y del carácter retrospectivo del proceso.

Se han propuesto diversos algoritmos y categorías para unificar criterios de causalidad, y se continúa en la búsqueda de un método reproducible y que elimine el componente subjetivo en la evaluación de causalidad.

La evaluación de la causalidad de los casos individuales de sospechas de reacciones adversas proporciona las bases para decisiones clínicas, la detección de señales y en algunos casos para la toma de decisiones reguladoras.

I. Fundamentos de la evaluación de causalidad¹

Marie Lindquist

Causalidad es la relación entre un acontecimiento (la causa, A) y un segundo acontecimiento (el efecto, B), en la cual el segundo acontecimiento se considera la consecuencia del primero.

La relación *determinística* establece que "cuando la causa A ocurre, le sigue el efecto B."

Podemos estar seguros de que B está causado por A si B siempre es el efecto de A, y si B no puede estar provocado por ninguna otra causa más que A. En este caso existe una relación causal completa entre A y B.

Ejemplo si el uso de un determinado fármaco resulta en una determinada reacción adversa en todos los pacientes tratados, y si no existe ninguna otra causa posible para la reacción que el fármaco en cuestión.

Por el contrario, si A no siempre da como resultado B, no podemos decir que hay una relación causal completa entre A y B – por ejemplo, el tabaquismo puede causar cáncer de pulmón, pero no todos los fumadores enferman cáncer de pulmón.

Si B puede ser también el efecto de X, Y o Z, no podemos decir que la causa haya sido A, a menos que podamos eliminar todas las otras posibles causas con un 100% de certeza. Por otro lado, no podemos excluir la posibilidad de que B haya sido causado por A solamente porque existen otras posibles causas.

En la vida real es muy raro que se presente una situación en la que no existan causas alternativas posibles, o en la que en todos los casos A sea la causa de B. En estos casos solamente podemos establecer una probabilidad de que A haya causado B, con un grado de incertidumbre en torno a la estimación de probabilidad. La causación probabilística establece que A es causa de B si la ocurrencia de A aumenta la probabilidad de B. Utilizando la causación probabilística podemos decir que el tabaquismo causa cáncer de pulmón.

¹ Traducción de Raquel Herrera Comoglio

Los estudios observacionales (por ej. estudios de casos y controles, estudios de cohortes) pueden, como máximo, cuantificar la probabilidad de que un efecto B sea causado por A, mientras que, en teoría, un ensayo clínico aleatorizado (RCT) puede estar más cerca de probar la causalidad. Sin embargo, los RCTs no siempre tienen el poder suficiente para establecer una relación causal definida.

Primero, en los casos de reacciones adversas raras – y muchas reacciones adversas son raras – las muestras de los RCTs no tienen el suficiente tamaño para detectar (suficientes) casos para establecer la incidencia en la población expuesta. Para detectar un único caso de un evento con un 95% de certeza, la población del estudio tiene que ser 3 veces mayor que el tamaño de la frecuencia del evento. Por ejemplo, si una reacción adversa ocurre con una frecuencia de 1/10,000, se necesitará una población en estudio de 30,000 (regla de tres). Sin embargo, si en una población en estudio de 30,000 personas no se observa el evento del efecto B, esto significa solamente que B ocurre con una frecuencia menor de 1/10,000, que no es lo mismo que “no puede ocurrir” o que “no ocurrirá” en la población total.

Segundo, si la incidencia de base de B (no causada por A) está en el mismo orden de magnitud que la incidencia de B como efecto adverso – o mayor, lo que no es raro – es difícil demostrar un aumento estadísticamente significativo en el riesgo relativo (el riesgo en la población expuesta dividido por el riesgo en la población no expuesta), particularmente si el efecto es raro.

Por lo tanto, una conclusión negativa o no concluyente de un estudio epidemiológico no excluye que A sea la causa de B en un caso individual – necesitamos por lo tanto determinar la plausibilidad de A como causa, utilizando métodos no cuantitativos o semicuantitativos. También debemos evaluar si existen causas alternativas que sean más o menos plausibles que A.

Debemos también evaluar la validez de la observación – que A es A, y B es B. ¿Disponemos de la información correcta acerca del fármaco administrado, y se hizo el diagnóstico correcto? ¿Existen otras posibles causas o factores contribuyentes?

Los criterios de Austin Bradford Hill, propuestos en 1965 para la evaluación de la asociación causal epidemiológica, especialmente referida a la asociación de la enfermedad con las condiciones

ambientales laborales (*The Environment and Disease: Association or Causation*) han demostrado su utilidad en la evaluación de la causalidad farmacológica.

1.1 Criterios de Bradford Hill para la evaluación de la causalidad

"Aquí se presentan nueve diferentes puntos de vista desde los cuales debería estudiar una asociación antes de establecer la causalidad... Ninguno de estos nueve puntos de vista puede aportar una prueba irrefutable a favor o en contra de la hipótesis caso-efecto y ninguno puede ser exigido como sine qua non. Lo que podemos hacer, con mayor o menor fuerza, es ayudarnos a organizar nuestras mentes en la pregunta fundamental - ¿hay otra manera de explicar el conjunto de hechos que se nos presentan, hay otra respuesta igualmente, o más, probable que causa y efecto?"²

1.1. Fuerza de la asociación

- cuanto mayor es la asociación es más probable que sea causal: menos probable que se deba completamente a causas alternativas como sesgos y factores de confusión.
- pero las asociaciones de menor tamaño pueden ser causales, solamente que es más difícil excluir causas alternativas.

1.2. Consistencia

- la evaluación de causalidad mejora cuando diferentes investigadores utilizando diferentes metodologías en diferentes poblaciones obtienen resultados semejantes: es menos probable que se deba a errores o artefactos.
- pero la ausencia de consistencia no excluye la causación, si se puede obtener una explicación razonable para las diferentes opiniones.

1.3. Especificidad

- una causa debería producir un único efecto, y viceversa

²Bradford-Hill A., *The Environment and Disease: Association or Causation*

- sin embargo, muchas excepciones reconocidas que carecen de especificidad no se consideran un argumento en contra de la causalidad.

1.4. Temporalidad

- la causa debe preceder a la enfermedad;
- a pequeñas diferencias, se considera que los estudios de cohorte prospectivos proporcionan mayor evidencia de causalidad que los estudios de caso-control.

5. Gradiente biológico (por ejemplo, dosis-respuesta)

- Es más probable que la asociación sea causal si aumenta con el aumento de los niveles de exposición;
- pero puede existir un "efecto umbral", puede existir una relación curvilínea, puede existir una incapacidad de asegurar con certeza el nivel de exposición.

6. Plausibilidad (por ej., credibilidad biológica)

- debería existir un modelo mecanístico biológico o social previo para explicar la asociación;
- pero podría estar más allá de nuestro conocimiento biológico en un determinado momento temporal; podría exigir una investigación multidisciplinaria.

7. Coherencia (por ej., consonancia con el conocimiento existente)

- está relacionada con la plausibilidad; la interpretación de causa-efecto no debería estar en conflicto con factores conocidos de la historia natural de la enfermedad (por ej. patrón temporal, histopatología, resultados de la experimentación en animales);
- pero la ausencia de una evidencia de esa naturaleza no supone la nulidad de la observación epidemiológica (por ej., las diferencias entre las especies).

8. Experimentos

- no son una guía; antes bien son un método para probar una hipótesis causal específica;
- si se pueden realizar, los estudios experimentales bien diseñados y bien conducidos proporcionan una sólida evidencia a favor o en contra de la causalidad – pero solamente para la pregunta específica, a menudo limitada, que se intenta probar;
- pero cuando no es posible realizarlos – porque no es factible o porque no es ético realizarlos, los estudios observacionales pueden proporcionar la mayor cantidad de datos para juzgar si una asociación es causal o no.

9. Analogía

- se recurre a analogías o casos similares entre la asociación observada y otras asociaciones;
- depende del conocimiento disponible en un determinado momento temporal.

II. Causalidad en Farmacovigilancia

La evaluación de causalidad es la evaluación de la probabilidad de que un fármaco en particular (o los efectos de varios fármacos) puedan ser la causa de un evento adverso.

La determinación de la causalidad de una reacción adversa se puede establecer a dos niveles²: a nivel de un caso o casos observados en un paciente particular, y a nivel de poblaciones, lo que afecta las decisiones que repercuten en la salud pública.

II.1 Causalidad de un caso clínico

En el contexto de la práctica clínica, y ante a un evento adverso sufrido por un paciente, el médico realiza de forma implícita un razonamiento tendiente a establecer la causalidad, ya que si se sospecha una reacción adversa a un fármaco se requiere una toma de decisiones tales como un ajuste de dosis, el retiro de la medicación y/o un tratamiento específico para la reacción adversa, y la notificación del evento adverso como sospecha –más o menos

fundamentada – de reacción adversa al centro de Farmacovigilancia. En este contexto, el evento adverso - enfermedad o cuadro clínico - puede ser el resultado de una o varias causas, entre las cuales el medicamento es un factor más dentro de las posibles etiologías y de los factores de riesgo que constituyen el entorno clínico del paciente.

El procedimiento de evaluación de causalidad es luego realizado por el Centro de Farmacovigilancia de forma sistemática, en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Los casos recibidos mediante los sistemas de notificaciones espontáneas pueden ser evaluados primero individualmente y luego interpretando un conjunto de datos.

En el contexto de la investigación clínica, el investigador de un ensayo clínico debe realizar este razonamiento de forma sistemática y pautada, y los resultados de su evaluación son luego remitidos a otras instancias evaluadoras.

En farmacovigilancia, el análisis de la causalidad a nivel individual de un efecto adverso notificado se llama *imputación*. La imputación es un procedimiento que se aplica de rutina a las notificaciones recibidas en los Centros Nacionales de Farmacovigilancia desde los años 80, y se han propuesto desde entonces varios sistemas para hacer lo más objetiva posible esta evaluación. La evaluación estandarizada de causalidad de RAM tiene el propósito de disminuir la ambigüedad en la interpretación de los datos y desempeña un papel clave en el intercambio de datos entre los centros de farmacovigilancia, en un intento de limitar las conclusiones erróneas.

La evaluación de la causalidad de los casos notificados es de utilidad para la detección de señales, para propósitos reguladores y para obtener una información válida para ser difundida entre los profesionales de salud.

I. 2. Causalidad epidemiológica

Se refiere al análisis estadístico de información proveniente de estudios epidemiológicos (análisis de bases de datos de notificación voluntaria, estudios de caso-control, estudios de cohorte, ensayos clínicos terapéuticos comparativos) en los que se trata de establecer si existe una diferencia estadísticamente significativa que contribuya a establecer una relación causal entre un evento adverso y un medicamento.

En la evaluación de causalidad epidemiológica, que se realiza tanto en la detección de señales como en su posterior verificación, el objetivo es encontrar señales indicativas de causalidad y descartar los que no están causados por un fármaco (o por una interacción o clase de interacciones) en particular. En la evaluación epidemiológica de la causalidad deben evaluarse especialmente las señales que afectan a una gran cantidad de personas, o bien que tienen efectos graves en un menor número de pacientes². La salud pública exige que los efectos adversos causados por un medicamento o medicamentos sean reconocidos e informados a los profesionales lo antes posible.

III. Evaluación de la causalidad en casos individuales

La evaluación de causalidad de casos individuales de posibles reacciones adversas es de fundamental importancia en dos situaciones:

- *En el marco de un ensayo clínico*, al notificar el evento adverso, el investigador tiene que decidir si está relacionado o no con el fármaco administrado, según las categorías de causalidad propuestas por CIOMS. Además, tiene que declarar las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas a la autoridad nacional (SUSAR, suspected unexpected serious adverse events) que tienen que cumplir dos condiciones básicas: ser graves e inesperadas. Como en teoría los ensayos clínicos deben recoger la totalidad de los eventos adversos, un aspecto central es la metodología de recolección y definición de los eventos adversos.
- *En farmacovigilancia*, la evaluación de la causalidad es un procedimiento central, ya que contribuye a la detección de señales, a la evaluación del perfil de riesgo/beneficio de los medicamentos y es esencial para el análisis de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos.

El proceso de evaluación de causalidad es un componente importante de la riesgo/beneficio de un fármaco, ya sea proveniente de ensayos clínicos, (y por lo tanto originado por los investigadores, promotores y comités de revisión de datos) o de los sistemas de farmacovigilancia, y por lo tanto tiene consecuencias reguladoras.

La imputación de un caso individual es un tema complejo, dado que un mismo cuadro clínico puede ser una manifestación patológica en sí

mismo o ser resultado de una reacción adversa, sumado al hecho de que los pacientes pueden estar bajo el tratamiento simultáneo de dos o más fármacos. En los casos de reacciones adversas a medicamentos, siempre existe en mayor o menor medida, un grado de incertidumbre: al realizar la imputación se trata de establecer qué probabilidad existe de que el evento adverso sea una reacción adversa a un medicamento.

Cuando se analizan notificaciones de sospechas de reacciones adversas, deben responderse básicamente dos preguntas:

a. Si el efecto adverso puede haber sido producido por ese medicamento en particular. Se debe analizar:

- si la reacción adversa está aceptada como relacionada con el fármaco (por ej. en la información del producto, prospectos, etc.);
- si la reacción adversa es farmacológicamente posible;
- si se trata de un síndrome o enfermedad de baja frecuencia espontánea y conocido por ser producido por medicamentos (como por ej. el síndrome de Stevens-Johnson)
- si existen publicaciones o informaciones que relacionan el efecto adverso con el fármaco, *siempre teniendo en cuenta que podemos estar ante una reacción no descrita*;
- si pueden haberse producido interacciones con otros fármacos administrados al paciente

b. Si este medicamento produjo esta reacción adversa en este paciente en particular. Esta respuesta depende principalmente de la objetividad, exactitud y validez de la documentación enviados por el notificador o que pueden obtenerse posteriormente:

- características del paciente y de su enfermedad o estado previos a la administración del medicamento;
- otros medicamentos administrados;
- hábitos tóxicos u otras exposiciones que puedan haber producido una alteración del metabolismo;
- antecedentes alérgicos o de exposición previa al fármaco o a otros de su grupo.

Para evaluar la probabilidad de que el efecto adverso esté relacionado con el medicamento ("imputación"), el Centro de Farmacovigilancia

valora la relación con la dosis, la relación temporal con la administración del fármaco, datos de laboratorio tales como marcadores específicos o concentración del fármaco en sangre o tejidos, la respuesta a la suspensión del medicamento (*dechallenge*) y a la re-exposición (*rechallenge*). Sin embargo, la confirmación de la causalidad entre el fármaco y la reacción adversa requieren siempre análisis o estudios experimentales posteriores, que muchas veces no son posibles.

Las notificaciones espontáneas abarcan gran cantidad de fármacos (en teoría, todos los disponibles) y una enorme variedad de situaciones clínicas. En el proceso de determinación de la causalidad de un efecto adverso los elementos cualitativos que apoyan la relación causal son:

Relación temporal: aunque parezca evidente, lo primero es determinar si el efecto adverso tuvo lugar después de la administración del fármaco. El periodo de latencia (tiempo transcurrido entre la administración y el efecto adverso) puede variar ampliamente según la reacción adversa, desde las inmediatas, como la anafilaxia, a las que tienen lugar varios años más tarde.

Si el efecto adverso tiene un prolongado periodo de latencia, esta relación temporal puede no ser tan evidente cuando el efecto no ha sido descrito. Como ejemplos, el síndrome óculomucocutáneo producido por practolol, con un periodo promedio de latencia de cuatro años, pero con casos notificados con hasta más de 11 años de latencia^{4,5}, y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob⁶ producido por los virus que contaminaban los extractos cadavéricos de gonadotropina humana.

Por el contrario, hay casos en los que la relación temporal es improbable o imposible, por ejemplo en el desarrollo de ciertos procesos patológicos, como cáncer o cirrosis hepática⁷, no existe una correlación temporal con un fármaco que ha sido administrado pocos días o pocas horas antes.

En relación con la administración, si bien en la inmensa mayoría de los casos el fármaco se ha administrado al paciente que presenta la posible reacción adversa, también es necesario tener en cuenta que en los neonatos o en los niños alimentados con leche materna, el fármaco puede haber sido administrado a la madre, como por ejemplo

el síndrome de retirada de neonatos de madres que han sido medicadas con antidepresivos⁸⁻¹⁰.

La transmisión vía transdérmica o transmucosa de fármacos administrados a otra persona es también posible sobre todo con los fármacos tópicos, habiéndose notificado casos de desarrollo sexual precoz y virilización en niños cuyos padres se administraban un andrógeno esteroide tópico¹¹, o ginecomastia en parejas masculinas de mujeres que empleaban estrógenos tópicos¹².

La **presencia de un patrón** o característica común en el efecto adverso facilitan establecer la relación de causalidad. Las reacciones cutáneas ampollares, típicas, como el síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica tienen causa farmacológica. Pero también otros cuadros, como el síndrome neuroléptico maligno.

Relación con la dosis: si a mayor dosis sigue un mayor efecto hay mayor probabilidad de establecer una causalidad farmacológica (efectos tipo A). Pero hay otros modelos de relación dosis-respuesta que deben tenerse en cuenta al valorar la aparición del efecto adverso a distintas dosis.

Reversibilidad o mejoría tras la supresión del fármaco sugiere causalidad farmacológica. Pero en ciertos procesos inducidos por fármacos, por ej. la lesión hepática, el cuadro puede empeorar independientemente de la retirada del medicamento. O bien, dependiendo de su naturaleza, un efecto adverso puede no revertir tras la suspensión del medicamento. Evidentemente, hay casos en los que no es posible evaluar la reversibilidad tras la supresión (muerte, efectos permanentes, como eventos cardiovasculares, teratogenia)

Plausibilidad biológica: posibles mecanismos farmacológicos o fisiopatológicos que pueden explicar la asociación. Un diagnóstico de una leucemia un día después del comienzo de la administración de un fármaco no es plausible biológicamente.

Hallazgos experimentales: aparición tras re-exposición, presencia de anticuerpos anti-fármaco, concentración del fármaco -plasmática o tisular - elevada, metabolitos anómalos.

Analogía: experiencia con otros fármacos del mismo grupo, o si se trata de una RA conocida por ser producida habitualmente por fármacos

IV. Métodos para la evaluación de causalidad

Una revisión sistemática³³ publicada en 2008 encontró 34 métodos de evaluación para reacciones adversas a medicamentos, los que pueden ser agrupados en tres amplias categorías: juicio de expertos /introspección global, algoritmos y métodos probabilísticas (método Bayesiano)

- El juicio de expertos/introspección es una evaluación individual, basada en conocimiento previo y la experiencia. Utiliza una metodología no estandarizada para llegar a una conclusión con respecto a la causalidad de un fármaco en el evento adverso.
- Escalas y algoritmos son conjuntos de preguntas específicas con su correspondiente puntuación, para calcular la probabilidad de la causalidad del fármaco. Su objetivo es reducir el componente subjetivo. Pueden ser simples cuestionarios o esquemas muy estructurados en los que se asigna una puntuación a cada pregunta, lo que por lo general facilita la clasificación, y le proporciona un fundamento. La validez del algoritmo depende en gran medida de la puntuación relativa asignada a cada pregunta.
Escalas y algoritmos resultan útiles no solamente por su simplicidad sino porque proporcionan una guía de preguntas que permiten disponer de una información más completa y evitar omisiones de datos.
- El método Bayesiano utiliza datos específicos en un caso para transformar la estimación de probabilidad previa a la exposición en una estimación de probabilidad posterior a la exposición al fármaco. La estimación previa se calcula a partir de información epidemiológica y la probabilidad posterior combina esta información con los datos probados en el caso individual para llegar a una estimación de relación causal.

Debido a problemas de reproducibilidad y validez, ningún método está universalmente aceptado. Cada método adopta diferentes categorías de causalidad y estas categorías son evaluadas utilizando diferentes criterios.

Entre los algoritmos o escalas utilizados para evaluar la relación causal entre la utilización de un medicamento y una reacción adversa en un determinado paciente, uno de los más aceptados es el de Naranjo, aunque no es el mejor método para ciertos casos (como hepatotoxicidad) en los que la aplicación de esta escala puede resultar

en una disminución de la puntuación para establecer probabilidad (especialmente si se trata de reacciones adversas no conocidas hasta el momento).

IV.1. Categorías de causalidad propuestas por la Organización Mundial de la Salud¹⁴

La Organización Mundial de la Salud, OMS, a través del Centro Colaborador de Uppsala, ha propuesto una clasificación basada en criterios de causalidad y calidad de la documentación

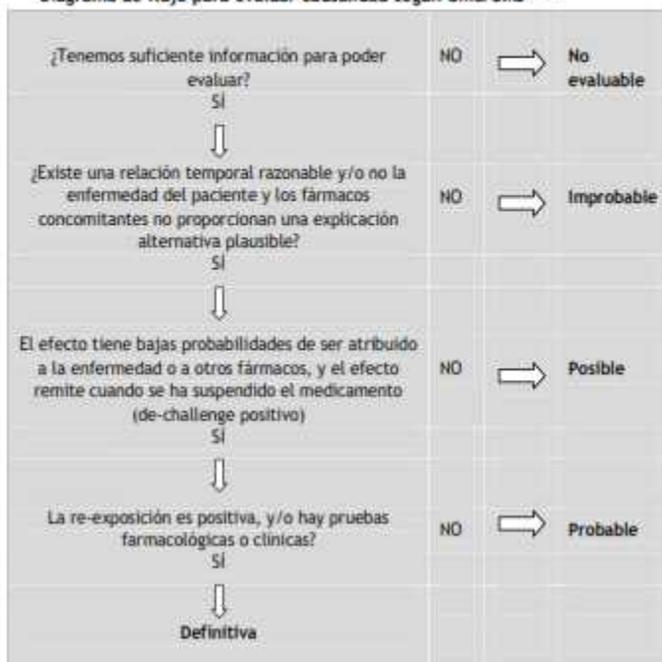
1. Definitiva (Certain): es “un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada; *dechallenge*) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (*rechallenge*) concluyente.”

2. Probable (Probable, Likely): es “un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar (*dechallenge*) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (*rechallenge*) para asignar esta definición.”

3. Posible (Possible): es “un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara”

4. Improbable (Unlikely): es “un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.”

Cuadro 1

Diagrama de flujo para evaluar causalidad según UMC/OMS^{15,16}

5. Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified): es “un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.”

6. No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable): es “una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.”

Este sistema fue propuesto por el Uppsala Monitoring Centre en colaboración con la Organización Mundial de la Salud y los centros nacionales de farmacovigilancia. No enfatiza sobre la información previamente publicada sobre el posible efecto adverso, y puede ser aplicado como un diagrama de flujo, en el que la probabilidad de que el efecto observado esté asociado con un fármaco aumenta a medida que se van evaluando más aspectos, según se muestra en la figura 1.

IV.2. Sistema ABO europeo

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia Europeo (*Pharmacovigilance Working Party*) ha propuesto las siguientes tres categorías de causalidad⁷:

- **Categoría A:** "notificaciones que incluyen buenas razones y suficiente documentación para asumir una relación causal, en el sentido de plausible, concebible, probable, pero no necesariamente altamente probable".
- **Categoría B:** "notificaciones que contienen suficiente información para aceptar la posibilidad de una relación causal, en el sentido de no ser imposible y no improbable, aunque la asociación es incierta o incluso dudosa, por ejemplo, porque faltan datos, la evidencia es insuficiente o existe la posibilidad de otra explicación".
- **Categoría O:** "notificaciones en las que no es posible evaluar la causalidad por una u otra razón, por ejemplo, por datos faltantes o contradictorios".

La característica de este sistema es que ubica a las posibles reacciones adversas en estas tres amplias categorías, sin exigir hallazgos, métodos o hechos confirmatorios.

IV.3. Escala de probabilidad de las RAM propuesta por Naranjo¹⁸

Esta escala está constituida por un cuestionario que analiza sistemáticamente diferentes factores de causalidad entre el/ los medicamentos /s y el efecto adverso observado.

Cada pregunta se puede responder afirmativa, negativamente, o no ser aplicable y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de una reacción adversa esté relacionada con un medicamento está

Cuadro 2
Escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)
Naranjo y col., 1981

Pregunta	Si	No	N/S	Puntaje
1 ¿Existen notificaciones previas concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2 ¿El evento adverso tuvo lugar después que se administró el medicamento?	+2	-1	0	
3 Ocurrió mejoría de RAM cuando se suspendió o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4 Reapareció la RAM cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	0	
5 Existen causas alternativas que pudieran causar esta RAM?	-1	+2	0	
6 Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7 Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8 Ocurrió variación en la gravedad de la RAM cuando se varió la dosis?	+1	0	0	
9 Ha experimentado el paciente RAM similar en exposiciones previas al medicamento o similares?	+1	0	0	
10 Se ha confirmado la RAM mediante evidencia objetiva?	+1	0	0	
TOTAL				

determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -4 (no relacionado) y +13 (definitivamente relacionado).

La reacción es; segura cuando el puntaje es igual o mayor a 9; probable si está entre 5 y 8; posible si está entre 1 y 4; e improbable cuando es 0.

Es un método ampliamente utilizado debido a que es sencillo, está validado, y no insume mucho tiempo. Es útil en general para todos los tipos de reacciones adversas a medicamentos, pero su reproducibilidad es ampliamente variable, y no es especialmente útil en los casos de lesiones órgano-específicas, como hepatotoxicidad y lesiones cutáneas graves, para las cuales se han propuesto algoritmos específicos.

IV. 4. Evaluación de causalidad en hepatotoxicidad^{19,20}

Por tratarse de efectos adversos raros y de naturaleza idiosincrásica, la hepatotoxicidad inducida por fármacos es un diagnóstico difícil para el clínico, lo que dificulta la notificación de este efecto.

En la práctica clínica, el diagnóstico temprano de hepatotoxicidad inducida por fármacos permite suspender la administración del fármaco sospechado. En la identificación del fármaco posiblemente relacionado (que debe ser retirado) los principales problemas lo constituyen las omisiones involuntarias por parte del paciente, o un paciente no consciente, y determinar en qué momento comenzó el proceso de hepatotoxicidad, para poder descartar como sospechados los fármacos que pueden haberse prescrito para los primeros síntomas (y por lo tanto la exposición no precedió al cuadro clínico).

La variedad de presentaciones y el amplio rango de severidad de la hepatotoxicidad inducida por fármacos, que puede simular otras enfermedades hepáticas agudas o crónicas, y va desde las elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas a la insuficiencia hepática. El cuadro clínico más frecuente es el que simula una hepatitis viral aguda (ictericia, anorexia, fatiga, náuseas y dolor abdominal), pero existen muchas otras formas de presentación, como hepatitis crónica, cirrosis, síndrome de obstrucción de sinusoides o neoplasmas.

Con la excepción del antecedente de sobredosis de fármacos hepatóxicos, como el paracetamol, cuya concentración puede medirse en sangre, no existe un "gold standard" para el diagnóstico de hepatotoxicidad inducida por fármacos, por lo que sigue siendo primariamente un diagnóstico de exclusión.

Para la evaluación de causalidad de hepatotoxicidad inducida por fármacos se han propuesto diversos algoritmos, el más conocido es el *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM), que es

Cuadro 3
Crterios clnicos para evaluar hepatotoxicidad

I. La exposicin al frmaco debe preceder el cuadro de hepatotoxicidad.

El periodo de latencia entre el comienzo de administracin del frmaco y la lesin hepática es muy variable.

II. Se deben descartar causas alternativas (virales, autoinmunes, txicas, hemodinmicas) antes de realizar el diagnstico de DILI.

III. La lesin hepática puede mejorar(o no) tras la retirada del frmaco causante.

La lesin hepática puede empeorar en los primeros das o semanas. En los casos severos, la disminucin de los niveles enzimticos puede indicar mal pronstico, especialmente cuando se acompaa de empeoramiento de la funcin hepática.

IV. La lesin hepática inducida por frmacos (especialmente la de naturaleza inmunolgica) puede presentarse de forma ms rpida y severa si el paciente es re-expuesto al frmaco causante.

Sin embargo, si se ha desarrollado un mecanismo adaptativo, la lesin hepática puede no recurrir o no ser ms grave.

utilizado por muchos hepatlogos expertos, investigadores y autoridades reguladoras, pero que no es fcil de aplicar para los clnicos no familiarizados. Este mtodo fue el resultado del trabajo de expertos convocados por el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), y publicado en 1993. En 1997, María y Victorino publicaron un mtodo simplificado, basado en RUCAM pero menos complejo. Ms recientemente se ha propuesto la escala *Digestive Disease Week-Japan* (DDW-J), que proporciona un mejor diagnstico de lesin hepática inducida por frmacos.

IV. 5. Evaluacin de causalidad en lesiones cutneas graves

Las lesiones cutneas graves como el sndrome de Steven-Johnson y la necrolisis epidérmica txica, que se distinguen principalmente por el porcentaje de la piel afectado, presentan alta mortalidad. La

identificación del fármaco causante de la reacción tiene entonces una importancia crucial en la continuidad y evolución del cuadro clínico. Por otra parte, a nivel de evaluación del riesgo/beneficio de los fármacos causantes de estas reacciones, se necesita un correcto diagnóstico, evaluación de causalidad, identificación del fármaco relacionado y notificación a los centros de farmacovigilancia.

El algoritmo ALDEN²¹ (*ALgorithm for Drug causality for Epidermal Necrolysis*) fue creado por un grupo de expertos que participaron en la evaluación de centenares de casos. Es un algoritmo que asigna diferentes grados de probabilidad (altamente improbable, improbable, posible, improbable y muy probable) a los distintos puntajes finales, que van entre -12 a + 10.

Una de sus principales características es que, en la evaluación de la probabilidad de que se encuentre el fármaco en los tejidos y/o en la sangre del paciente al momento de iniciarse la reacción, en lugar de tomar como parámetro la determinación de concentraciones de la sustancia, se toma como base la vida media de eliminación conocida del fármaco, teniendo en cuenta las condiciones del paciente, como la insuficiencia renal.

Otra característica es que tiene en cuenta una exposición anterior sin reacción, a la que llama *pre-challenge* negativo.

También tiene en cuenta la "notoriedad" del fármaco, es decir en qué medida ha sido previamente relacionado con epidermólisis.

La relación temporal entre el comienzo de la administración del fármaco sospechoso al inicio de la reacción tiene el puntaje más alto (+3) si se produce entre los 5 y 28 días, y es "compatible" (+2) si se produce entre los 29 y 56 días.

Aunque laborioso y complejo, este algoritmo específico para reacciones cutáneas graves ha mostrado buenos resultados en la evaluación de estas reacciones.

Referencias:

1. Mayboom RH, Heikstar YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997 Dec;17(6):374-89.
2. Evans S. Statistical Methods of Signal Detection, in *Pharmacovigilance 2nd edition*, Mann R.
3. Aronson J. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability in Stehman's Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions, principles and practice. Aronson JK, Talbott J. 6^a edición, 2012.
4. Mann RD. An instructive example of a long-latency adverse drug reaction—sclerosing peritonitis due to prochlorol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Nov;16(11):1211-6. (Resumen en PubMed)
5. Mann RD. A ranked presentation of the MHRA/CSM (Medicines & Health Care Regulatory Agency/Committee on Safety of Medicines) Drug Analysis Print (DAP) data on prochlorol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Oct;14(10):705-10. (Resumen en PubMed)
6. Diklit K, Kreitschmann-Andersmahr I, Basu A, Dick JP, Manoharan P, Shalut S, Brabant G. Human growth hormone-related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease—being aware of diagnostic features 25 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2684-5.
7. Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI) Arimone V, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, Hillaire-Buys D, Maglo C, Penforis C, Thiéophile H, Valnet-Rabier M-B. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* 2011 Nov;66(6):517-525.
8. Gentile S. Serotonin reuptake inhibitor-induced perinatal complications. *Paediatr Drugs.* 2007;9(2):97-106.
9. Nijhuis IJ, Kok-Van Rooij GW, Bosschaart AN. Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Jan;84(1):F77.
10. Ter Horst PG, Jansman FG, van Lingen RA, Smit JP, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal. *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Apr;63(4):267-79. (Resumen en PubMed)
11. de Ronde W. Hyperandrogenism after transfer of topical testosterone gel: case report and review of published and unpublished studies. *Hum Reprod.* 2009 Feb;24(2):425-8.
12. Patel A, Rivkees SA. Prenatal virilization associated with paternal testosterone gel therapy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:867471.
13. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
14. Anónimo. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala Monitoring Centre, 2001.
15. Anónimo. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Uppsala Monitoring Centre. <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>
16. Moretti U. Causality assessment in individual cases. Presentation in Adverse Drug Reactions: Causality, International Society of Pharmacovigilance Training Course; Minsk, 2011 - <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/j/h2934e/15.html#h2934e.15>
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
18. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucona MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 21;13(3):329-40.

20. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM). Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011 Sep;55(3):683-91.
21. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Hausteil UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H, ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jul;88(1):60-E.

Capítulo VI

Detección de la Señal en Farmacovigilancia

Luis Alessò, Raquel Herrera Comoglio, Inés Bignone

La identificación de señales (nuevas reacciones adversas o cambios en la frecuencia o características de las reacciones adversas conocidas) es uno de los principales objetivos de la farmacovigilancia.

Las señales de problemas de seguridad o hipótesis provienen de diferentes fuentes, que abarcan notificaciones espontáneas, casos publicados, farmacología clínica y estudios farmacoepidemiológicos, lo que incluye ensayos clínicos, y también de modelos biológicos y estudios animales.

A pesar de sus inherentes limitaciones (voluntariedad de la notificación, infranotificación, datos incompletos, sesgos, etc.) los sistemas de notificación espontánea, que a su vez forman parte de sistemas internacionales más amplios, cumplen un importante papel en la identificación de señales.

En farmacovigilancia, la detección de la señal se puede realizar por métodos "cualitativos"- caso por caso, a partir de casos individuales – y por métodos "cuantitativos", que tienen especial relevancia en las grandes bases de datos. Las señales identificadas a partir de los sistemas de notificación espontánea deben ser posteriormente verificadas o refutadas por otros métodos farmacoepidemiológicos.

Los problemas de seguridad asociados con medicamentos repercuten en la salud pública cuando afectan a un gran número de personas, o bien si sus consecuencias son muy graves. Las señales de problemas graves relacionados con fármacos nuevos, si son confirmadas, generan habitualmente una acción reguladora.

Los problemas de seguridad menos graves pueden tener un impacto no menos grave en la morbilidad de la población. Es función de los centros de farmacovigilancia difundirlas entre los profesionales, contribuyendo así a una mejor utilización de los medicamentos y a la prevención de efectos adversos.

Introducción

El principal objetivo de la farmacovigilancia es la detección de señales, es decir problemas de seguridad relacionados con el uso de los medicamentos, que sean desconocidos o nuevos en términos de su naturaleza clínica, severidad o frecuencia. Este objetivo implica la búsqueda activa de información que pueda ser posteriormente estudiada, seleccionada, reforzada y eventualmente verificada.

El perfil de seguridad de un fármaco se estudia desde las etapas más tempranas de la fase de investigación, y continúa investigándose durante su utilización en la comunidad, una vez aprobado el fármaco para una indicación o indicaciones determinadas. Como ya se ha mencionado, los datos de seguridad disponibles en la investigación pre-autorización (investigación pre-clínica y estudios clínicos de Fases I a III), están limitados por:

- las características de los estudios pre-clínicos: las pruebas en tejidos o en animales no son totalmente predictivas de la seguridad de los fármacos utilizados en seres humanos; y
- por las limitaciones de los ensayos clínicos de Fases I a III: limitado número de pacientes, duración limitada, indicación precisa y patologías en estudio claramente definidas, poblaciones seleccionadas y controladas.

Los estudios post-comercialización comprenden estudios de vigilancia y estudios epidemiológicos, cuyo objetivo es detectar, investigar, comprobar y cuantificar, según sea el caso, el perfil de seguridad de los medicamentos durante todo el ciclo de su utilización.

Las reacciones adversas a medicamentos que podrían constituir una señal pueden estar relacionadas con:

- los problemas de seguridad desconocidos de un nuevo fármaco; o
- con nuevas características (interacciones, grupos de riesgo) o aumento en la frecuencia de efectos adversos conocidos (errores sistemáticos de utilización, dosis, desvíos de calidad) de un fármaco ya en uso en una comunidad¹.

I. Señal: definiciones

En lenguaje cotidiano, señal² es un “indicio o muestra inmaterial de algo” o bien “aviso que se comunica o se da, de cualquier modo que sea, para concurrir a un lugar determinado o para ejecutar otra cosa”; señal es también una información codificada, por ejemplo, las señales de tránsito. En farmacovigilancia, *señal* se toma en su acepción de ser un indicio de algo. Una señal es esencialmente una hipótesis de un problema de seguridad o de un potencial beneficio de un fármaco, que está apoyada por datos y argumentos a favor y en contra³.

El concepto de señal comporta un elemento subjetivo de sospecha, sustentado por los datos aportados por diferentes fuentes, y que está relacionado con la evaluación de causalidad.

Una señal no significa que se ha establecido una relación entre el fármaco y el evento, sino que es un elemento que nos está indicando que es necesario investigar con mayor profundidad la asociación observada⁴.

Entre los elementos que se deben considerar para la evaluación de la hipótesis está el número de casos, los datos estadísticos, y los conocimientos que pueden aportar la medicina clínica (evolución natural, complicaciones), la farmacología (farmacocinética, farmacodinamia, efectos de fármacos del mismo grupo) y la epidemiología, y también la información que tengan valor probatorio o experimental, como pruebas de laboratorio y reproducción del evento tras la re-exposición al fármaco. Por su potencial importancia en la salud pública, la relación causal con el medicamento o medicamentos debe ser cuidadosamente evaluada.

Señal, según la definición del Uppsala Monitoring Centre⁵, es la “información notificada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación previamente desconocida o documentada incompletamente”. Habitualmente se necesita más de una sola notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información”.

Esta definición se propuso fundamentalmente en base a la información proveniente de la notificación voluntaria de casos individuales en los sistemas de vigilancia. Debido a que continuamente se produce una gran cantidad de información

proveniente de otras fuentes que recopilan datos de forma activa, tales como registros médicos electrónicos, bases de datos administrativas de pacientes, ensayos clínicos⁷, etc., se han adecuado la definición y métodos de la detección de señales con el objetivo de reflejar, incorporar e interpretar de manera eficiente y rápida esta información.

Otras definiciones más recientes incorporan⁶:

- el concepto de que la señal no solamente se refiere a posibles problemas de seguridad del fármaco, sino también a posibles beneficios;
- la multiplicidad de fuentes, (no solamente vigilancia pasiva sino otras observaciones y estudios experimentales)

De esta manera, se ha definido señal como *“Información que proviene de una o de múltiples fuentes (incluyendo observaciones y experimentos) y que sugiere una nueva asociación potencialmente causal, o bien un nuevo aspecto de una asociación conocida, entre una intervención y un evento y un conjunto de eventos relacionados, sean éstos adversos o beneficiosos, que pueden ser significativos a nivel clínico o regulador, y que se considera que justifica acciones para ser verificada o si es necesario, remediada”*^{2,6}.

En la definición de *Council for International Organizations of Medical Sciences*⁷ (CIOMS, OMS) señal es *“una información que surge de una o múltiples fuentes (incluyendo observaciones y experimentos) y que sugiere una nueva potencial asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida, entre una intervención y un evento o un conjunto de eventos relacionados, ya sea adversos como beneficiosos, y que son considerados lo suficientemente probables como para iniciar una acción verificadora”*.

En *Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiological Assessment*⁸, (FDA), se explica el término señal en los siguientes términos: *“Una señal de seguridad se refiere a que se ha advertido un aparente exceso de un evento adverso comparado con lo esperado. Las señales pueden provenir de los datos de post-comercialización y de otras fuentes, como datos preclínicos y eventos asociados con otros productos de la misma clase farmacológica. Es posible que un solo caso clínico bien documentado pueda ser*

considerado como una señal, en especial si la información describe una re-exposición positiva, o si el evento es extremadamente raro en ausencia de utilización de fármacos. Las señales generalmente indican la necesidad de realizar más investigaciones, lo que puede llevar o no a la conclusión de que el producto ha causado el evento. Una vez que se ha identificado una señal, debe ser evaluada posteriormente para determinar si representa un potencial riesgo para la seguridad, y si se debe realizar otra acción.

Toda definición de señal debería tener en cuenta los factores de confusión², para que la acumulación de notificaciones o de casos no sea automáticamente elevada a la categoría de señal de posible causalidad, lo que exige una investigación formal para solucionar el problema.

Estas definiciones se refieren a una señal en su etapa inicial de sospecha o hipótesis. De la misma manera de que en clínica un síntoma, por ejemplo "fatiga", puede despertar la *sospecha* ("hipótesis de causalidad") de que se trate de una anemia, y de que esta hipótesis puede estar apoyada por otros datos clínicos (por ej. palidez), pero tiene que ser verificado (se debe realizar análisis de laboratorio y otras pruebas diagnósticas) antes de formular un diagnóstico y de prescribir un tratamiento, en farmacovigilancia las señales iniciales son sospechas o hipótesis que tienen que ser sometidas a un proceso de verificación.

Según el resultado de los métodos de validación de las señales se pueden dividir en *indeterminadas, verificadas y refutadas*^{2,6}.

- *Indeterminada* es una señal cuya causalidad se sospecha pero que tiene que ser sometida a verificación y que no ha sido ni confirmada ni refutada.
- *Verificada* es una señal de sospecha de causalidad que ha sido verificada ya sea de acuerdo a su naturaleza o fuente (por ejemplo si es un caso clínico aislado o bien una asociación convincente surgida de un ensayo clínico) o bien mediante estudios formales de verificación. Estos estudios deben proporcionar la evidencia científica de que existe un alto grado de probabilidad de que esta relación sea causal.
- Lo contrario es la señal *refutada* (que se demuestra con un alto grado de probabilidad que no hay una relación causal).

La identificación rápida y eficiente señales y su posterior evaluación permite el descubrimiento de reacciones adversas previamente no conocidas (no identificadas previamente, no reconocidas) o que no han sido comprendidas totalmente. Estas reacciones adversas pueden ser efectos farmacológicos que no se hayan identificado suficientemente en los estudios pre-clínicos y clínicos pre-aprobación, reacciones idiosincráticas de causa genética o inmunológica, interacciones farmacológicas, interacciones fármaco-alimento, o fármaco-enfermedad, errores de medicación, etc.

Aunque generalmente se acepta que “una sola notificación puede ser suficiente para detectar una señal”^{2, 3, 5, 6, 9}, habitualmente se necesita más de una sola notificación, dependiendo de las características del evento y de la calidad de la información⁵. En el caso de que la fuente de la posible señal sea una notificación de efectos adversos:

- el evento debe estar bien documentado;
- debe proporcionar información de alta calidad sobre signos objetivos que se han observado como consecuencia de la exposición al fármaco (estos signos deben diferir o poder ser diferenciados de la evolución natural o de complicaciones habituales de la enfermedad del paciente);
- debe proporcionar datos de una re-exposición positiva.
- no debe existir otra explicación alternativa para el posible efecto adverso más que la exposición al fármaco.

Esta señal debe ser sometida a verificación posterior. En algunos casos muy característicos o con una relación muy evidente, la posible señal se puede verificar mediante la evaluación de la causalidad de la notificación.

En la mayoría de los casos, la señal inicial de una reacción adversa sigue siendo la descripción anecdótica de una reacción adversa desconocida e inesperada, que si es publicada puede generar más notificaciones del mismo tipo, pero que, en definitiva, siguen siendo sospechas y que pueden estar relacionadas con la administración del fármaco o no. Por lo tanto, la señal inicial, no verificada, debe someterse a un proceso de validación para establecer la probabilidad de una relación causal con el fármaco.

En la detección de la señal podemos distinguir:

- el proceso de selección de la asociación fármaco-evento adverso de posible interés
- la evaluación preliminar de la evidencia disponible
- un seguimiento de cómo se desarrolla la señal

El proceso completo comprende no solamente la detección de señales, generalmente a partir de casos clínicos que constituyen una sospecha, y la verificación de la señal, reforzamiento de la hipótesis y evaluación del potencial impacto en la salud pública, sino también el proceso de probar la hipótesis y cuantificarla, mediante uno o varios estudios estructurados, que pueden ser epidemiológicos o experimentales dependiendo del caso^m. Los estudios farmacoepidemiológicos se tratarán en el Capítulo XII.

II. Fuentes para la detección de señales

En farmacovigilancia, la información que proporciona las bases para la detección de señales proviene de distintas fuentes^{2,6,7,8,10,11}:

- Casos individuales: incluyen de casos individuales o de series de casos, cualquiera sea su origen. Por ej. ensayos clínicos o vigilancia post-comercialización, así como estudios epidemiológicos formales, ya sea observacionales (estudios de caso-control, estudios de cohortes) o experimentales (ensayos clínicos aleatorizados y controlados); metanálisis de estos estudios.
- Estudios observacionales: las señales de causalidad pueden surgir de estudios observacionales. estas señales pueden o no requerir verificación posterior.
- Estudios clínicos aleatorizados; como por ej. la señal de riesgo cardiovascular aumentado con rofecoxib.

Estas fuentes se pueden clasificar como:

- Fuentes “voluntarias” o “no solicitadas”:
 - notificaciones de casos provenientes de los sistemas de notificación voluntaria,
 - publicaciones de casos o de series de casos de reacciones adversas,

- otras fuentes de información pública, como las publicaciones en medios de comunicación (televisión, prensa escrita y oral) e Internet.
- Fuentes “solicitadas” (no voluntarias, sistemáticas):
 - Datos provenientes de sistemas organizados: ensayos clínicos, registros, programas post-comercialización para investigar el uso de un determinado fármaco, encuestas o investigaciones entre pacientes y profesionales de la salud, estudios observacionales.

III. Métodos para la detección de señales

Los diferentes efectos adversos precisan diferentes métodos para su detección. Las señales provienen de diversas fuentes, y la farmacovigilancia no se basa en un solo método o estrategia (por ej. la notificación espontánea) como fuente de potenciales señales³. Estos diferentes métodos generalmente son utilizados de forma complementaria en la identificación de señales.

La detección de señales ha sido definida como “la acción de buscar o identificar señales utilizando datos de casos de cualquier fuente” (CIOMS VIII)⁷.

Los métodos para la detección de señales son cualitativos o cuantitativos, aunque evidentemente todo método cuantitativo tiene en cuenta aspectos “cualitativos”, y a la inversa.

Los sistemas de notificación espontánea están sujetos a diversos sesgos: la infranotificación de las sospechas de reacciones adversas (incluso en los países donde la notificación es obligatoria se estima que solamente se notifica un 10% de las reacciones adversas), las reacciones severas tienen mayor probabilidad de ser notificadas, y las reacciones conocidas son menos notificadas⁸.

Además, las acciones reguladoras (alertas o difusión de problemas de seguridad de medicamentos) pueden también introducir elementos de distorsión en la notificación voluntaria (“sesgo de notoriedad”). Sesgo de notoriedad es un “sesgo de selección en el cual un caso tiene más posibilidades de ser notificado si el sujeto es expuesto a un factor (en este caso fármaco) conocido, que se considera probable causa del evento de interés”¹².

Por estos motivos, el número de notificaciones recibidas por un sistema de notificación voluntaria no puede ser un indicador de la incidencia real de reacciones adversas^{9, 12}, y la detección de señales en los sistemas de notificación voluntaria presenta las limitaciones propias del sistema.

III. 1. Métodos cualitativos

Los métodos predominantemente cualitativos se basan en la observación caso por caso de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en un centro de farmacovigilancia, y en la identificación de las características que pueden constituir una señal, ya sea en una sola notificación muy bien documentada, o en un grupo de notificaciones.

Como las bases de datos automatizadas están solamente disponibles en los países desarrollados, en muchos países las señales se detectan en su mayor parte por métodos cualitativos.

Los criterios de asociación causal ya mencionados en el capítulo anterior tienen gran importancia en la detección de la señal. Los factores que favorecen y dificultan la detección de la señal se esquematizan en los cuadros 2 y 3.

Para la identificación de una señal a través del análisis de las notificaciones es crucial la calidad de la información notificada. Aunque en ciertos casos una sola buena notificación puede dar lugar a la detección de una señal^{9, 11}, habitualmente se requieren más de 3 notificaciones, dependiendo también de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la notificación.

El número de notificaciones, ya sea que la señal sea válida o no, podría tener alguna relación con el número de pacientes expuestos al fármaco, teniendo siempre presente las limitaciones inherentes a la notificación voluntaria que presenta, entre otros, el sesgo de notificar más los efectos adversos severos.

Cuanto mayor es el número de notificaciones de casos recibidas, el análisis caso por caso no resulta práctico ni factible, y se necesitan métodos cuantitativos para identificar señales^{13,14}. Napke propuso un método visual, de distintos casilleros, en el que se ubicaban las notificaciones referidas a las sospechas de reacciones adversas a

Cuadro 2
Factores que favorecen la detección de la señal

Características del Evento clínico	Baja frecuencia de presentación "espontánea" o basal Síntomas o signos característicos (o poco habituales) Síndromes característicamente inducidos por medicamentos (Síndrome de Stevens-Johnson, torsades de pointes) Se presenta en un grupo de pacientes con similares características (edad, enfermedades concomitantes, raza)
Características de la Exposición al fármaco	Gran número de pacientes expuestos al fármaco
Características del Efecto adverso	Se presenta en un alto número de pacientes expuestos al medicamento Relación temporal definida entre la administración del medicamento y el efecto adverso Relación sugestiva con la dosis (a mayor dosis mayor efecto) Plausibilidad biológica (mecanismo farmacológico y fisiopatológico que explique la reacción)
Características de las Notificaciones	Número de notificaciones, tasa de notificaciones, eficiencia del sistema de farmacovigilancia Calidad de la información

medicamentos, lo que posibilitaba una percepción cuantitativa rápida de las reacciones adversas que eran más notificadas^{13,14}.

Con el objetivo de mejorar la capacidad de los sistemas de notificación espontánea para detectar señales más allá del análisis caso por caso de las notificaciones recibidas, se han propuesto

diversos métodos basados en la frecuencia o la probabilidad para detectar una mayor proporción en las notificaciones de una determinada asociación fármaco-efecto adverso con respecto a las demás.

Cuadro 3
Factores que dificultan la detección de la señal

Características del Evento clínico	Alta frecuencia de presentación "espontánea" o basal Síntomas o signos inespecíficos Puede haber sido producido por otros medicamentos, por la evolución de la enfermedad o por enfermedades concomitantes Se presenta en un grupo de pacientes con similares características (edad, enfermedades concomitantes, raza)
Características de la Exposición al fármaco	Gran número de pacientes expuestos al fármaco
Características del Efecto adverso	Se presenta en un alto número de pacientes expuestos al medicamento Relación temporal definida entre la administración del medicamento y el efecto adverso Relación sugestiva con la dosis (a mayor dosis mayor efecto) Plausibilidad biológica (mecanismo farmacológico y fisiopatológico que explique la reacción)
Características de las Notificaciones	Número de notificaciones, tasa de notificaciones, eficiencia del sistema de farmacovigilancia Calidad de la información

III. 2. Métodos cuantitativos para la detección de señales

La detección cuantitativa de las señales consiste en el uso de métodos estadísticos o informáticos en grandes bases de datos, con la finalidad de identificar asociaciones entre un fármaco y un evento (o entre varios fármacos y un evento) que ocurren con una frecuencia desproporcionadamente alta con relación a otros fármacos. El objetivo es encontrar señales que son realmente indicativas de efectos causales, y descartar aquellas señales de efectos que no están causados por un fármaco en particular (o por una asociación de fármacos)⁹.

En las bases de datos de notificaciones voluntarias, para la detección de señales se trata de buscar un método que detecte un mayor número relativo de notificaciones que relacionen un efecto adverso con un fármaco determinado, lo que se ha llamado una "desproporción"^{9,12}.

La desproporcionalidad es un concepto basado en el número de notificaciones recibidas sobre una determinada asociación fármaco-efecto adverso, que es superior al recibido con otros fármacos-efectos adversos¹².

La identificación estadística de patrones de notificación inusuales o anormales, que pueden indicar un riesgo aumentado de una reacción adversa, puede realizarse a través de diversas técnicas, que están todas de alguna manera basadas en la desproporcionalidad de la notificación de un evento en asociación o un determinado fármaco o grupo de fármacos, en comparación con otros eventos y otros fármacos.

Dentro de los sistemas de notificación voluntaria, los eventos adversos que ocurren en asociación con los fármacos pueden ser notificados o no, lo que modifica la relación (la proporción) de notificaciones de un fármaco con respecto a la de otros. Un aumento relativo de la notificación puede deberse al aumento de la frecuencia de un evento; o bien a un aumento de la notificación sobre una tasa constante de eventos.

Todos los factores que tienen influencia sobre la notificación pueden resultar en variaciones de una señal de un evento, la que puede no estar relacionada con variaciones reales en la frecuencia del de ocurrencia del evento.

Las técnicas cuantitativas no reemplazan el análisis tradicional cualitativo, sino que proporcionan instrumentos adicionales en el análisis de la señal² y agilizan los aspectos operativos de su detección.

IV. Selección de las señales

El proceso completo de validación de la señal comprende la evaluación de la información aportada en los casos notificados y/o publicados para el mismo fármaco o para otros fármacos relacionados; la evaluación de la farmacología del compuesto y la plausibilidad biológica; la búsqueda de otros casos con el mismo efecto adverso o un efecto análogo, consultando a los centros nacionales o a la base de datos del Uppsala Monitoring Centre; y en algunos casos un estudio epidemiológico inicial, como el uso de bases de datos de población, o la investigación de las tendencias de una enfermedad o trastorno determinado con respecto a lo esperado.

Pero no todas las señales son lo suficientemente importantes para ser sometidas a todo este proceso, y un aspecto crucial es determinar cuáles son las señales que merecen ser estudiadas en profundidad, y hasta dónde podemos extender este estudio.

Para seleccionar las señales que serán posteriormente investigadas, se ha propuesto categorizarlas según cuatro criterios, con la sigla SNIP:

- la fuerza de la asociación (“Strenght”, “S, o sea el número de casos que muestran la asociación,
- la novedad de la asociación (ya sea por desconocida, o por frecuencia, o característica de las reacciones adversas (N),
- la importancia clínica de acuerdo a la gravedad del efecto adverso o a la cantidad de personas que pueden resultar afectadas (I),
- la posibilidad de realizar acciones reguladoras para prevenir estas reacciones (P).

Resumen

Todo nuevo problema de seguridad se denomina “señal”.

Las señales provienen de diversas fuentes, de las fases pre y post autorización.

La farmacovigilancia utiliza métodos predominantemente “cualitativos” (análisis de las características de cada caso) o predominantemente “cuantitativos”.

Además de señales de problemas de seguridad desconocidos y graves, otros problemas menos graves pueden también afectar la morbilidad de la población son, como por ejemplo¹:

- la identificación de un grupo de riesgo en el cual los efectos adversos puedan presentarse en una proporción mayor que en otros grupos (edad, enfermedades, hábitos,)
- interacciones (¿las interacciones conocidas se presentan más frecuentemente con ciertas combinaciones de medicamentos?)
- reacciones adversas y modo de utilización de medicamentos (¿ocurren más frecuentemente ciertas reacciones en algunos países o en algunas regiones de un país? ¿cuáles son las dosis de utilización? ¿es posible identificar errores sistemáticos en su utilización?)
- errores médicos sistemáticos o de sobredosis,
- productos falsificados¹⁶.

Cuando se ha identificado una señal, la calidad y la cantidad de la información contenida en la señal determinan la naturaleza de las acciones a tomar². Puede ser una investigación formal para verificar o refutar la naturaleza de la señal, o la decisión de no investigarla si la investigación inicial sugiere un alto grado de certeza.

Algunas señales de problemas de seguridad graves pueden también justificar una acción reguladora incluso si la señal, por razones justificadas, no está verificada.

Referencias:

1. Edwards RJ, Biriell C. WHO Programme – Global Monitoring in Pharmacovigilance: Second Edition Mann RD, Andrews EB, 2007 John Wiley & Sons, Ltd
2. Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32(2):99-110
3. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC, Edwards IR. Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2002;25(6):459-65.
4. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf.* 2003;26(3):158-86.
5. Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos- Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. UMC, 2001
6. Aronson J. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability in Stehen's *Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions, principles and practice*. Aronson JK, Talbot J. 6ª edición, 2012.
7. CIOMS Practical aspects of signal Detection in Pharmacovigilance. Report of CIOMS Working group VIII. 2010
8. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry, Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment, 2005
9. Evans S. Statistical Methods of Signal Detection, in *Pharmacovigilance: Second Edition* Mann RD, Andrews EB, 2007 John Wiley & Sons, Ltd;
10. Jones JK, Itänpää-Helkkilä JE. Adverse reactions, post-marketing surveillance and Pharmacoepidemiology in *Pharmaceutical Medicine*, 2nd edition, Burley DM, Birns TB, Clarke J, Lascagna I, 1993.
11. Meyboom RH, Egberts AC, Edwards IR, Heikster YA, de Koning FH, Gribnau FW. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997 Jun;16(6):355-65.
12. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Raglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf.* 2007;30(10):891-8.
13. Egberts TC. Signal detection: historical background. *Drug Saf.* 2007;30(7):607-9. *Drug Saf.* 2002;25(6):453-8.
14. van Puljenbroek EP, van Grootheest K, Diamond WL, Leuffens HG, Egberts AC. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Nov;52(5):575-86.
15. Edwards IR, Lindquist M. First, catch your signal! *Drug Saf.* 2010 Apr 1;33(4):257-60.

Capítulo VII

Detección y verificación de problemas de seguridad de los medicamentos

Raquel Herrera Comoglio, Judith K. Jones

En general, las señales surgidas de la vigilancia necesitan ser verificadas por métodos farmacoepidemiológicos confirmatorios para justificar la posterior toma de decisiones a favor de la seguridad de la población.

Por su naturaleza de observaciones individuales, las notificaciones de casos se han mostrado especialmente útiles para notificar principalmente los efectos adversos que más llaman la atención del notificador, en general, reacciones tipo "B".

Los efectos adversos tipo A (es decir, los relacionados con los efectos farmacológicos y con la dosis) pueden ser detectados en los ensayos clínicos, dependiendo de la frecuencia y características del efecto adverso, de la duración del estudio y del tamaño de la muestra.

Los trastornos frecuentes, como infartos de miocardio o insuficiencia cardíaca o fracturas, son difícilmente notificados como efectos adversos a través de los sistemas de notificación voluntaria, ya que su relación con el fármaco es difícil o imposible de evaluar en los casos individuales. Para la evaluación del impacto clínico de estos efectos tipo A son necesarios estudios observacionales, metanálisis de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo específico de investigar aspectos de seguridad.

En conjunto, vigilancia y estudios epidemiológicos proporcionan el fundamento para la toma de decisiones en beneficio de la seguridad de los pacientes y la salud pública, que, en el plano regulador, van desde recomendaciones, alertas de seguridad y restricciones de uso hasta la retirada de productos del mercado.

Introducción

En el desarrollo de fármacos, la eficacia y la seguridad son objetivos prioritarios desde el diseño del fármaco y las fases pre-clínicas de investigación; su evaluación se continúa a través de todas las fases del desarrollo clínico. En cualquier estado del desarrollo del fármaco, el proceso puede darse por terminado si el compuesto no cumple estos criterios¹⁻³.

La autorización de comercialización de un medicamento se basa en requisitos establecidos de calidad, eficacia y seguridad. Los estudios clínicos pre-autorización están diseñados principalmente para comprobar la eficacia del fármaco. Al finalizar la fase III existe una cantidad de pruebas sobre su eficacia que se considera justifica la comercialización para su uso en una determinada indicación o indicaciones.

A nivel regulador, los requerimientos para eficacia y seguridad se consideran en cada caso de acuerdo a las características de la indicación (por ejemplo, algunos efectos graves pueden estar dentro de lo aceptable para el tratamiento de enfermedades muy graves, pero no para otras patologías). Los aspectos de seguridad son a veces objeto de controversia en la autorización de algunos medicamentos, por lo que existen diferencias entre regiones o países.

Sin embargo, los datos y resultados sobre la seguridad del fármaco están limitados por naturaleza y las características del diseño de los ensayos clínicos pre-autorización. Fundamentalmente, los ensayos clínicos en general no pueden aportar datos sobre posibles efectos de frecuencia rara, ni sobre efectos con un prolongado tiempo de latencia tras la administración del fármaco, la exposición a medicación concomitante es restringida y la muestra de población ha sido seleccionada y puede no representar la población "real" que utilizará el medicamento. También es posible que en los ensayos clínicos se hayan detectado problemas de seguridad, pero que no se haya podido obtener una confirmación estadística adecuada que desaconseje su comercialización.

Debido a las limitaciones ya mencionadas de los estudios pre-autorización, para la detección y verificación de problemas de seguridad de medicamentos ya aprobados se utilizan diversos métodos farmacoepidemiológicos, que van desde la vigilancia pasiva

(es decir los sistemas de notificación voluntaria) hasta los ensayos clínicos y los metanálisis de ensayos clínicos.

La farmacoepidemiología incluye tanto el estudio de la seguridad como de la efectividad de los medicamentos en las poblaciones^{2, 6}. Los estudios de utilización de fármacos, los estudios de evaluación y modificación de la prescripción médica, el desarrollo de guías de tratamiento, las estrategias de planes de manejo de riesgo y el desarrollo de políticas nacionales de medicamentos aplican métodos farmacoepidemiológicos².

Los estudios farmacoepidemiológicos constituyen el fundamento de importantes decisiones clínicas, reguladoras y también inciden en las decisiones comerciales^{2, 10}. A partir de 2004, problemas de seguridad de gran resonancia fueron verificados o identificados a través de ensayos clínicos que se desarrollaron en la etapa post-autorización, o de metanálisis de ensayos clínicos. Estas experiencias han promovido en algunos casos el requisito de ensayos de seguridad específicos post y pre-autorización.

I. Métodos Farmacoepidemiológicos

Se define la Farmacoepidemiología² como la disciplina que estudia el uso y los efectos de los fármacos en las poblaciones. Los efectos de los fármacos comprenden tanto los beneficiosos como los perjudiciales^{2, 7}.

La Farmacoepidemiología aplica los conceptos, métodos y razonamiento de la epidemiología a la farmacología clínica. La aplicación de los métodos epidemiológicos a la farmacovigilancia se inició en 1961 para el estudio de los efectos teratogénos de la talidomida, y ha permitido, entre otros, la detección del síndrome del niño gris por cloramfenicol, el cáncer vaginal en hijas de mujeres a las que se le había administrado dietilestilbestrol durante el embarazo, la teratogenicidad de la isotretinoína, el tromboembolismo por anticonceptivos orales o las muertes por fenoterol.

Los estudios farmacoepidemiológicos pueden ser experimentales u observacionales, prospectivos o retrospectivos, descriptivos o analíticos. Los estudios experimentales solamente pueden ser prospectivos.

Los estudios descriptivos son estudios observacionales en los que se describe la presentación de una enfermedad o de otro evento de

interés, en relación con una población de características determinadas. Los estudios descriptivos contribuyen a generar hipótesis sobre los factores relacionados con la aparición de la enfermedad o evento de interés. Estas hipótesis pueden ser luego sometidas a estudios analíticos para ser probadas.

Los estudios analíticos, a diferencia de los descriptivos, comparan dos o más grupos de tratamiento (lo que puede incluir grupos con placebo o grupos sin tratamiento farmacológico), y pueden proporcionar estimaciones del efecto del fármaco. El análisis farmacoepidemiológico puede cuantificar el riesgo y ser utilizado en la verificación o refutación de la hipótesis inicial.

En los estudios observacionales, en contraste con los experimentales, el investigador no realiza ninguna intervención que pueda afectar la evolución de los pacientes. Gran parte de la investigación clínica es observacional. Los estudios observacionales incluyen el estudio de la información de casos clínicos ("anecdóticos") y estudios observacionales formales, como los estudios de cohortes y de casos y controles.

Los estudios observacionales formales constituyen una importante fuente de información cuando no se han realizado o no pueden realizarse estudios experimentales, como ensayos clínicos aleatorizados.

Tanto los estudios de cohortes como los estudios de caso-control y los estudios de caso-control anidados son estudios de poblaciones ("epidemiológicos"), basados en la observación, sin ninguna intervención experimental ("observacionales"), en los que pueden compararse dos poblaciones.

Como la aleatorización es la diferencia fundamental entre los estudios epidemiológicos observacionales y los ensayos clínicos controlados aleatorizados, los estudios observacionales también se han denominado "estudios no aleatorizados"¹¹. Aleatorización es un procedimiento utilizado en los estudios experimentales para que los grupos que se comparan tengan similares características, y no difieran más que en la intervención objeto de la investigación (por ejemplo, ser tratados con el fármaco *x* o con el fármaco *y*). La aleatorización implica que cada paciente del estudio tiene una probabilidad igual (y habitualmente conocida) de recibir cualquiera de los tratamientos.

Cuadro 1
Métodos Farmacoepidemiológicos

Métodos observacionales <ul style="list-style-type: none">• Casos individuales y series de casos• Análisis de series temporales• Estudios de casos y controles• Estudios de cohortes
Métodos experimentales <ul style="list-style-type: none">• Ensayos clínicos
Revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis <ul style="list-style-type: none">• de ensayos clínicos• de estudios observacionales

En los estudios observacionales, los datos deben ser analizados e interpretados con especial atención para evitar sesgos. Se denomina sesgo a una distorsión sistemática de la estimación del efecto de la exposición, que puede residir en el diseño, realización o análisis del estudio. Sesgo de selección es un error sistemático en la formación de los grupos de tratamiento, que hacen que tengan diferente pronóstico.

Los estudios que comparan dos o más cohortes y los de casos y controles resultan útiles para la *verificación de una hipótesis de asociación* entre evento adverso y fármaco, y permiten estimar relaciones de comparación de riesgo (*RR*: riesgo relativo; *RA*: riesgo absoluto o diferencia de riesgo; *OR*: odds ratio o razón de ventajas).

Con respecto a los estudios experimentales, la ventaja reside en que esta estimación del efecto, si considera y trata de minimizar los sesgos debidos a los factores de confusión, proporciona una estimación del riesgo de un medicamento en la práctica clínica real, no restringida al marco de la investigación clínica.

1. Casos individuales

Describen los efectos que un fármaco o combinación de fármacos ha causado en un paciente en particular. Son la forma más simple de estudio, pueden brindar la base para la generación de una hipótesis, pero no pueden en general ser utilizadas para probar estas hipótesis. Con escasas excepciones², es imposible realizar una afirmación de causalidad basada solamente en la información proporcionada por una notificación o publicación de casos. Si es necesario y posible, la verificación de la hipótesis de causalidad se realiza con un estudio con un diseño más adecuado y habitualmente con un grupo control separado, salvo en caso de que el efecto descrito sea tan excepcional y tenga características tan únicas que sea improbable que tenga otras causas. La base de datos del Programa de Vigilancia farmacéutica de la OMS reúne las notificaciones de casos enviados por todos los países miembros y asociados.

2. Series de casos

Las series de casos son otro tipo de estudio, que se define como la recolección de datos de pacientes con exposición a un fármaco, y la descripción y evaluación de los efectos del fármaco en estos pacientes. O bien, presenta casos de pacientes que han presentado un determinado efecto, y lo que se describe y se analiza es su exposición previa a fármacos. Al igual que los casos, son útiles para generar hipótesis pero no son adecuados para determinar la causalidad, y su mayor valor reside en la descripción de los rasgos distintivos de un cuadro clínico o de los pacientes que han sido expuestos.

3. Análisis de series temporales

Este tipo de estudio examina tendencias en un periodo de tiempo o en un ámbito geográfico determinados. Se utiliza este método para investigar si las tendencias en la exposición, que se supone causa de una enfermedad, son coincidentes con la tendencia del efecto. Como ejemplo se puede comparar el consumo de un broncodilatador (por unidades vendidas) con la tasa de muertes por asma bronquial: si el aumento del consumo presenta una relación directa con el aumento de muertes por asma, este resultado podría sugerir un efecto adverso de ese fármaco. Al analizar sus resultados, hay que tener en cuenta las limitaciones de este tipo de estudio: no puede ser utilizado para pacientes individuales, solamente expresa una tendencia por

poblaciones, y no puede controlar los factores de confusión. Por ejemplo, puede ocurrir que no sea la toxicidad del fármaco lo que aumenta la mortalidad, sino que enfermos más graves estén recibiendo el fármaco. O bien, en el análisis de estudios ecológicos¹² que analizan las tendencias entre la prescripción de antidepresivos y la tasa de suicidios, además de las tendencias de las tasas de suicidio previas a la introducción de determinados antidepresivos, hay que considerar la intervención de diversos factores¹³, como el acceso a los servicios clínicos, un mejor diagnóstico de la depresión¹⁴ y un abordaje más integral del su tratamiento. Considerando estos factores, ciertos resultados que muestran una relación inversa entre la prescripción de antidepresivos y las tasas de suicidio podrían ser la manifestación de un aumento de la prescripción de antidepresivos a pacientes con cuadros leves de depresión, así como de otros factores que afecten la tasa de suicidio (además, estas conclusiones no son aplicables a los pacientes particulares¹⁴).

4. Estudios de casos y controles

El estudio de casos y controles es un tipo de estudio que compara casos de pacientes con una enfermedad con pacientes "controles" sin la enfermedad, e investiga las diferencias en la exposición previa a fármacos². En los estudios de casos y controles se identifica primero un evento de interés, (por ej. hemorragia digestiva alta síndrome de Guillain-Barré, tromboembolismo venoso, malformaciones congénitas, etc.) y posteriormente se determina la exposición farmacológica en personas que presentan el evento definido, y en otras que no lo presentan. Sus ventajas son que se pueden investigar múltiples posibles causas para una sola enfermedad. También se pueden investigar enfermedades relativamente raras, si el estudio puede recoger suficientes casos de la enfermedad. Si se dispone de una buena fuente de datos relativos a la exposición previa, puede resultar un estudio muy eficiente, como se demostró en la verificación de la asociación entre la exposición a dietilestilbestrol *in utero* y cáncer vaginal de células claras, que de haberse realizado con estudios prospectivos hubiera demorado más de 15 años. Como desventajas, puede presentar problemas en la selección de controles, ya que seleccionar equivocadamente los pacientes que no presentan la enfermedad puede producir resultados erróneos². El "emparejamiento" (*matching*) de casos con controles de similares características es una estrategia para eliminar los factores de confusión, pero solamente es efectiva cuando el análisis tiene en

cuenta la característica o factor en base a los cuales se ha realizado el emparejamiento.

Los estudios de casos y controles estiman el *Odds Ratio* (OR), que es una medida de asociación calculada a partir de la relación de proporciones de exposición en los casos y en los controles. Los estudios de casos y controles proporcionan información acerca de una asociación entre una exposición a una exposición en particular y un efecto, pero la asociación establecida no expresa necesariamente una relación causal. Las asociaciones no causales pueden ser consecuencia del azar o de los sesgos. El efecto del azar es menos probable si la asociación es fuerte y diversos estudios presentan resultados coherentes.

El sesgo de memoria se presenta en los estudios de casos y controles cuando los pacientes que han presentado un efecto adverso tienen tendencia a recordar mejor la exposición previa a fármacos que los controles. El sesgo de memoria puede ser minimizado por diferentes técnicas.

Los sesgos de selección y los factores de confusión afectan a la interpretación de los estudios de casos y controles como a otros estudios observacionales, pero pueden ser minimizados tanto en el diseño como en el análisis.

5. Estudios de cohortes

Una cohorte es un grupo numeroso de pacientes de similares características. En los estudios de cohortes se observa la aparición de enfermedades o cualquier otro evento de interés en un determinado grupo de pacientes, que son estudiados durante un periodo determinado de tiempo, generalmente años, o en algunos estudios, décadas. Al comienzo de la observación, los pacientes son clasificados de acuerdo al factor o factores cuya relación con la enfermedad se investiga, por ejemplo, la exposición a un determinado fármaco. Como se conoce el número de pacientes expuestos al medicamento, y el número de pacientes que presentan el evento de interés, se puede estimar la incidencia.

Cuando se definen dos o más cohortes, se puede, comparar la proporción de los eventos de interés que se presentan en un grupo de pacientes expuestos a un medicamento con la que se presenta en otro grupo como comparador, y cuantificar esta relación en un estimador

que se denomina *riesgo relativo (RR)*. Es posible también observar y comparar la evolución de ambos grupos en el tiempo². La comparación puede hacerse entre un grupo de pacientes expuestos y otro de no expuestos o bien entre dos grupos con exposiciones diferentes. Los estudios de cohortes permiten investigar múltiples consecuencias relacionadas con el uso de un fármaco, incluso las raras².

Este tipo de estudios se utiliza en la vigilancia post-comercialización para investigar los efectos de fármacos nuevos. En cuanto al diseño del estudio, los resultados son afectados tanto el tamaño de la cohorte como la duración del estudio, ya que por la propia naturaleza de los efectos investigados, para los efectos raros se requiere un número elevado de pacientes, y para el estudio de los efectos retardados se requieren estudios de larga duración. Los resultados pueden resultar sesgados debido a que la exposición de cada grupo se conoce al momento de la evaluación de los efectos y a que, por otra parte, los pacientes no están distribuidos de forma aleatoria entre los dos grupos.

6. Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son métodos experimentales, prospectivos, en los que se investigan los efectos de una intervención –en este caso farmacológica – en un grupo de pacientes.

Existen varios tipos de ensayos clínicos, pueden ser abiertos o “ciegos”, con grupo control o no, aleatorizados o no, con diferentes tipos de diseño. El tamaño y criterios de selección de la muestra, la selección del grupo control, el tiempo de observación, y las variables que constituyen los objetivos primarios y secundarios son, entre otros, factores importantes para la calidad del ensayo y la utilidad que puede prestar en la evaluación de los efectos (beneficiosos y perjudiciales) de la intervención, en este caso farmacológica.

El método que se considera de mayor confiabilidad científica es el ensayo clínico controlado (con grupo control) aleatorizado (es decir que los pacientes están asignados al azar a uno de los grupos del estudio) y doble ciego (ni el investigador ni el paciente conocen qué tratamiento están recibiendo).

Los ensayos clínicos aleatorizados controlados doble ciego son los únicos estudios que pueden demostrar estadísticamente una relación

de causalidad, porque al controlar todos los factores de confusión se comparan dos poblaciones diferenciadas solamente por su exposición a una intervención, en este caso un fármaco.

Los ensayos clínicos previos a la autorización del fármaco presentan ciertas características que constituyen una limitación para la detección y evaluación de ciertos aspectos de seguridad del compuesto:

- El número de pacientes incluidos en el estudio. La detección de reacciones adversas poco frecuentes se favorece al aumentar el número de pacientes. Por el contrario, estudio de pequeño tamaño pueden sobrestimar el beneficio del tratamiento.
- Los criterios de exclusión del ensayo clínico lo limitan al estudio de pacientes seleccionados, con características diferentes a los pacientes del "mundo real".
- La duración de los ensayos clínicos también puede ser un factor limitante para la detección de efectos adversos que aparecen tras la exposición prolongada a un medicamento o tras un prolongado periodo de latencia.

Los **ensayos clínicos aleatorizados y controlados** (randomized controlled trials, RCT) realizan la comparación de los efectos de dos o más intervenciones, que se han distribuido de forma aleatorizada en grupos de pacientes tratados simultáneamente¹¹. Realizada adecuadamente, la aleatorización permite minimizar el sesgo de selección; y los factores de confusión tienen la probabilidad de estar distribuidos de manera no sesgada en los diferentes grupos de tratamiento. Existe "confusión" cuando la estimación del efecto de la intervención está distorsionada por alguna diferencia presente entre los grupos (fuera de la diferencia entre los tratamientos, que es conocida, y cuyo efecto es lo que se quiere valorar), por ej. factores pronósticos o intervenciones concomitantes. Los factores de confusión tienen efecto sobre la variable de interés (es decir, el efecto estudiado); existen diversas técnicas que permiten controlar los factores de confusión en los ensayos clínicos.

El objetivo del estudio puede ser investigar la frecuencia de aparición de una enfermedad o evento importante para la salud del paciente (como lo son las fracturas de cadera, eventos cardiovasculares o muerte, lo que se denomina "variables duras"; o bien evaluar la

eficacia del tratamiento en algún parámetro de evaluación de la enfermedad, no es necesariamente representativo de un beneficio para el paciente a largo plazo (como por ejemplo densidad mineral ósea medida por densitometría, glucemia plasmática o hemoglobina glicosilada y recuento de glóbulos rojos, lo que se denomina “variables blandas” o “subrogadas”). Una revisión sobre ensayos clínicos publicados entre 2005 y 2006 observó que solamente un tercio de los ensayos clínicos aleatorizados que utilizaban una variable subrogada lo informaban adecuadamente, lo que puede llevar a conclusiones erróneas y a la sobrestimar el beneficio de nuevos tratamientos si no se considera que los resultados pueden ser válidos solamente para la variable estudiada¹⁸.

Se realizan también ensayos clínicos específicos para determinar si un determinado fármaco que ha demostrado eficacia en controlar “variables subrogadas” puede proporcionar un beneficio en cuanto a las “variables duras” durante el tratamiento a mayor plazo. Por ejemplo, para los hipoglucemiantes que han demostrado previamente su eficacia en reducir niveles de glucosa o de hemoglobina glicosilada (habitualmente en ensayos clínicos de algunos meses duración), a partir de 2008 la FDA recomienda¹⁹ la realización de estudios que demuestren la seguridad de estos compuestos en cuanto a la morbimortalidad cardiovascular previamente a su autorización.

Los investigadores y promotores de los ensayos clínicos habitualmente los dan a conocer mediante publicaciones que presentan el diseño, los datos, los resultados y las interpretaciones en una manera y extensión adecuadas. Pero no todos los ensayos clínicos se publican, y entre los que se publican no todos presentan una información completa.

Las guías CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) son un listado de la información que debe contener una publicación de ensayos clínicos para permitir una interpretación adecuada y libre de sesgos de sus resultados. Si bien se refieren solamente a la información mínima que debe figurar en la publicación para ser considerada completa y transparente, el diseño y la manera en que el estudio es conducido se ven afectados indirectamente si la publicación se ajusta a las guías. La versión 2010 de este listado se puede consultar traducido al español y a otros idiomas en la página <http://www.consort-statement.org/consort-statement/translations/>.

Cuadro 2
 Extensión de las guías CONSORT. Información de daños: Definiciones²⁰

Daños	El total de todas las posibles consecuencias adversas de una intervención o terapia; los daños se oponen directamente a los beneficios contra los que se comparan.
Seguridad	Término frecuentemente mal utilizado, que significa simplemente "probada y sustancial ausencia de daño"

La primera edición de las guías CONSORT, de 1996, no hacía mención a la información de seguridad. En la primera revisión de 2001, cuyo objetivo era mejorar la información sobre eficacia, solamente uno de los 22 puntos del listado hacía referencia a la información de seguridad que deben presentar los ensayos.

En 2004 se publicó una extensión de las guías CONSORT con 10 nuevas recomendaciones sobre la información de los eventos adversos que deben presentar los ensayos clínicos (Cuadro 3). Un aspecto nada trivial, pero al que generalmente no se le presta mucha atención, es el de la terminología: esta publicación²⁰ utiliza la palabra "harm" (daño), y enfatiza que los autores deben utilizar la expresión "daños relacionados con los ensayos clínicos" en lugar de la expresión habitual "datos de seguridad" (Cuadro 2).

Los ensayos clínicos publicados pueden no informar de manera completa acerca de los eventos adversos. Una revisión sistemática²¹ observó que la información publicada de los ensayos clínicos con frecuencia no proporciona detalles de cómo se han recogido y evaluado los eventos adversos, lo que dificulta la comparación de los efectos adversos entre los diferentes estudios. El 14% de los ensayos revisados en este estudio no hacían mención a los eventos adversos; en otro 32% no se podían evaluar los datos ya sea debido a que no se proporcionaban las cifras para cada rama de tratamiento, o a que los resultados se resumían en una frase generalizadora sin mayores detalles. Cuando se mencionaban los eventos adversos, se daban detalles de la manera en que habían sido registrados en un 15-17% de los estudios. Aproximadamente sólo la mitad de los estudios que mencionaban los eventos adversos explicaban cómo se había determinado su severidad. El espacio promedio que se destinaba a

Cuadro 3

Recomendaciones sobre la Información sobre daños (perjuicios) relacionados con ensayos clínicos que deben presentar las publicaciones²⁰

<p>Título y resumen</p>	<p><i>Si el estudio recogió datos de beneficios y daños, el título o resumen debe mencionarlo expresamente.</i></p>
<p>Introducción</p>	<p><i>Se debe mencionar expresamente si el ensayo investiga tanto daños como beneficios.</i></p>
<p>Métodos (resultados)</p>	<p><i>Se debe hacer un listado con los eventos adversos en investigación con las definiciones para cada uno, y si es necesario, definiciones de severidad, eventos esperados vs. inesperados, referencia a definiciones validadas y normatizadas, y descripción de nuevas definiciones.</i></p> <p><i>Aclarar cómo se ha recogido la información relacionada con los perjuicios (modo de recogida de datos, tiempo, métodos utilizados para establecer relación, grado de certeza, y monitorización de los daños y normas para suspender el estudio, si corresponde).</i></p>
<p>Métodos estadísticos</p>	<p><i>Describir el plan para presentar y analizar la información de los daños (incluyendo codificación, manejo de los eventos recurrentes, especificación de los tiempos, manejo de medidas continuas, y cualquier análisis estadístico).</i></p>
<p>Resultados (flujo de participantes)</p>	<p><i>Para cada rama del estudio, los autores deben describir las razones para la discontinuación (retiradas) y las reducciones de dosis que se han debido a daños y la experiencia con el tratamiento en el que estaban ubicados, y en los RCTs prolongados, cuándo ocurrieron.</i></p>
<p>Números analizados</p>	<p><i>Proporcionar el nombre y la definición del análisis que se aplica a los daños, y aclarar si se los daños y los beneficios se analizan con el mismo método o no.</i></p>
<p>Tasas de eventos y análisis secundarios para eventos adversos</p>	<p><i>Presentar el riesgo absoluto para cada evento adverso (especificando tipo, grado y severidad en cada rama) y presentar medidas apropiadas para los eventos recurrentes, variables continuas y variables escala, si es pertinente. Para eventos con varias recurrencias, es útil consignar tanto el número de participantes afectados como el número de eventos para cada grupo de estudio y la tasa (eventos por unidad de persona-tiempo).</i></p> <p><i>Describir todo análisis de subgrupos y análisis exploratorio para daños</i></p>
<p>Discusión</p>	<p><i>Proporcionar una discusión equilibrada de los beneficios y daños, resaltando las limitaciones del estudio, si es o no generalizable, y otras fuentes de información para daños.</i></p>

*Traducción no remitida a CONSORT para su validación.

los eventos adversos en las secciones de resultados y discusión era de menos de un 6%. Otra revisión²² también encontró sustanciales diferencias en la forma y la sección en que los eventos adversos eran mencionados.

7. Revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis

Las revisiones y metanálisis son estudios farmacoepidemiológicos que reúnen y analizan los datos de otros estudios, que por lo general – pero no siempre– han sido publicados. La realización de un metanálisis requiere una revisión sistemática previa. Una revisión sistemática consiste en una selección y agrupación sistemáticas de un conjunto de estudios sobre determinado tema, con una posterior evaluación crítica y síntesis o metanálisis. Los metanálisis (análisis de la adición de los datos de varios estudios, tomados en conjunto) tienen el objetivo de superar algunas de las limitaciones de los estudios individuales que se analizan.

El problema principal de los metanálisis de publicaciones es que los estudios con resultados negativos, o los realizados sobre una muestra reducida, pueden no haber sido publicados en ningún idioma o no estar disponibles en el idioma en que se trabaja (lo que se conoce como "sesgo de publicación")²³. El sesgo de publicación es un tema especialmente crítico cuando lo que se desea evaluar son problemas de seguridad del medicamento estudiado, porque habitualmente se tiende a evitar su publicación.

Otros problemas metodológicos son el sesgo de selección y la heterogeneidad de los estudios incluidos, particularmente con respecto al tamaño de los estudios.

El **metanálisis de ensayos clínicos** se define como "el análisis estadístico que combina o integra los resultados de varios ensayos clínicos independientes, que a los efectos del análisis se consideran combinables"²⁴ o también como "el análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre una misma cuestión"²⁵. En el metanálisis, los datos de los estudios originales son reemplazados, como unidades de análisis, por los resultados de esos mismos estudios²⁴, es una "epidemiología de los resultados".

El metanálisis de los ensayos clínicos parte de las premisas de que, debido a la asignación aleatoria, cada ensayo proporciona una

estimación no sesgada del tamaño del efecto de un tratamiento experimental, y de que la variabilidad de resultados entre los estudios se atribuye a la variación aleatoria. Si la evaluación cualitativa realizada a partir de una revisión sistemática sobre los efectos de un fármaco lo justifica, el metanálisis realiza la evaluación cuantitativa de la magnitud y de las fuentes de variabilidad entre los diferentes estudios. El metanálisis puede así obtener un estimador global del tamaño del efecto del fármaco, esencialmente no sesgado²⁵ (debido a la asignación aleatoria), que tiene la posibilidad de controlar la heterogeneidad estadística de los diferentes estudios, por lo que puede brindar mayor precisión que los estudios individuales^{26,27}.

Metanálisis de estudios observacionales: debido al limitado tamaño de la muestra, la homogeneidad de las características de los participantes y a la duración limitada de los ensayos clínicos, los efectos adversos menos frecuentes o de aparición tardía pueden ser detectados solamente por estudios observacionales. Sin bien los estudios observacionales pueden estar afectados por varios factores de confusión, su diseño puede reflejar de manera más fiel los eventos adversos experimentados por los pacientes en la práctica clínica, tanto en su naturaleza como en su frecuencia, especialmente los efectos adversos raros o de aparición tardía. Los metanálisis de estudios observacionales²⁸ resultan útiles para evaluar los efectos de una intervención porque generalmente incluyen poblaciones excluidas en los ensayos clínicos, como mujeres con potencial reproductivo, ancianos, niños o minorías étnicas, y pacientes con comorbilidades.

Como los metanálisis de estudios observacionales pueden estar afectados por los sesgos inherentes a los estudios no aleatorizados que incluyen, el tamaño del efecto tiene que ser mayor para poder neutralizar el efecto de los sesgos no controlados²⁷.

A pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados en general están diseñados para evaluar eficacia, y su duración y tamaño en general no es adecuada para la detección de efectos adversos raros o tardíos, una revisión²⁹ de metanálisis recientes sobre aspectos de seguridad observó que los estudios experimentales constituyen la principal fuente de los metanálisis sobre seguridad de los medicamentos, y que estos metanálisis incluyen estudios observacionales solamente en un pequeño porcentaje.

II. Evaluación de la Evidencia Científica

La llamada “medicina basada en la evidencia” se creó como una forma de proporcionar bases reproducibles para la evaluación de las pruebas científicas proporcionadas por los diferentes estudios. La “evidencia (o prueba) científica” constituye la base para que se tomen decisiones a distintos niveles (práctica clínica, elaboración de guías y protocolos, formularios terapéuticos, decisiones reguladoras) que afectan directamente a pacientes, familias, financiadores de servicios de salud y la sociedad en su conjunto¹¹.

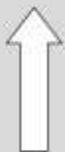
Los errores en la evaluación de la evidencia científica (proporcionada por los diferentes tipos de estudios) pueden tener consecuencias muy importantes a diferentes niveles¹¹, desde el paciente individual a la salud pública, tanto en lo referente a la seguridad como a la efectividad de los distintos tratamientos.

Para facilitar y proporcionar una base para una evaluación, se han propuesto distintos niveles de jerarquía²⁹ para la evidencia científica que proporcionan los distintos tipos de estudios: en este modelo³⁰ el nivel más alto corresponde a los metanálisis de ensayos clínicos que tengan un alto nivel metodológico y el nivel menos importante corresponde a estudios observacionales descriptivos, como los casos y series de casos (Cuadro 4).

Cuadro 4
Métodos Farmacoepidemiológicos

Estudio	Naturaleza	Comparación	Temporalidad	Nivel de evidencia científica
Ensayo clínico	Experimental	Análítico (comparativo)	Prospectivo	
Casos y controles	Observacional	Análítico	Retrospectivo	
Cohortes	Observacional	Análítico o descriptivo	Prospectivo o retrospectivo	
Series de Casos	Observacional	Descriptivo	Retrospectivo	
Casos	Observacional	Descriptivo	Retrospectivo	

Cuadro 4
Métodos Farmacoepidemiológicos (cont.)

Tipo de estudio	Nivel de evidencia científica
Revisiones y metanálisis	
Metanálisis de ensayos clínicos	
Metanálisis de estudios observacionales	
Revisiones sistemáticas	
Revisiones no sistemáticas	

Sin embargo, una limitación fundamental para la utilización de este modelo en la evaluación integral de los efectos de un tratamiento es que esta jerarquía fue propuesta teniendo en cuenta la evaluación de la eficacia de los tratamientos, pero no los aspectos de seguridad³⁰.

La validez de las conclusiones de los estudios observacionales se considera disminuida por la posibilidad de ser el resultado de factores de confusión no controlados³¹ (los factores de confusión están presentes cuando los grupos de pacientes que se comparan difieren entre sí en otros factores además de la exposición estudiada). En general se considera que los estudios experimentales proporcionan mayor evidencia científica que los observacionales, los estudios prospectivos más que los retrospectivos, y los comparativos más que los descriptivos.

II.1. Evolución del concepto de jerarquía de la evidencia

Esta jerarquía de la evidencia científica ha sido cuestionada^{14, 32} por varias razones, de las que mencionamos las siguientes:

- En ciertas ocasiones, no es factible la realización de los ensayos clínicos aleatorizados en determinadas intervenciones o para investigar aspectos de seguridad, ya sea por motivos éticos y/o metodológicos, y los estudios epidemiológicos observacionales pueden ser la única opción para evaluar la seguridad^{14, 33, 33};
- Por las limitaciones inherentes al tipo de estudio (tamaño y criterios de selección de la muestra, duración)³, los ensayos

clínicos tienen una utilidad limitada para la evaluación de los efectos adversos;

- El diseño de ensayos clínicos puede no responder a cuestiones clínicas importantes o puede no ser adecuado para evaluar aspectos de seguridad de medicamentos;
- En cuanto a la calidad de cada estudio en particular, muchos ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis de ensayos clínicos no están libres de sesgos.

La principal diferencia entre los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios observacionales es la asignación aleatoria^{14, 17}, que, si está bien realizada, permite distribuir los factores de confusión uniformemente en los grupos.

En el enfoque tradicional, para proporcionar evidencia científica comparable, los estudios observacionales deben demostrar efectos mayores que los ensayos clínicos aleatorizados debido a que están sujetos, además de otros sesgos, al sesgo de selección¹⁸(porque la asignación al grupo de tratamiento no es aleatorizada), al sesgo de observación (porque los participantes y profesionales conocen el tratamiento) y a la confusión por indicación (los pacientes tratados con un determinado fármaco podrían tener diferente pronóstico o más probabilidades de presentar un determinado desenlace debido a la propia enfermedad).

Hay que considerar en cada caso si el tamaño del efecto en un estudio observacional en particular es suficientemente grande como para neutralizar los efectos combinados de los sesgos de selección y de observación. Pero si los investigadores que han conducido el estudio observacional han intentado reducir el sesgo de selección mediante una cuidadosa selección de grupos de control y posteriores ajustes, y si la variable investigada es una variable objetiva (y no subjetiva como dolor o depresión) el estudio observacional no tendría que demostrar una diferencia tan grande para poder apoyar una asociación causal¹³.

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados han sido situados en estas jerarquías como los estudios que proporcionan la mayor evidencia científica (*gold standard*). Los estudios aleatorizados y controlados de alta calidad (en cuanto a aleatorización, carácter doble ciego del estudio, poder suficiente) proporcionan habitualmente la prueba suficiente para determinar la eficacia del tratamiento en un aspecto particular de su efecto. Sin embargo, los ensayos clínicos

controlados y aleatorizados presentan diversas limitaciones, algunas inherentes al tipo de estudio y otras debido a deficiencias en su diseño y realización. Los estudios de alta calidad son raros³³, pueden no tener el poder suficiente, o no haber sido completamente "ciegos", y pueden estar sujetos a numerosos sesgos no detectados. Por lo tanto se ha cuestionado el "inmerecido pedestal"³¹ en el que han sido colocados los ensayos clínicos controlados aleatorizados; y se ha demostrado que, sometidos a un análisis minucioso, los resultados de muchos de ellos resultan insuficientes para establecer causalidad.

Para evitar resultados sesgados es necesario que el ensayo clínico cumpla con criterios de calidad en su diseño y forma de realización, y para determinar adecuadamente su valor se deben tener en cuenta aspectos que afectan a su validez interna y externa. En cuanto a la presentación de datos de efectos adversos, la información publicada debe ser completa y estar adecuadamente presentada para permitir evaluar los efectos.

- En la evaluación de los efectos adversos:
 - ✓ Los ensayos clínicos controlados aleatorizados pueden detectar solamente grandes diferencias en la frecuencia de presentación de efectos adversos entre los diferentes grupos de tratamiento³¹, porque su gran mayoría están diseñados para evaluar la eficacia de los tratamientos. Como demostración de que son más adecuados para demostrar eficacia que seguridad, se ha mencionado que entre 1972 y 1994, se retiraron del mercado del Reino Unido 22 fármacos por razones de seguridad, pero solamente uno por falta de eficacia³⁴.
 - ✓ Los ensayos clínicos no tienen el poder estadístico suficiente para detectar efectos adversos de frecuencia rara. Para detectar un efecto de frecuencia 1:10,000 se necesitan 30,000 pacientes³¹.
 - ✓ Las variables de eficacia, están habitualmente bien definidas y se identifican y recogen mediante procedimientos estructurados y estandarizados, porque la estimación cuantitativa de las diferencias (o la ausencia de diferencias) entre los tratamientos es el objetivo buscado en la gran mayoría de los estudios experimentales³⁷. Por el contrario, los eventos adversos, que pueden ser numerosos y muy diversos en su naturaleza y presentación, rara vez están identificados *a priori*.

- ✓ Puede existir gran variabilidad en la detección de eventos adversos en los diferentes ensayos clínicos debido a que no siempre se dispone de adecuados medios diagnósticos en los diferentes sistemas de salud²⁷.
- ✓ La definición de eventos adversos puede variar en los diferentes ensayos (por ej. la hemorragia mayor)
- ✓ Los eventos adversos inesperados no serios pueden no ser informados en todos los ensayos clínicos²⁷.
- ✓ Las publicaciones de ensayos clínicos habitualmente presentan una información sucinta o no presentan información sobre los motivos de las retiradas y abandonos de pacientes²⁷.

Estas deficiencias en la detección y posterior recolección y análisis de eventos adversos en los ensayos clínicos se trasladan a los metanálisis de ensayos clínicos²⁷, que presentan además algunas dificultades adicionales en la evaluación de efectos adversos^{24, 27}.

- En cuanto a la evaluación de la eficacia, en los ensayos clínicos controlados hay que considerar que:
 - ✓ Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados están diseñados para asegurar un poder estadístico suficiente para demostrar la eficacia clínica. El tamaño de la muestra debe resultar adecuado para identificar cualquier diferencia importante.
 - ✓ En ausencia de aleatorización, o cuando la aleatorización no es adecuada, existiría una tendencia a sobreestimar los efectos del tratamiento³¹.
 - ✓ En cuanto a la significación estadística, estudios de gran tamaño pueden mostrar pequeñas diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento, que no tienen mayores consecuencias clínicas³¹.
 - ✓ Efectos absolutos pequeños pueden haber sido causado por factores de confusión (aún cuando como efectos relativos puedan ser importantes). Por lo tanto es necesario ser prudentes al considerar la asociación causal si el riesgo absoluto (RA) es pequeño, aunque el riesgo relativo (RR) sea grande³³.
- En la evaluación de la eficacia comparativa entre tratamientos, se debe tener en cuenta si el grupo control recibió un tratamiento

adecuado según la evidencia científica disponible, tanto en lo referente al fármaco o grupo elegido como a la dosis³⁵.

- ✓ Los resultados publicados deben referirse a la variable primaria según el protocolo original.
- ✓ Hay que considerar si los resultados han sido publicados en términos de Riesgo Relativo (RR), o como reducción absoluta del riesgo (RA). Diferencias relativas importantes pueden ser mucho menores en términos absolutos, y si el resultado se ha expresado solamente como RR puede ocasionar una interpretación errónea de la eficacia del tratamiento.
- En cuanto a la validez externa (“en qué medida los resultados obtenidos con una muestra de población que participa de un ensayo clínico pueden ser generalizados o extrapolados a la población de referencia u a otras poblaciones”³⁶), es conocido que las condiciones de uso en la población general pueden variar de las de la muestra de los ensayos clínicos en una gran variedad de aspectos^{14,17, 37}, que incluyen: la edad o sexo de los pacientes, efectividad en formas más leves o más graves de la enfermedad, factores de riesgo de los pacientes – por ej. tabaquismo o consumo de alcohol -, enfermedades concomitantes, grupos étnicos, condición socioeconómica, dosis administrada, adherencia al tratamiento, mayor duración del tratamiento (por ej. tratamiento crónico), interacciones adversas medicamentosas, etc. Además, en la práctica clínica la prescripción y el control de la terapia se realizan por médicos menos especializados.
- Como la mayoría de los ensayos clínicos establecen claramente los métodos de recolección, evaluación y análisis de los datos de eficacia, el valor de las revisiones sistemáticas y metanálisis para evaluar la eficacia está ampliamente reconocido.
- ✓ Sin embargo, el metanálisis de estudios clínicos experimentales aleatorizados y controlados (RCT) en sí puede presentar numerosos sesgos inherentes a los estudios observacionales¹⁸. Por una parte, el hecho de incluir estudios aleatorizados (RCT), no implica que las comparaciones que se realicen entre estos estudios sean aleatorizadas. Cuando los resultados están relacionados con las características de los participantes del ensayo, a las diferencias de los tratamientos utilizados en los diferentes ensayos o a las situaciones en las

cuales se administran los tratamientos, las asociaciones observadas están sujetas a los sesgos potenciales de los estudios observacionales²⁴.

- ✓ Los metanálisis de ensayos clínicos también pueden presentar otros sesgos, fundamentalmente el sesgo de publicación³⁸, ya que existe mayor probabilidad de que se publiquen los estudios que demuestran un efecto significativo del tratamiento³⁵. Una revisión que correlacionó estudios publicados con los estudios publicados y no publicados de análisis realizados por la Food and Drug Administration (FDA) observó que en una muestra de ensayos, el 94% de los ensayos publicados tenían resultados positivos, pero que el análisis de la FDA mostraba que solamente el 51% eran positivos³⁹. Distintos metanálisis realizados de los datos de los ensayos publicados y de los datos de la FDA presentaban una variación en el tamaño del efecto del 11 al 69% para fármacos individuales y globalmente era del 32%.
- ✓ La inclusión de estudios clínicos de baja calidad es otra importante fuente de sesgos.
- Con respecto al análisis de los datos seguridad:
 - ✓ No se pueden aplicar las mismas consideraciones metodológicas para comparar los efectos adversos provenientes de distintos estudios aleatorizados y controlados, ya que existe gran heterogeneidad en la información disponible sobre seguridad. Esto se debe a que la definición, recolección, y análisis de los efectos adversos están mucho menos estructuradas, en especial si la duración del periodo de observación de los estudios no es suficientemente prolongado.
 - ✓ Muchos ensayos clínicos informan los porcentajes de pacientes de pacientes que presentan efectos adversos, sin especificar el periodo de seguimiento, aunque pueda haber gran variación en la duración de los diferentes ensayos²⁰.
 - ✓ Algunos efectos adversos presentan un prolongado periodo de latencia y otros un periodo de latencia corto, mientras que para otros efectos la tasa de presentación es constante a lo largo del tiempo, como la hemorragia gastrointestinal con los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ²⁷. En los casos en los que el riesgo de presentación de un evento adverso no es constante en el tiempo, una estimación global basada en

diferentes porcentajes de diferentes ensayos clínicos con diferentes periodos de seguimiento puede ser errónea²⁷.

- ✓ En cuanto a los eventos adversos raros, existen dificultades metodológicas cuando los ensayos incluidos no informan eventos ("o evento"), por lo que algunos metanálisis los excluyen, o les asignan un valor determinado a los efectos estadísticos²⁰. También se plantean problemas debido a que no pueden evaluarse la magnitud y las fuentes de la heterogeneidad estadística, y el número de eventos puede seguir siendo insuficiente para establecer una conclusión definitiva²⁰. El análisis estadístico por intención de tratar (ITT) puede no reflejar la exposición real a los fármacos y sus mecanismos biológicos²⁷.
- ✓ Los subgrupos de pacientes con alto riesgo de presentar efectos adversos suelen estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos, y los datos combinados de diversos ensayos clínicos pueden no poner en evidencia importantes problemas de seguridad para estos subgrupos²⁷.
- ✓ El metanálisis puede no tener el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia en la incidencia de eventos adversos graves (*serious adverse events*, SAE) entre los grupos de tratamiento.
- Los metanálisis de estudios de cohortes y de casos y controles presentan las limitaciones de la naturaleza observacional de estos estudios, pero han demostrado resultar útiles en la estimación del efecto de los fármacos. Una revisión y metanálisis de los estimadores de efectos adversos provenientes de ensayos clínicos y de estudios observacionales ha observado que existe concordancia entre los resultados de ambos tipos de estudios, sobre todo cuando los estudios tienen mayor tamaño¹⁰.

Si bien está ampliamente aceptado que los estudios comparativos permiten comparar y cuantificar, y que los estudios aleatorizados bien realizados pueden controlar los factores de confusión, los diferentes métodos farmacoepidemiológicos presentan todos sus ventajas y sus limitaciones, y diversos tipos de estudios contribuyen de diferente forma a la evaluación de la seguridad de los medicamentos.

Una adecuada evaluación de los efectos de las terapias farmacológicas implica aceptar las limitaciones de los diferentes estudios pero

además exige investigar e interpretar si cada estudio particular está bien realizado y si presenta datos lo suficientemente completos.

En particular, los estudios clínicos controlados y aleatorizados, salvo que estén diseñados con el objetivo específico de investigar la seguridad de la terapia, pueden resultar particularmente débiles en cuanto a la generalización de los resultados y a la evaluación de los efectos adversos.

La evaluación de los efectos adversos de los fármacos debe ser mejorada mediante un riguroso análisis de la información que presenta cada estudio, y debe ser realizada con un enfoque integrador de los métodos disponibles.

III. Estrategias de recolección de datos en Farmacovigilancia

III.1. Vigilancia “pasiva”

Sistemas de Notificación Espontánea

Los sistemas de notificación espontánea desempeñan un importante papel en la detección de nuevas reacciones adversas a medicamentos (RAM); de hecho, en muchas instancias, es el único método disponible para generar señales de fármacos de reciente comercialización o de medicamentos de baja utilización. Estos sistemas, introducidos desde 1964 con la *Yellow Card* en el Reino Unido y luego adoptados por los Centros de Farmacovigilancia de un número cada vez mayor de países, se fundan en la colaboración entre los profesionales de salud, que transmiten la *sospecha* de que un medicamento produjo una reacción adversa, y los Centros de Farmacovigilancia, nacionales o internacionales, que analizan y evalúan estas notificaciones, si es necesario luego toman las decisiones pertinentes, y posteriormente las comunican.

Es un sistema basado en una colaboración *voluntaria* de profesionales de la salud (y en algunos sistemas también pacientes) que notifican a la autoridad sanitaria - a veces a través de un organismo profesional o el laboratorio productor - los datos de su observación clínica relacionados con sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Estas notificaciones son la base de los sistemas de notificación espontánea nacionales e internacionales. La notificación se realiza en la tradicional “Ficha amarilla” o “Tarjeta amarilla”, que se envía en

papel o por vía informática, o simplemente por teléfono, ya que consiste esencialmente en una serie de datos que el notificador debe proporcionar lo más completamente posible. Estos datos permitirán realizar el procedimiento de aproximación a una relación causal o no del efecto adverso comunicado y el fármaco sospechado ("imputación").

Si el acontecimiento adverso es desconocido con anterioridad y se puede establecer una causalidad positiva con el fármaco, las notificaciones obran de hipótesis que pueden contribuir a la posible generación de una señal. Si la reacción adversa es conocida puede servir a la modificación de la frecuencia de aparición de la reacción adversa, en general o en un grupo de pacientes determinado. En uno y otro caso puede servir para la eventual toma de otras decisiones por parte de las autoridades sanitarias, al igual de si se trata de la notificación de una sospecha de falla de calidad.

Como ventajas, el sistema de Notificación Espontánea o voluntaria de efectos adversos a medicamentos abarca en teoría a todos los pacientes bajo tratamiento médico: para las reacciones raras, es el sistema con mejor relación costo-efectividad; y en la gran mayoría de los países es de hecho el único medio disponible para una evaluación de la seguridad del medicamento post-comercialización. A veces unas pocas notificaciones espontáneas bastan para reconocer una nueva señal de un problema de seguridad previamente no conocido.

En cuanto a sus desventajas, las notificaciones espontáneas no pueden brindar la estimación de la incidencia de una reacción adversa, ya que no puede conocerse con exactitud ni el numerador (número de informes) ni el denominador (número de pacientes que reciben el tratamiento). Debido al carácter voluntario, la infranotificación sigue siendo el mayor problema⁴⁴, y el valor de la cuantificación de las reacciones es muy relativo. Otro problema derivado de la heterogeneidad de los notificadores es que la información notificada puede ser incompleta, y resultar poco útil si no se pueden averiguar los datos faltantes (lo que demanda tiempo y ciertos costos). Además, esta información está sujeta a distintas formas de sesgo.

La *calidad de la información* de cualquier notificación de *sospecha de efectos adversos* es fundamental para establecer si existe o no relación causal entre el medicamento y el efecto adverso. Como los sistemas de notificación voluntaria pueden recibir notificaciones de

médicos, farmacéuticos, enfermeras, otros profesionales, y en varios países también de pacientes (por ej. EE.UU., Reino Unido, Argentina), los datos clínicos de las notificaciones pueden variar ampliamente en contenido y calidad.

La notificación voluntaria debe exponer las características del evento adverso, del paciente y de la patología de la forma lo más completa posible, lo que es tanto más importante si el evento adverso es grave. Una buena notificación debe incluir los siguientes datos:

Datos del paciente: el nombre, en lo posible completo, es útil para detectar la doble notificación. Estos datos de filiación son confidenciales; en la información que eventualmente se difunda a los profesionales el nombre no se menciona y se reemplaza por otro tipo de identificación (código, iniciales, número). Deben consignarse los datos demográficos, como edad, sexo; otros datos, como raza, peso y altura deben incluirse si son relevantes. Otros datos de utilidad son el estado del paciente previo a la administración del medicamento, patología concomitante, antecedentes personales patológicos y antecedentes familiares relevantes y presencia de factores de riesgo.

Fármaco o fármacos (o producto) sospechados:

- Detalle de *características de la medicación sospechada* (por ej. dosis, intervalo de dosis, duración del tratamiento (con fechas), nombre del fármaco con DCI (denominación común internacional); nombre de la especialidad farmacéutica, número de lote y fecha de vencimiento).
- *Medicación concomitante*, incluidos productos de venta libre y medicación recientemente discontinuada. Si es necesario, suplementos dietarios y ingesta de hierbas medicinales o productos derivados (por ej., ginkgo biloba)

Descripción del evento adverso, incluyendo tiempo de instalación de signos o síntomas.

- Documentación relativa al *diagnóstico y evolución* del evento adverso (pruebas de laboratorio, signos clínicos, métodos de imagen, etc.)
- *Evolución y desenlace* del evento adverso (por ej. hospitalización, muerte, curación sin secuelas, secuelas físicas permanentes o transitorias)
- Si se dispone, información relativa a respuesta a la *retirada del tratamiento (dechallenge)* o a *reexposición (rechallenge)*.

Por último, es de utilidad incluir los datos del notificador, también de tratamiento confidencial, para el caso de que sea necesario ampliar o precisar algunos datos.

Los esfuerzos para mejorar este sistema deben concentrarse en mejorar la calidad de las notificaciones, y aumentar su cantidad (debe existir una buena correlación entre lo que el sistema de notificación puede reflejar del uso de medicamentos en la práctica, y la capacidad del sistema de analizar eficazmente la información recibida en cada caso particular).

III.2. Farmacovigilancia "activa"

Frente a estos sistemas de Farmacovigilancia "pasiva" (notificación espontánea, fuentes como publicación de casos o series de casos), se han implementado varias estrategias de "Farmacovigilancia activa", en la que se trata de determinar el número y características de efectos adversos en un grupo de pacientes, a través de un proceso organizado previamente con este fin.

- Con finalidad específica de vigilancia de efectos adversos de fármacos se han diseñado diversos registros de datos, como los sistemas de vigilancia hospitalaria, el *Prescription Event Monitoring* (PEM), o algunos registros.
- Otras bases de datos de pacientes, no específicas, ("bases de datos multipropósito") pueden servir para realizar vigilancia de efectos adversos.
- Por parte de los organismos reguladores, y generalmente con la colaboración de los laboratorios, se realiza el seguimiento de pacientes tratados con determinados fármacos, como los mencionados programas de farmacovigilancia intensiva de talidomida y lenalidomida, o con clozapina.

Sistemas de vigilancia hospitalaria

Son sistemas de registro de exposición a medicamentos y efectos adversos en determinadas áreas, por ejemplo hospitales o en áreas de una especialidad específica.

En la vigilancia intensiva hospitalaria se estudian todos los pacientes ingresados a un hospital o servicio del mismo. Se consignan los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su

hospitalización, y las patologías presentadas al ingreso y durante la hospitalización, su evolución, diagnóstico, condiciones al alta hospitalaria, etc.

La vigilancia intensiva hospitalaria genera bases de datos útiles para estudiar efectos agudos y subagudos, para la detección de nuevas interacciones y para la evaluación cuantitativa de sospechas de reacciones adversas.

Prescription Event Monitoring (PEM)

Prescription Event Monitoring (PEM) es un sistema de vigilancia activa de medicamentos recientemente comercializados⁴²⁻⁴⁴. Recoge la información de cualquier evento adverso sufrido por los pacientes en tratamiento con un determinado fármaco. Es un caso particular de vigilancia, con cohortes de aproximadamente 11.000 pacientes en promedio, que se implementó en un organismo independiente del Reino Unido, la Unidad de Investigación de Farmacovigilancia de Southampton.

Toda prescripción de medicamentos autorizados por el Servicio Nacional de Salud emitida por un médico generalista es enviada al PPA (Prescription Pricing Authority). Para determinados medicamentos recién aprobados la PPA envía una copia de aproximadamente las primeras 10.000 prescripciones a la Unidad de Investigación de Farmacovigilancia. Seis meses más tarde, se envía una carta al médico en la que se le solicita que transcriba en una "Ficha Verde" (*Green Card*) toda reacción adversa que haya presentado el paciente durante o después del tratamiento con ese fármaco. Por "toda reacción" se entiende "todo diagnóstico nuevo, motivo de envío a un especialista o ingreso hospitalario, cualquier empeoramiento (o mejoría) inesperado de una enfermedad concomitante, cualquier reacción a un fármaco o toda otra molestia que se considere de importancia".

Este sistema se creó como complemento a la *Yellow Card*, ya que permite una monitorización más completa de una especialidad medicinal en los primeros años de su utilización. La primera experiencia precursora del PEM se hizo con el benoxaprofeno, fármaco del que se recibieron 6.000 "green cards", de las que 8 informaban hepatotoxicidad.

Las ventajas del sistema de Prescription Event Monitoring como método de vigilancia son:

- No se notifican “sospechas” sino “eventos”, por lo que no es necesario que el médico advierta la posible relación causal, y se disponen así de más datos.
- Permite calcular la incidencia de la reacción adversa ya que proporciona un denominador (el número de pacientes bajo tratamiento);
- Al registrar todos los eventos adversos, se pueden detectar RAM que los médicos individualmente no relacionarían con el medicamento y que por lo tanto no comunicarían mediante “Fichas Amarillas”;
- Es una metodología de búsqueda “activa” en los datos de los médicos generales, por lo que tiene una respuesta superior al sistema “pasivo” de Ficha Amarilla;
- Proporciona datos sobre el riesgo de efectos teratogénicos y sobre el riesgo de reacciones adversas en poblaciones especiales como ancianos y niños.

El M-PEM (PEM modificado) tiene el objetivo de combinar los estudios de cohortes convencionales del PEM (vigilancia de la seguridad en general y de riesgos inesperados de los medicamentos) con una vigilancia más enfocada en riesgos específicos, con el objetivo de permitir una caracterización más detallada del uso del medicamento en la vida real, de la adherencia a las recomendaciones para la prescripción y de los eventos que requieren una vigilancia especial de las autoridades reguladoras⁴⁵.

Con el objetivo de mejorar la monitorización de reacciones adversas no conocidas de determinados medicamentos, en 1977 se estableció en Nueva Zelanda, país de unos 4 millones de habitantes, el *New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme* (IMMP).

Este método consiste en establecer cohortes a partir de los datos de prescripción de ciertos medicamentos, información que es recogida a través de los farmacéuticos. Luego se realiza un seguimiento mediante cuestionarios a los médicos prescriptores y se correlaciona con los datos del sistema de notificación voluntaria⁴⁶.

Registros

Un registro (*register*) es una colección ordenada de datos observacionales, por ejemplo de muertes o de nacimientos⁴. Un

registro (*registry*) es un sistema organizado para desarrollar, mantener y utilizar una o más de esas colecciones de datos (*registers*). Los registros se realizan con el objetivo de estudiar la efectividad, la seguridad, o ambas, de un fármaco o grupo de fármacos, o de los fármacos utilizados en una enfermedad en una población definida⁴⁷. Los registros son también ampliamente utilizados para caracterizar la presentación y la evolución clínicas de diversas enfermedades.

Un registro es esencialmente una base de datos sistemática, a partir de la cual se pueden realizar estudios de cohortes. Pueden estar diseñados con un propósito específico o con un objetivo amplio y a menudo recogen información clínica del paciente, como las evaluaciones periódicas del médico tratante, cuestionarios de calidad de vida y valores de laboratorio.

Los registros pueden abarcar el 100% de la población definida en un área determinada (ya sea esté definida por la condición o enfermedad o bien por el uso de fármacos) o puede incluir a los pacientes que voluntariamente lo decidan. Los registros pueden tener comparadores dentro de la misma población (por ejemplo productos biológicos vs. fármacos modificadores de las enfermedades reumáticas; o bien distintos productos biológicos) o pueden enfocarse en una única intervención o método de tratamiento. Las inferencias que pueden hacerse a partir de un estudio basado en datos de un registro dependen de la representatividad de la muestra de población y de lo que se estudia directamente.

Los registros de exposición a fármacos en embarazadas son estudios prospectivos observacionales, que recogen de forma activa la exposición a productos medicinales durante el embarazo y los resultados del embarazo. Existen registros de embarazos de mujeres expuestas directa o indirectamente de ribavirina⁴⁸, o a antiepilépticos⁴⁹⁻⁵¹.

Como principal desventaja, la selección y reclutamiento de los pacientes de los registros puede proporcionar una muestra no representativa. Sus ventajas son la de proporcionar simultáneamente información – a veces detallada – sobre una gran cantidad de factores, como exposición a fármacos, potenciales factores de confusión, modificadores del efecto, y efectos clínicos; y permiten además realizar el seguimiento de los pacientes por periodos prolongados. Además existe la posibilidad de adaptar los registros a nuevos problemas de investigación.

Estudios de farmacovigilancia post-comercialización

Se estudia de manera sistemática la aparición de reacciones adversas en un número importante de pacientes tratados con un nuevo medicamento (de 5,000 a 10,000). Se estudia la incidencia de efectos adversos y se estima el riesgo absoluto en este grupo de pacientes en estudios longitudinales; la prevalencia de reacciones adversas se investiga en los estudios transversales. El principal problema de este tipo de estudios es la carencia de un grupo control que permita realizar comparaciones cuantitativas. Otro problema es que el número de pacientes observados es a menudo demasiado bajo como para poder proporcionar una ventaja sobre la información proveniente de ensayos clínicos en la detección de eventos adversos raros de importancia, que pueden llegar a producir la retirada del medicamento del mercado, tales como la insuficiencia hepática.

Es importante hacer notar que algunos de estos estudios han sido utilizados con fines promocionales, lo que ha sido señalado en diversas publicaciones.

IV. Estudios farmacoepidemiológicos en Farmacovigilancia

Distintos efectos adversos precisan distintos métodos para su detección y verificación. Los diferentes métodos farmacoepidemiológicos²¹ han contribuido y contribuyen a la farmacovigilancia, como lo muestran los siguientes ejemplos.

1. Comunicaciones de casos

Las comunicaciones de casos presentan y analizan los datos de casos individuales de efectos adversos aparecidos bajo un tratamiento (farmacológico, hierbas, vacunas, etc.), formulando de manera implícita o explícita la hipótesis de su causalidad. Los casos pueden haber sido inicialmente notificados a los sistemas de farmacovigilancia, publicados como literatura científica o presentados en congresos.

Cuadro 5
Razones para publicar casos de reacciones adversas a medicamentos ⁵²

- Describir una reacción adversa o interacción recientemente reconocida
- Proporcionar pruebas de una asociación
- Generar hipótesis
- Comprobar hipótesis
- Demostrar técnicas diagnósticas
- Dilucidar mecanismos
- Proponer métodos para el tratamiento de la reacción adversa
- Recordar o educar
- Proporcionar nuevos casos para revisiones sistemáticas

Aunque tradicionalmente han sido situados en el nivel más bajo de la jerarquía de los estudios que proporcionan evidencia científica, hay que enfatizar que muchos importantes problemas de seguridad (que incluso han llevado a retirar o a discontinuar el fármaco en el mercado) han sido detectados a través de comunicaciones de casos. La focomelia por talidomida, la ictericia por halotano, la embolia pulmonar por anticonceptivos orales fueron comunicados inicialmente por este método, al igual que las torsades de pointes relacionadas con terfenadina y administración concomitante de otros fármacos.

Factores importantes son la calidad y rigor de la información aportada, como también que contengan los elementos necesarios para poder aproximar un diagnóstico diferencial y una explicación biológica o farmacológica razonable. Estos dos elementos están presentes, por ejemplo, en la brevísima y concisa carta de McBride con respecto a los casos de malformaciones por exposición a la talidomida en la etapa temprana del embarazo.

Una correcta y completa descripción de uno o más de efectos adversos de medicamentos puede proporcionar una señal útil para identificar los posibles riesgos asociados con el uso de un medicamento y de esta forma originar una investigación más exhaustiva. Sin embargo, solamente un porcentaje de los casos que generan señales son objeto de una investigación epidemiológica formal posterior con el objeto de validar estas hipótesis⁵⁵. En algunas ocasiones se toman medidas reguladoras, como la incorporación de la reacción adversa a los prospectos, solamente en base a la información proporcionada por los casos clínicos notificados o publicados.

El Cuadro 6 resume las recomendaciones de una guía para la publicación de notificaciones de casos de efectos adversos³⁷.

Cuadro 6.

Datos que debe contener una presentación de caso para su publicación³⁷

Categoría	Información necesaria	Información deseable	Datos a incluir si son relevantes
Título	Adecuado al contenido de la notificación		
Paciente			
Datos demográficos	Grupo de edad, sexo	Edad exacta, peso	Altura, grupo étnico, datos obstétricos, Índice de masa corporal, ocupación
Estado de salud actual	Enfermedad o síntomas tratados con el medicamento sospechado	Duración de la enfermedad	Severidad de enfermedad o síntomas. Terapias previas de la enfermedad activa
Historia clínica	Historia clínica relevante al efecto adverso	Exposición previa al fármaco o clase de fármacos. Factores de riesgo subyacentes.	Tratamiento previo de la enfermedad en cuestión Antecedentes de alcohol, tabaco y sustancias de abuso, circunstancias sociales relevantes, antecedentes familiares, familiares tratados con el mismo fármaco o grupo.
Examen físico y exámenes complementarios	Signos físicos patológicos o laboratorio anormal. Para uso fuera de indicación, documentar los motivos de este uso.	Datos de análisis de laboratorio previo, y valores normales de los diversos parámetros.	Hallazgos físicos negativos relevantes

Cuadro 6 (cont.)

Datos que debe contener una presentación de caso para su publicación³⁷

Categoría	Información necesaria	Información deseable	Datos a incluir si son relevantes
Paciente (cont.) Evolución	Desenlace: consignar muerte, situaciones de peligro de muerte, hospitalización o prolongación de la hospitalización, secuelas significativas.	Estado del paciente varios meses tras el evento adverso	
Medicamento Identificación	Fármaco sospechado identificado con DCI (denominación común internacional) Los medicamentos a base de hierbas pueden ser descriptos por sus ingredientes, partes de la planta y tipo de preparación (por ej., crudo o extracto) Para los productos manufacturados, nombre del productor.	Marca comercial del medicamento sospechado. Forma farmacéutica y dosis por unidad. Para los extractos de hierbas, tipo y concentración del solvente de extracción utilizado. Para los productos de hierbas, consignar si el producto o sus ingredientes están autorizados, y si se han recogido muestras para su análisis.	Fórmula del producto. Para los productos herbáceos manufacturados, si existen estándares para el producto, sus ingredientes y concentración, y para los extractos, la relación fármaco-extracto
Dosis	Dosis aproximada, duración del tratamiento	Dosis exacta, fechas de comienzo y de finalización del tratamiento	Concentración del fármaco en sangre u otros fluidos. Fecha de remiso de la terapia.
Administración		Vía de administración	Adherencia del paciente.

Cuadro 6 (cont.)

Datos que debe contener una presentación de caso para su publicación⁵⁷

Categoria	Información necesaria	Información deseable	Datos a incluir si son relevantes
Medicamento Periodo de latencia fármaco-reacción	Duración del tratamiento antes de la aparición del evento adverso	Intervalo entre la primera dosis y aparición del evento; igual con última dosis	Intervalo última dosis-resolución
Fármacos y terapias concomitantes	Determinación de la contribución potencial de la medicación concomitante al evento adverso	Descripción de terapias concomitantes incluyendo los fármacos de venta libre, hierbas, etc.	Inicio y finalización de terapias concomitantes
Acontecimiento adverso	Descripción del evento adverso y su severidad de acuerdo a las definiciones establecidas. Desenlace del evento adverso.	Descripción del evento adverso y su severidad, fecha de aparición, duración del evento adverso.	Definición del caso si han sido afectados dos pacientes o más. Tratamiento específico para el evento adverso.
Discusión	Incluir la presencia o ausencia de pruebas que apoyen una relación causal incluyendo relación temporal, respuesta a la suspensión del fármaco o a la re-exposición (o bien consignar por qué no se realizó). Discusión de las notificaciones previas del evento adverso en la literatura médica y en el prospecto.	Procedimientos diagnósticos realizados para confirmar el diagnóstico final. Plausibilidad biológica. Discutir otras causas posibles. Discusión de notificaciones previas a agencias reguladoras	Para las notificaciones de series de casos, seguir las recomendaciones de Edwards et al. Discusión de evolución o ensayos clínicos planificados para la investigación del evento adverso.

- **Terfenadina y torsades de pointes**

Terfenadina es un antihistamínico anti-H₁ aprobado a comienzos de 1985. En 1990 se publicó el caso⁵⁸ de una mujer de 39 años que fue hospitalizada por presentar episodios de síncope dos días antes, lo que se consideró compatible con causas cardiovasculares. Diez días antes de la hospitalización había comenzado a tomar terfenadina como antihistamínico y cefaclor como antibiótico. Al octavo día del tratamiento con terfenadina la paciente se automedicó con ketoconazol vaginal para una candidiasis, posiblemente relacionada con el tratamiento antibiótico, y también medroxiprogesterona. Durante la hospitalización presentó episodios sincopales con torsades de pointes. Cuando se le retiraron las medicaciones, la paciente no volvió a presentar estos episodios. Este caso contribuyó a la detección de la señal de interacciones que terminaría con la retirada de terfenadina del mercado.

2. Comunicaciones de series de casos

Cuando se reúnen datos de varios casos similares, se refuerza la hipótesis de la relación entre la reacción adversa y el fármaco, lo que puede generar una señal.

Son numerosos los ejemplos de comunicaciones de casos que han motivado la detección de una señal, y en algunos casos se ha producido la posterior retirada del mercado del producto, según se ha señalado en los capítulos I, II y III (el porcentaje de productos retirados o discontinuados del mercado por problemas de seguridad se sitúa en torno al 4%).

- **Fenfluramina y dexfenfluramina e hipertensión pulmonar⁵⁹⁻⁶²**

Fenfluramina es una amina simpaticomimética cuya acción anorexígena es producida por mecanismos serotoninérgicos centrales. Fenfluramina produce la liberación de serotonina e inhibe su recaptación, y puede también tener actividad agonista a nivel de receptores. El isómero de fenfluramina, dexfenfluramina, parece tener una actividad más selectiva a nivel central. Fentermina es un agente noradrenérgico que interfiere con el aclaramiento pulmonar de serotonina.

Un estudio de casos y controles realizado en Francia estimó que la hipertensión pulmonar idiopática presentaba una fuerte relación con el consumo de anorexígenos derivados de fenfluramina. La

hipertensión pulmonar también había sido relacionada con el uso de fentermina. Estos fármacos pueden causar hipertensión pulmonar por la acción vasoconstrictora de la serotonina o por alteración de la despolarización del músculo liso pulmonar. Se han publicado casos de valvulopatías asociadas con fármacos como ergotamina y metisergida, que tienen un mecanismo serotoninérgico, y con los niveles de serotonina elevados del síndrome carcinoide.

Fenfluramina y fentermina fueron aprobados por separado en los EE.UU. como fármacos anorexígenos. Aunque el tratamiento combinado no había sido aprobado, en 1996 se prescribían más de 18 millones de estos fármacos combinados, porque permitía reducir las dosis de cada uno (y posiblemente los efectos adversos relacionados) manteniendo el efecto terapéutico.

En 1997 se publicó una serie de casos de 24 mujeres con valvulopatías, 8 de las cuales presentaban también hipertensión pulmonar. La FDA publicó ese año una recomendación de notificar estos efectos debido a 33 notificaciones recibidas. Aunque inicialmente el efecto se atribuyó al sinergismo de ambos fármacos, posteriormente se describió en pacientes que eran tratados con solamente con fenfluramina o dexfenfluramina.

Fenfluramina y desfenfluramina fueron retirados del mercado en 1997 debido a que, de acuerdo a las comunicaciones de casos y al mecanismo fisiopatológico (semejanza con lesiones de pacientes con síndrome carcinoide), se consideraron relacionadas con la presentación de valvulopatías.

- *Pemolina y hepatotoxicidad*⁶³⁻⁶⁶

Pemolina es un estimulante del SNC que fue aprobado en EE.UU. en 1975 para el tratamiento de un trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En 1995 se publicó el caso de un niño de 14 años que había recibido pemolina durante 16 meses y metilfenidato durante 2 meses; el niño inicialmente presentó ictericia, progresó a insuficiencia hepática, se le realizó un trasplante y finalmente falleció. Descartadas todas las causas alternativas (infecciones, tumores, enfermedades metabólicas y exposición a otros químicos), y con una biopsia con características de lesión hepática por fármacos, los autores atribuyeron la causalidad a pemolina.

Previamente habían sido publicados otros dos casos de hepatotoxicidad con pemolina. En base al cálculo de que unos 80,000 niños habían sido tratados con pemolina en los EE.UU. hasta entonces, los autores concluyeron, que el tratamiento con pemolina implicaba un significativo aumento del riesgo ($RR= 45$) de presentar hepatotoxicidad. Tras la publicación de este caso siguieron otras, y la autoridad reguladora de Canadá retiró el producto del mercado en 1999, a lo que siguió la retirada en otros países, como Italia (1998), Reino Unido (1999) y España (2001)⁶⁶, a raíz de casos de hepatotoxicidad por pemolina comunicados en cada país. De 1977 a 1998, se notificaron a FDA 30 casos de hepatotoxicidad por pemolina, de los cuales murieron 7 niños. En EE.UU., el producto fue finalmente discontinuado por el fabricante en 2005.

3. Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes comparativos estudian los efectos de los fármacos comparando dos grupos de poblaciones con diferente exposición (un grupo expuesto a un medicamento y el otro no).

- *Tamoxifeno y antidepresivos inhibidores de CYP2D6*

Tamoxifeno es un profármaco que debe ser metabolizado – principalmente por el citocromo CYP2D6 – a su metabolito activo endoxifeno. Un estudio de cohortes realizado en Canadá⁶⁷ estimó un aumento del riesgo de muerte por cáncer de mama tras el tratamiento con tamoxifeno, en relación con el tratamiento concomitante de antidepresivos inhibidores irreversibles del CYP2D6, como paroxetina, en comparación con el uso de otros antidepresivos que no inhiben esta isoenzima.

- *Síncope y accidente cerebro-vascular en pacientes ancianos tratados con inhibidores de la colinesterasa*

Los inhibidores de la colinesterasa (como donepezil, galantamina y rivastigmina) se prescriben para el tratamiento de la demencia. Sus efectos adversos, como bradicardia y síncope, pueden causar consecuencias permanentes como la colocación de marcapasos o fracturas de cadera. Un estudio de cohortes⁶⁸ estimó que en una población de unos 80,000 pacientes, los tratados con inhibidores de la colinesterasa (unos 20,000) presentaron un aumento significativo

de la frecuencia de consultas hospitalarias por síncope, consultas por bradicardia, colocación de marcapasos y fractura de cadera. Un estudio de casos y controles⁶⁹ confirmó este aumento de riesgo para bradicardia.

4. Estudios de casos y controles

La finalidad de los estudios de casos y controles es la estimación del riesgo de que el uso de un determinado medicamento (o la asociación de dos o más medicamentos) provoque una patología¹⁵. Esta estimación no establece causalidad¹¹, cuantifica una asociación entre una exposición determinada y una patología determinada, que sirve para apoyar o desestimar una hipótesis de causalidad.

Los estudios de casos y controles han verificado la relación entre anticonceptivos y tromboembolismo venoso (1967), *dietilestilbestrol* (DES) y la presencia de carcinoma vaginal de células claras en las hijas de las pacientes tratadas con DES^{70, 71} (1972), uso de ácido acetilsalicílico en niños y síndrome de Reye (1985), el síndrome de eosinofilia-mialgia causado por la contaminación de L-triptofano (1990), la terapia hormonal de reemplazo y tromboembolismo venoso (1996) y cáncer de mama (1997), anticonvulsivantes y síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica (1999), olanzapina y diabetes (2002), y fluoroquinolonas y tendinopatías (2002). Otros problemas importantes verificados por estudios de casos y controles son:

- *Benfluorex y valvulopatías*⁷¹⁻⁷⁹

Benfluorex es un derivado de la fenfluramina aprobado en Europa en 1976 como fármaco hipolipemiante e hipoglucemiante. En EE.UU. no se comercializó. Diversas publicaciones presentaron casos de hipertensión pulmonar severa y valvulopatías cardíacas en pacientes tratados con benfluorex. En 2006 se publicó una serie de 5 casos de hipertensión pulmonar y una valvulopatía en pacientes diabéticas tratadas con benfluorex. Los resultados de un estudio posterior realizado en Francia sugirieron una fuerte relación entre el tratamiento con benfluorex y valvulopatía mitral. En 2010 se publicó un estudio de casos y controles que demostraba una asociación entre las valvulopatías sin causa aparente ("inexplicadas") y el tratamiento previo con benfluorex, que se presentó en 19 de los 27 casos y en 3 de los 54 controles.

Posteriormente, un estudio de cohortes comparativo que utilizó datos del sistema de seguridad social de Francia y de un registro nacional de hospitales estudió las hospitalizaciones por valvulopatías en una población de más de un millón de pacientes diabéticos, de los cuales el 4.1% habían sido tratados con benfluorex. Se observó que los pacientes diabéticos presentaban un aumento del riesgo de hospitalización por valvulopatías en los dos años posteriores al tratamiento con benfluorex, y que este riesgo aumentaba con la dosis acumulada.

En diciembre de 2009, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la retirada de benfluorex de los mercados europeos. En España benfluorex había sido retirado del mercado en 2003. La Agencia francesa de medicamentos estimó que se pueden haber producido unas 500 muertes en Francia por el uso de benfluorex.

Ya se ha mencionado anteriormente que los derivados de fenfluramina también han sido relacionados con la hipertensión pulmonar, al igual que otros anorexígenos. Un estudio de casos y controles publicado en Francia en 1996 estimó que la hipertensión pulmonar idiopática presentaba una fuerte relación con el consumo de anorexígenos derivados de fenfluramina, al igual que otro publicado en EE.UU en 2000. La hipertensión pulmonar también había sido relacionada con el uso de fentermina. Estos fármacos pueden causar hipertensión pulmonar por la acción vasoconstrictora de la serotonina o por alteración de la despolarización del músculo liso pulmonar.

Los resultados de otros estudios de casos y controles han planteado o replanteado otros importantes problemas de seguridad⁸⁰:

- Los estudios de casos y controles y metanálisis⁸¹ de casos y controles han confirmado la relación entre las hemorragias digestivas (HD) y la ingesta de AINEs. Un estudio de casos y controles realizado en España e Italia⁸² estimó que el 38% de los casos de hemorragia intestinal eran atribuibles a AINEs, y que el riesgo estimado para cada AINE era dosis-dependiente. El riesgo más alto se estimó para ketorolaco. Otro metanálisis de estudios de casos y controles encontró que el ácido acetilsalicílico estaba relacionado con HD aún a dosis bajas⁸³ o con formulaciones gastroentéricas. Muchos otros estudios han confirmado la relación entre AINEs y hemorragia digestiva alta (HDA)⁸⁴.

- El aumento del riesgo de (HDA) con el tratamiento antiagregante y anticoagulante, riesgo que aumenta con el tratamiento combinado⁸⁵.
- El aumento del riesgo de HDA por la adición de AINEs al tratamiento anticoagulante oral⁸⁶.
- Drospirenona y aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV): a pesar de los resultados de dos estudios observacionales, un estudio⁸⁷ en 65 casos y 214 controles publicado recientemente ha estimado que la incidencia de TEV no mortal es aproximadamente 3 veces mayor en las pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales (AO) con drospirenona que con las tratadas con AO que contienen levonorgestrel.

5. Ensayos Clínicos controlados aleatorizados

En ciertos casos, en los ensayos clínicos pre-autorización se identifican riesgos potenciales (o potenciales beneficios), pero no pueden evaluarse en forma completa por el reducido tamaño de la muestra para este fin, o por los criterios de exclusión de subpoblaciones de pacientes en estos ensayos clínicos previos a la autorización (niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática), ya que estos pacientes pueden metabolizar el fármaco de manera diferente.

Cuando en los ensayos clínicos pre-autorización se han identificado riesgos que pueden ser significativos, se requieren estudios clínicos adicionales para evaluar el mecanismo de acción de la reacción adversa.

- Se pueden realizar estudios farmacocinéticos para investigar el efecto clínico o la variación en la biodisponibilidad cuando se han identificado interacciones potenciales fármaco-fármaco o fármaco-alimento, de acuerdo al perfil esperado de utilización del fármaco en la práctica clínica y a sus propiedades farmacológicas.
- En algunos casos, se pueden realizar además estudios farmacogenéticos (farmacocinéticos o farmacodinámicos) con el objetivo de conocer si la dosis u otra variable están relacionadas con un riesgo aumentado de presentar el efecto adverso en un grupo de pacientes con un rasgo genético particular.

- Los ensayos clínicos con objetivos específicos de evaluar la seguridad de los fármacos son en general solicitados por las autoridades reguladoras para la evaluación de señales detectadas mediante métodos de vigilancia o en ensayos clínicos. Es el caso de sibutramina, que fue objeto de un ensayo post-autorización para evaluar problemas de seguridad no confirmados estadísticamente en los estudios pre-autorización.
- Una vez que un fármaco ha sido autorizado para una determinada indicación, pueden iniciarse o seguir en curso otros ensayos clínicos que investigan el efecto de ese fármaco para otras indicaciones (estos estudios se consideran de Fase III, porque el fármaco – si bien está comercializado – se investiga para una indicación diferente). En el caso de rofecoxib, por ejemplo, ensayos para otra indicación, que fueron más prolongados, permitieron la confirmación estadística de la asociación de rofecoxib e infarto de miocardio.
- **Rofecoxib e infarto de miocardio** ⁸⁸⁻⁹⁵

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un conjunto heterogéneo de moléculas, y sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas están relacionadas con la inhibición que ejercen estos compuestos sobre las prostaglandinas, como así también los efectos gastrointestinales adversos, que pueden ser graves como hemorragias digestivas. Debido a su gran consumo, las gastropatías asociadas al uso de AINEs son una causa importante de morbilidad, internaciones y mortalidad, por lo que desde hace tiempo se busca la manera de lograr el efecto antiinflamatorio minimizando los efectos gastrointestinales. A comienzos de los años 90, se descubrieron dos isoformas de la ciclooxigenasa, y se postuló que la inhibición de la Ciclooxigenasa 2 –producida en el sitio de la inflamación –(COX₂) estaba relacionada en mayor grado con las propiedades terapéuticas de los AINEs, y que la inhibición de la Ciclooxigenasa 1 –constitutiva o configurativa, que aparece en casi todas las células y tejidos normales – (COX₁) era la responsable de sus efectos adversos, especialmente úlceras gástricas, que son consecuencia de la disminución de la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa estomacal como PG₁ y PG₂. La aspirina modifica las dos COX 1 y 2 de manera equivalente y logra la inhibición irreversible de la actividad de estas enzimas: las plaquetas son especialmente sensibles a la inactivación irreversible prolongada de la ciclooxigenasa mediada

por aspirina, porque no tienen capacidad de sintetizarla nuevamente, lo que implica que una sola dosis del fármaco inhibirá la ciclooxigenasa plaquetaria durante los 8 a 11 días que dura la plaqueta. Los inhibidores de la COX₂ comenzaron a desarrollarse a partir del conocimiento de que los efectos adversos son producidos por la inhibición de la COX₁ y los efectos terapéuticos son producidos por la inhibición de la COX₂.

Rofecoxib es un inhibidor de la COX-2. Un estudio randomizado y controlado que investigó la seguridad gastrointestinal de rofecoxib y naproxeno (VIGOR) mostró un aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio (IM) en los pacientes tratados con rofecoxib, y los autores atribuyeron el resultado a un efecto cardioprotector del naproxeno, como resultado de la inhibición plaquetaria, más que a los efectos adversos de rofecoxib. Ésta podría ser una explicación, pero la otra es que los AINEs inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) no solamente no inhiben la agregación plaquetaria sino que también inhibe la producción de prostaciclina (PGI₂). Este efecto podría haber producido de igual forma el aumento del riesgo cardiovascular de rofecoxib. En mayo de 2001 el productor de rofecoxib reafirmó su seguridad cardiovascular, y numerosas opiniones apoyaron la tesis de que en realidad este riesgo incrementado se debía a un efecto cardioprotector de su comparador, el naproxeno

Posteriormente se realizó otro estudio clínico controlado y aleatorizado, que utilizaba placebo como comparador, el Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) confirmó de manera inequívoca la asociación entre rofecoxib y el riesgo de eventos vasculares: en 3 años de estudio, se observó que tras 18 meses de tratamiento con rofecoxib los pacientes presentaban un riesgo de eventos cardiovasculares aumentado (3,5%) respecto al de pacientes con placebo (1,9%). El 30 de septiembre de 2004 el rofecoxib fue retirado del mercado mundial por su fabricante debido a los resultados provisionales del estudio APPROVe.

En este caso, a la falta de una evaluación adecuada de la plausibilidad biológica de la diferencia de efectos cardiovasculares entre naproxeno y rofecoxib, se sumó el hecho de los datos de seguridad provenientes del estudio VIGOR y de los que el productor disponía desde 2001 no fueron revelados a la autoridad reguladora. La potencial toxicidad cardiovascular de rofecoxib también se conocía a partir de los resultados de los ensayos en enfermedad de Alzheimer, que mostraron un exceso de muertes debido a enfermedad cardíaca.

Posteriormente se publicó un metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en 21.432 adultos con problemas musculoesqueléticos crónicos que comparaban rofecoxib 12.5 a 50 mg/día con otros AINEs o con placebo, el que mostró mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes con rofecoxib (52 casos) frente a 12 casos en pacientes tratados con placebo, naproxeno u otros AINEs.

Recientemente se publicó un metanálisis realizado con el objetivo de determinar si los datos de los ensayos clínicos publicados y no publicados, controlados con placebo, habrían podido revelar el riesgo cardiovascular asociado con rofecoxib antes de su retirada en 2004. Los resultados de este metanálisis (que incluyó 30 estudios de 4 semanas a 4 años de duración), demostraron que en diciembre de 2000 ya se podía advertir una tendencia hacia un aumento en el riesgo cardiovascular asociado con rofecoxib en comparación con placebo, y que alcanzaron el valor de significación estadística ($p=0.05$) en junio de 2001, casi tres años y medio antes de la retirada voluntaria del rofecoxib.

- *Sibutramina y riesgo cardiovascular*⁹⁶⁻¹⁰²

Sibutramina es un un bloqueador de la captación de serotonina y norepinefrina, con efectos centrales y periféricos, causando saciedad post-prandial. También aumenta la frecuencia cardiaca en 4-5 latidos por minuto y aumenta la presión arterial en 1-3 mmHg. El efecto alcanzado era una pérdida del 5% del peso en el 46 % de los pacientes tratados. Este fármaco contra la obesidad fue aprobado en 1997 en los EE.UU. y en 1999 en Europa, así como en otros países, pero debido a las dudas sobre las potenciales consecuencias a largo plazo sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca, se solicitó como compromiso realizar un estudio de seguridad cardiovascular post-autorización. Este estudio fue el Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial; el protocolo comenzó en 2000.

En marzo de 2002, Public Citizen solicitó a la FDA la retirada de sibutramina del mercado de los EE.UU.⁹⁸ debido a que “de acuerdo a la base de datos de FDA, desde su lanzamiento a principios de 1998, 29 muertes (entre las cuales 19 de causa cardiovascular) habían sido notificadas con el uso de sibutramina”, y en septiembre de 2003 reiteró su petición citando otras 30 muertes cardiovasculares en la base de datos de FDA, el 68% de estas 49 muertes se habían producido en personas de menos de 50 años. La negativa de la FDA señalaba que “los sistemas de notificación pasivos de seguridad de

medicamentos no son adecuados para evaluar si un fármaco aumenta el riesgo para eventos adversos que ocurren comúnmente en la población para la cual el fármaco está indicado. El infarto de miocardio, ACV, insuficiencia cardíaca y arritmias son muy frecuentes en pacientes con obesidad⁷

En la población de los estudios clínicos pre-aprobación, los pacientes con antecedentes cardiovasculares estaban excluidos, mientras que constituían un 2.6% de los pacientes que utilizaron el medicamento en la práctica. No se habían detectado señales de riesgo cardiovascular aumentado en los ensayos controlados pre-autorización. EMA solicitó entonces un estudio para investigar la frecuencia de eventos cardiovasculares y los resultados clínicos a largo plazo de sibutramina. Se requirió que el estudio incluyera una amplia proporción de población con alto riesgo cardiovascular (lo que estaba contraindicado en la autorización de comercialización inicial) y que el estudio tuviera una duración más extendida que la que se necesitó para comprobar la pérdida de peso, ya que se intentaba evaluar la seguridad cardiovascular (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebro-vascular no mortal y muerte cardiovascular). El estudio SCOUT⁹⁹ mostró un aumento del riesgo relativo para infarto de miocardio y ACV en los pacientes tratados con sibutramina (11.4% en el grupo con sibutramina frente a 10% en el grupo placebo), pero no se demostró aumento del riesgo de muerte por causas cardiovasculares.

En enero de 2010, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de EMA recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de sibutramina¹⁰⁰, lo que se hizo efectivo medio año después, al igual que en EE.UU. (octubre de 2010)¹⁰¹ y en muchos países, incluida Argentina (retirada en octubre de 2010).

- *Otros estudios*

Recientemente la FDA ha solicitado evaluar la seguridad de los beta-agonistas de acción prolongada en el tratamiento del asma cuando son utilizados con corticosteroides inhalados¹⁰². Se ha solicitado a los productores la realización de estudios randomizados, controlados, doble ciego, que comparen corticosteroides inhalados y corticosteroides inhalados más beta agonistas de acción prolongada. Se ha solicitado la realización de cuatro estudios en adultos y adolescentes de 12 años o más y uno en niños de 4 a 12 años. La duración y el número de pacientes, así como los objetivos del estudio

han sido especificados por la autoridad reguladora. Se espera obtener resultados en 2017.

6. Metanálisis de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos realizados con un fármaco y una indicación determinados pueden no tener una muestra de un tamaño suficiente como para poder estimar un efecto adverso. El metanálisis de ensayos clínicos permite incluir en un único cuerpo de datos (de eficacia o de seguridad) los resultados de varios ensayos clínicos y de obtener una estimación del efecto del fármaco con mayor poder estadístico. Esto requiere que los estudios incluidos sean de calidad uniforme y características compatibles para que sus datos puedan ser combinados.

La evaluación de la evidencia publicada en eficacia y seguridad de fármacos es la base para confeccionar guías clínicas, las que influyen en decisiones terapéuticas que afectan a miles o a millones de personas en la práctica clínica¹⁰⁴. Los metanálisis de publicaciones tienen como problema principal que los estudios con resultados negativos, o realizados sobre una muestra reducida pueden no haber sido publicados o no estar disponibles en el idioma en que se trabaja (lo que se conoce como “sesgo de publicación”). El sesgo de publicación es un tema especialmente crítico cuando lo que se desea evaluar son problemas de seguridad del medicamento estudiado, porque habitualmente se tiende a evitar su publicación. La no publicación de ensayos clínicos con resultados negativos es frecuente, como así también la omisión de importantes datos de seguridad en las publicaciones de ensayos clínicos¹⁰⁵. El “sesgo de publicación” hace que los metanálisis basados solamente en datos de ensayos clínicos publicados puedan producir resultados erróneos.

La “medicina basada en pruebas” supone que los datos disponibles para el análisis son completos y no están sesgados, y solamente desde esta perspectiva puede producir resultados válidos¹⁰⁴. La publicación selectiva de ensayos clínicos y de los resultados de estos ensayos clínicos puede llevar a estimaciones falsas sobre la eficacia de un fármaco y su perfil riesgo-beneficio. La no publicación de ensayos clínicos constituye un fraude científico que puede producir daños graves a los pacientes, familias, los profesionales que prescriben y a la salud pública¹⁰⁶. Además, las decisiones clínicas basadas en conclusiones erróneas significan erogaciones económicas, muchas

veces financiados por los Estados. Todos los ensayos clínicos deben ser registrados, desarrollados, analizados y publicados de manera adecuada y objetiva.

Varios problemas de seguridad recientes se han detectado por metanálisis de ensayos clínicos, como el riesgo aumentado de ideación o intención de suicidio en niños por el uso de antidepresivos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, el aumento de mortalidad por anticolinérgicos inhalatorios (ipratropio o tiotropio)¹¹⁰⁻¹¹¹, el aumento de riesgo de mortalidad por el uso de epoetinas¹¹²⁻¹¹⁸ en cáncer o en insuficiencia renal y el aumento del riesgo cardiovascular con rosiglitazona^{119,120}.

- *Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)*

Debido al uso “fuera de indicación” de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en niños y jóvenes, y a informaciones previas de la autoridad reguladora del Reino Unido¹²¹, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) inició, como parte de una guía clínica, una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad del uso de antidepresivos en este grupo de edad¹¹.

Inicialmente los autores intentaron, sin resultados, obtener los datos de ciertos ensayos clínicos por parte de los fabricantes. Estos datos no publicados fueron dados a conocer en la página web del comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido, que acababa de realizar su propia revisión sobre antidepresivos en niños y jóvenes¹¹. En base a esta información, a la que no se había podido tener acceso, los autores reevaluaron el riesgo-beneficio de cada ISRS disponible utilizando los datos publicados y los no publicados.

En el análisis del conjunto de estos datos, los investigadores observaron que los dos ensayos clínicos publicados sugerían un perfil riesgo-beneficio favorable para fluoxetina, lo que también era sugerido por los datos no publicados. Los datos publicados de un ensayo clínico con paroxetina y dos ensayos de sertralina sugerían dudosos o muy débiles perfiles riesgo-beneficio; para ambos fármacos, la inclusión de los datos no publicados indicaban mayores riesgos que beneficios. Los datos de dos ensayos clínicos no publicados de citalopram y venlafaxina mostraban un perfil de riesgo-beneficio no favorable. Las conclusiones del metanálisis cambiaron sustancialmente¹¹ con la inclusión de los datos de los estudios no publicados, ya que los datos publicados sugerían un perfil riesgo-

beneficio favorable para algunos ISRS, pero con la inclusión de los datos no publicados los riesgos superaban a los beneficios; solamente para fluoxetina presentaba un perfil riesgo-beneficio favorable.

Las evaluaciones posteriores confirmaron estos resultados. En diciembre de 2003, continuando con su evaluación, la MHRA extendió la contraindicación a citalopram, escitalopram, sertralina y venlafaxina en la depresión de niños y adolescentes¹²³⁻¹²⁵. En abril de 2004 la EMA (European Medicines Agency, EMEA en ese entonces) desaconsejó el uso de paroxetina para el tratamiento de la depresión en menores de 18 años¹²⁶. La agencia Española del Medicamento difundió una alerta indicando que los ISRS no deben ser utilizados en ese grupo de población. En octubre de 2004 la FDA alertó sobre el riesgo aumentado de ideación y comportamiento suicida en menores de 18 años bajo tratamiento con ISRS, y modificó los prospectos. La decisión estuvo basada en ensayos clínicos controlados con placebo, de hasta 4 meses de duración, con nueve antidepressivos, incluyendo los ISRS, en 4.400 niños y adolescentes con depresión mayor o trastorno obsesivo-compulsivo, que mostró que los tratados con antidepressivos presentaban un riesgo del 4% en comparación con el 2% de los tratados con placebo (no hubo muertes entre los participantes).

Entre los ISRS, solamente fluoxetina está indicado por la FDA en el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes. Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y clomipramina están indicados en el tratamiento del Trastorno Obsesivo-Compulsivo en niños y adolescentes. Posteriormente la EMA (12/04) emitió un comunicado desaconsejando el uso de ISRS en niños y adolescentes por un aumento en el riesgo de ideación y comportamiento suicida. La ANMAT emitió una alerta similar y modificación de prospectos (Disp. ANMAT 7908/04).

- *Epoetinas y aumento de la mortalidad*

Las epoetinas son agentes eritropoyéticos. Los pacientes con insuficiencia renal y con cáncer presentan a menudo valores bajos de hemoglobina. Un ensayo clínico abierto estudió el efecto de la administración de epoetina en pacientes con insuficiencia renal que fueron asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento para alcanzar niveles de hemoglobina de 13,5 y de 11,3 g/dL respectivamente durante aproximadamente más de un año. Se observó que los pacientes del grupo con valores superiores de

hemoglobina presentaban un riesgo aumentado de muerte, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular, y no presentaban mejoría en la calidad de vida.

Un metanálisis que incluyó nueve ensayos clínicos con más de 5,000 pacientes estimó un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas y trombosis de la fístula arteriovenosa en el grupo con valores más altos de hemoglobina comparado con el grupo de menor hemoglobina, y peor control de la tensión arterial.

Un metanálisis que investigó la mortalidad en los estudios clínicos de casi 14,000 pacientes tratados con estimuladores de la eritropoyesis observó un aumento del riesgo en la mortalidad.

En 2008, en base a los resultados de seis ensayos clínicos que demostraron disminución de la supervivencia y/o progresión tumoral en pacientes tratados con un agente estimulador de la eritropoyesis, la FDA reforzó las recomendaciones de seguridad de estos productos. Otros dos ensayos clínicos en cáncer de mama y cáncer cervical mostraron aumento de la mortalidad o de la progresión tumoral en pacientes tratadas con estos agentes.

Posteriormente la agencia reguladora europea (EMA) y la FDA realizaron cambios en la información del producto incorporando los resultados de estos estudios y advertencias para el uso de estos productos.

- *Rosiglitazona y riesgo cardiovascular*

La diabetes es un importante y reconocido factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, que ha sido relacionada con aproximadamente el 70% de la mortalidad en las personas diabéticas. La disminución sostenida de los valores de glucosa por el tratamiento hipoglucemiante no siempre se traduce en beneficios clínicos para el paciente como la disminución de la mortalidad cardiovascular. Rosiglitazona es un hipoglucemiante oral del grupo de las tiazolidinedionas.

En 2007 se publicaron tres metanálisis^{119-120, 127} sobre las consecuencias del tratamiento de rosiglitazona sobre los eventos cardiovasculares. Un metanálisis¹²⁸ que evaluó los efectos del tratamiento de rosiglitazona sobre el infarto de miocardio (IM) y la mortalidad cardiovascular, incluyó 42 estudios con un total de unos

28,000 pacientes, de los cuales 15,500 estaban tratados con rosiglitazona. Se estimó que el uso de rosiglitazona aumentaba el riesgo de infarto de miocardio (OR 1.43%, intervalo de confianza 1.03 a 1.98), así como la muerte por causas cardiovasculares (OR 1.64%, intervalo de confianza 0.98 a 2.74). Es decir que se mostraba un riesgo cardiovascular aumentado, pero estadísticamente no significativo en cuanto a la muerte por causas cardiovasculares. También se encontró un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca.

En base a los resultados de tres metanálisis realizados por separado, el comité asesor de la FDA resolvió reforzar las recomendaciones¹²⁹ para el uso de rosiglitazona. En estos tres metanálisis, la mayor parte de los estudios tenían una duración de 6 meses, y los ensayos que más contribuían a los resultados de seguridad eran los más largos¹³⁰.

Un metanálisis posterior¹³¹ (“acumulativo”), publicado en junio de 2010, incluyó 56 ensayos clínicos, con 35,531 pacientes, de los que 19,500 estuvieron tratados con rosiglitazona y el resto con terapia de control. Se incluyeron todos los ensayos clínicos de rosiglitazona de al menos 6 meses de duración que informaban eventos adversos. Los resultados mostraron un aumento del riesgo de infarto de miocardio pero no de mortalidad cardiovascular. Estudios observacionales¹³² y metanálisis de estudios observacionales¹³³, publicados posteriormente, obtuvieron también resultados de un aumento de eventos adversos cardiovasculares.

En septiembre de 2010, la agencia europea EMA decidió retirar el fármaco del mercado¹³⁴, a lo que siguió la retirada en otros países. FDA restringió las indicaciones de este fármaco a los pacientes que no podían controlar su diabetes con otras medicaciones¹³⁵⁻¹³⁶. En octubre de 2010, en Argentina ANMAT publicó recomendaciones de no iniciar nuevos tratamientos¹³⁷, dispuso modificaciones en el prospecto¹³⁸ y solicitó un Plan de Minimización de Riesgo para las especialidades medicinales que contengan el principio activo.

V. De la detección y verificación a la regulación

Como actividad de salud pública, la farmacovigilancia debe realizar primero una evaluación del riesgo y luego la implementación de las medidas surgidas de esa evaluación¹³⁹. En una primera etapa se realiza un análisis del riesgo, que comprende la identificación, cuantificación o estimación del riesgo, y la evaluación del riesgo.

Posteriormente se ejecutan y se evalúan las medidas adoptadas, desde la comunicación del problema de seguridad a los profesionales de la salud o a la población en su conjunto a la implantación de estrategias preventivas específicas.

En la evaluación del riesgo/beneficio para decidir una medida reguladora se consideran la gravedad del problema de seguridad, la importancia de la enfermedad tratada, el número de personas en riesgo, la eficacia demostrada del fármaco y la existencia de tratamientos alternativos.

Una vez verificado un problema de seguridad grave que afecte negativamente la relación beneficio/riesgo del fármaco los organismos reguladores adoptan decisiones que van desde las recomendaciones a los médicos y pacientes a la retirada del fármaco del mercado, pasando por medidas intermedias como solicitud de nuevos estudios, restricciones de indicación, etc.

Sin embargo, no todos los países adoptan las mismas medidas y en ciertos casos existe un considerable retraso en la toma de decisiones.

Resumen

En la vigilancia post-autorización, la principal función de los sistemas de notificaciones voluntarias y la mayor utilidad de la comunicación de casos es proporcionar datos que permitan la formulación de la hipótesis de un problema de seguridad. Algunas de estas señales se estudian luego mediante estudios farmacoepidemiológicos formales, que pueden ser observacionales o experimentales.

En los estudios de cohortes o de casos y controles, las poblaciones incluidas permiten evaluar los efectos adversos en el marco de la práctica clínica real. Los sesgos inherentes a la naturaleza observacional de estos estudios pueden ser minimizados en el diseño o análisis. Aunque en ocasiones los resultados son contradictorios o difíciles de evaluar, los estudios observacionales han demostrado la relación de diversos fármacos con efectos adversos graves.

El ensayo clínico aleatorizado doble ciego, que se considera el método experimental por excelencia, presenta limitaciones importantes para la detección y cuantificación de efectos adversos: estudios de corta duración; muestra seleccionada, tamaño insuficiente para la detección de eventos de frecuencia rara, falta del poder estadístico

necesario para confirmar o descartar la relación. En la fase pre-autorización, si la frecuencia de un efecto adverso es suficientemente alta para ser detectado, y el efecto adverso es grave o potencialmente grave, puede llevar a la finalización de ese ensayo o a la finalización de la investigación de ese fármaco para determinada indicación. En algunos casos recientes, señales surgidas de ensayos clínicos pre-autorización fueron confirmadas en ensayos posteriores.

En la evaluación de los efectos adversos de un tratamiento, los metanálisis pueden superar las limitaciones de los ensayos clínicos en cuanto al tamaño de la muestra de los estudios individuales, pero no las limitaciones derivadas de una observación que no es lo suficientemente prolongada como para permitir la aparición del efecto adverso, o las deficiencias de los estudios en cuanto a la definición, recolección y análisis de eventos adversos.

La información sobre eventos adversos proporcionada por las publicaciones de ensayos clínicos es a menudo insuficiente. La recolección y análisis de eventos adversos en los ensayos clínicos no presenta el mismo grado de definición y sistematización que las correspondientes a los datos de eficacia del tratamiento, lo que dificulta una adecuada evaluación de la seguridad del fármaco.

Además, los ensayos clínicos no publicados y el retraso en la publicación afectan negativamente el cuerpo de las pruebas científicas disponibles para evaluar los efectos de un tratamiento.

Estudios observacionales (estudios de cohortes y de caso-control), ensayos clínicos que incluyan suficiente número de pacientes, metanálisis de ensayos clínicos y metanálisis de estudios observacionales tienen el objetivo de verificar o refutar señales, surgidas ya sea de los sistemas de vigilancia o de otras fuentes, y proporcionar la evidencia científica necesaria para adoptar las medidas necesarias para la protección de los pacientes y de la población.

Agradecemos a Xavier Vidal, de la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF), la revisión de la versión en castellano de este capítulo, y sus valiosos comentarios.

Referencias:

1. Jones JK, Idánpään-Heikkilä IE. Adverse reactions, post-marketing surveillance and Pharmacoepidemiology in Pharmaceutical Medicine, 2nd edition, Burley DM, Binns TB, Clarke J, Lasagna L, 1993.
2. Kongpatanakul S, Strom BL. Pharmacoepidemiology and Drug Evaluation, en *Drug Benefits and Risk: International Textbook of Clinical Pharmacology*, 2nd edition, IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008, pág. 27-35.
3. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):44-7.
4. CIOMS. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. 2009
5. Clarke A, Deeks JG, Shakir SA. An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets. *Drug Saf*. 2006;29(2):175-81.
6. FDA Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), March 2005 <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>
7. Atsuh, Kwame N; Hughes, Dyfrig; Firmohamad, Munir Clinical Pharmacology: Special Safety Considerations in Drug Development and Pharmacovigilance. *Drug Safety*. 27(8):535-554, 2004.
8. Laporte JR. Extrapolación de resultados de ensayos clínicos a la práctica habitual en Principios básicos de investigación clínica, AstraZeneca, 1993.
9. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en Farmacovigilancia en Principios de epidemiología del medicamento, 2ª edición, Masson, 1998.
10. Weaver J, Willy M, Avigan M. Informatic tools and approaches in postmarketing pharmacovigilance used by FDA. *AAPS J*. 2008;10(1):35-41.
11. Rawlins MD. On the Evidence of Decisions about the Use of Therapeutic interventions. Harvelian Oration, Royal College of Physicians, 2008.
12. Giuliana G, Andretta M, Griez E, Biancosino B, Grassi L. Sales of antidepressants, suicides and hospital admissions for depression in Veneto Region, Italy, from 2000 to 2005: an ecological study. *Ann Gen Psychiatry*. 2011 Sep 30;10(1):24.
13. Baldessarini RJ, Tondo L, Strombom IM, Dominguez S, Fawcett J, Ucinio J, Oquendo MA, Tollison GD, Valucki RJ, Tohen M. Ecological studies of antidepressant treatment and suicidal risks. *Harv Rev Psychiatry*. 2007 Jul-Aug;15(4):133-45.
14. Morgan OW, Griffiths C, Majeed A. Association between mortality from suicide in England and antidepressant prescribing: an ecological study. *BMC Public Health*. 2004 Dec 11;4:63.
15. Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia en Principios de epidemiología del medicamento, 2ª edición, Masson, 1998.
16. Laporte JR, Carné X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia en Principios de epidemiología del medicamento, 2ª edición, Masson, 1998.
17. Laporte JR. El ensayo Clínico controlado en Principios básicos de investigación clínica, AstraZeneca, 1993.
18. la Cour JL, Brok J, Gøtzsche PC. Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomized clinical trials: cohort study. *BMJ*. 2010 Aug 18;341:c3653.
19. FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) December 2008.
20. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):781-8.

21. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials – a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:3
22. Nuovo J, Sather C. Reporting adverse events in randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Mar;16(3):349-51. (Resumen en PubMed)
23. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001 Jul 14;323(7304):101-5.
24. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ*. 1997 Nov 22;315(7119):1371-4.
25. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):140-4.
26. Laporte J-R, *Metanálisis de ensayos Clínicos, en Principios básicos de Investigación Clínica*, 2ª edición.
27. Huang HY, Andrews E, Jones J, Skovron ML, Tilsen H. Pitfalls in meta-analyses on adverse events reported from clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Oct;20(10):1014-20.
28. Alves C, Batef-Marques F, Macedo AF. Data sources on drug safety evaluation: a review of recent published meta-analyses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012 Jan;21(1):21-33
29. Anderson The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979 Nov 3;121(9):1193-254.
30. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334-6.
31. Psaty BM, Keesseil TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, Pahor M, Furberg CD. Assessment and control for confounding by indication in observational studies *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jun;47(6):749-54.
32. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schönemann HU, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
33. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med*. 2009 May;102(5):186-94.
34. Jefferys DB, Leakey D, Lewis JA, Payne S, Rawlins MD. New active substances authorized in the United Kingdom between 1972 and 1994. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Feb;45(2):151-6.
35. Laporte JR. Selective data, impact on safety Clinical trials on trial HAI Europe Open Seminar 2008, Neues Stadthaus, Berlin, 21 Noviembre de 2008.
36. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. (Glosario) AstraZeneca, 1993
37. Camé X, Arnaiz JA. Methodological and political issues in clinical pharmacology research by the year 2000. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Feb-Mar;55(11-12):781-5. (resumen en PubMed)
38. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001 Jul 14;323(7304):101-5.
39. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*. 2010 Apr 13:11:37.
40. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Med*. 2011 May;8(5):e1001026.
41. Hazell I, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96.
42. Mann RD. Prescription-event monitoring—recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Sep;46(3):195-201.
43. Inman WH. Prescription-event monitoring. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Sep 18;285(6344):809-10

44. Inman WH. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. II: Prescription-event monitoring at the University of Southampton. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Apr 11;282(6271):1216-7.
45. Layton D, Hazell L, Shakir SA. Modified Prescription-Event Monitoring Studies: A Tool for Pharmacovigilance and Risk Management. *Drug Saf*. 2011 Oct 12.
46. Clark DW, Harrison-Woolrych M. The role of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme in identification of previously unrecognised signals of adverse drug reactions. *Curr Drug Saf*. 2006 May;1(2):169-78.
47. Dreyer N, Valentgas P., *Registries in Pharmacoepidemiology*, 5a edición, Strom B L., Kimmel S E, Hennessy S. Wiley & sons, 2012
48. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greeno MF, Maddray WC, Williams JT, Liu J, Spiegel RL. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Jul;88(7):551-9.
49. Charlton RA, Weil JG, Cunningham MC, Ray S, de Vries CS. Comparing the General Practice Research Database and the UK Epilepsy and Pregnancy Register as tools for postmarketing teratogen surveillance: anticonvulsants and the risk of major congenital malformations. *Drug Saf*. 2011 Feb 1;34(2):157-71.
50. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A; Drugs and Pregnancy Study Group. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Jul;20(7):729-38. doi: 10.1002/pds.2159.
51. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008 Sep;81(1):1-13. Epub 2008 Jun 18.
52. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet*. 2000 Oct 14;356(9238):1339-43.
53. Aronson JK. Adverse drug reactions—no farewell to harms. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;63(2):131-5.
54. Aronson JK, Hauben M. Drug Safety: Anecdotes that provide definitive evidence. *BMJ*. 2006 December 16; 333(7581): 1267-1269. *BMJ*. 2006 Dec 16;333(7581):1267-9.
55. Loka YK, Price D, Derry S, Aronson JK. Case reports of suspected adverse drug reactions—systematic literature survey of follow-up. *BMJ*. 2006 Feb 11;332(7537):335-9.
56. Aronson JK. Anecdotes as evidence. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1346.
57. Kelly W, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards R, Fernández AM, Freedman S, Goldsmith D, Huang K, Jones J, McLay R, Moore N, Staher R, Trenque T, Troutman W, van Puijenbroek E, Williams F Wise R. Guidelines for Submitting Adverse Event Reports for Publication. *Drug Safety* 2007, 30(5):367-373.
58. Monahan BP, Ferguson CS, Killavay ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA*. 1990 Dec 5;264(21):2788-90. citado en <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionLabeling/ucm110632.htm>
59. Connolly HM, Cray JL, McGoan MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluraminephentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8
60. FDA. Public Health Advisory: Reports Of Valvular Heart Disease In Patients Receiving Concomitant Fenfluramine And Phentermine, 8 de Julio de 1997, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm180072.htm> consultado el 9 de octubre de 2011.
61. CDC. Cardiac Valvulopathy Associated with Exposure to Fenfluramine or Dexfenfluramine:U.S. Department of Health and Human Services Interim Public Health Recommendations, November 1997.p. 1061-106E. November 14, 1997 / Vol. 46 / No. 45

62. Delcroix M, Kurz X, Walckiers D, Demedts M, Naeije R. High incidence of primary pulmonary hypertension associated with appetite suppressants in Belgium. *Eur Respir J*. 1998 Aug;12(2):271-6.
63. Etwel FA, Rieder MJ, Bend JR, Koren GA. Surveillance method for the early identification of idiosyncratic adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2008;31(2):169-80.
64. Berkovitch M, Pope E, Phillips J, Koren G. Pemoline-associated fulminant liver failure: testing the evidence for causation. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Jun;57(6):696-8. (Resumen en PubMed)
65. Adcock KG, MacElroy DE, Wolford ET, Farrington EA. Pemoline therapy resulting in liver transplantation. *Ann Pharmacother*. 1998 Apr;32(4):422-5. (Resumen en PubMed)
66. AEMPS. Prohibición de fórmulas magistrales con productos anorexígenos y estimulantes del sistema nervioso central: benfluorex, prolintano, pemolina, fenilpropanolamina y tiratricol. 30 de junio de 2005. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/Ni_2005-14_fm_anorexigenos.htm, consultado el 23 de septiembre de 2011.
67. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:693
68. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li F, Normand SL, Rochon PA. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009 May 11;169(9):867-73.
69. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Li F, Gill SS, Laupacis A, Juurlink DN. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. *PLoS Med*. 2009 Sep;6(9):e1000157.
70. Herbst AL, Ulfelder H, Poekanzler DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971 Apr 15;284(15):878-81.
71. Rafeel Ribera I, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahín N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvular heart disease associated with benfluorex. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Feb;56(2):215-6.
72. Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carhant-Kowalkki D, Sibon O, Simonneau G, Humbert M. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. *Eur Respir J*. 2009 Mar;33(3):684-8.
73. Tribouilloy C, Rusinaru D, Henon P, Tribouilloy L, Lelou F, Andréjak M, Sevestre H, Peltier M, Caus T. Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Aug;11(7):614-21.
74. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One*. 2010 Apr 12;5(4):e10128.
75. Weill A, Palta M, Tuppin F, Fagot JP, Neumann A, Simon D, Ricordeau P, Montastruc JL, Allemand H. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Dec;19(12):1256-62.
76. European Medicines Agency recommends withdrawal of benfluorex from the market in European Union. 18 de diciembre de 2009. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC50005971_4.pdf consultado el 3 de octubre de 2011.
77. Delcroix M, Kurz X, Walckiers D, Demedts M, Naeije R. High incidence of primary pulmonary hypertension associated with appetite suppressants in Belgium. *Eur Respir J*. 1998 Aug;12(2):271-6.
78. Abernham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wooters E, Aubier M, Simonneau G, Bégaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Aug 29;335(9):608-16.
79. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abernham L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest*. 2000 Mar;117(3):870-4.

80. Laporte JR. Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse. *La Revue Prescrire* 2010;319:391-93.
81. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;54(3):320-6.
82. Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.
83. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Nov;52(5):563-71.
84. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Nagle G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2002 Sep 21;325(7365):624.
85. Hallas J, Dall M, Andrius A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: a population based case-control study. *BMJ*. 2006 Oct 7;333(7571):726.
86. Battistella M, Mamdani MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):189-92.
87. Parkin I, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011 Apr 21;342:d2139. doi: 10.1136/bmj.d2139.
88. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Juni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ*. 2004 Oct 16;329(7471):867-8.
89. Topol EJ. Failing the public health--rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1707-9. Epub 2004 Oct 6.
90. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G, Tugwell P. Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003685.
91. Garner SE, Fidan DD, Frankish RR, Judd MG, Towheed TE, Wells G, Tugwell P. Rofecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD003685.
92. Garner SE, Fidan DD, Frankish R, Maxwell L. Rofecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD005115.
93. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343: 1520-8.
94. Bannwarth B Do Selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors have a futur? *Drug Safety* 28(3): 183-189, 2005
95. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med*. 2009 Nov 23;169(21):1976-85.
96. FDA - United States Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. 15 April 2011
97. FDA. Drug Safety Communication, 15 April 2011 en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety>
98. FDA Memorandum to the File NDA 20-632 Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate). October 4th 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM228795.pdf>
99. James WPT. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *European Heart Journal Supplements* (2005) 7 (Supplement 1), L44-L48
100. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for sibutramine http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/01/news_detail_000985.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b

101. FDA. Meridia (sibutramine): Market Withdrawal Due to Risk of Serious Cardiovascular Events. 08 Oct 2010. consultado el 03 de enero de 2011.
102. http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Disposicion_ANMAT_6533-10.pdf
103. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm191652.htm>
104. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):252-60.
105. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ.* 2008 Mar 8;336(7643):532-4.
106. Roth D, Boyle E, Beer D, Malik A, deBruyn J. Depressing research. *Lancet.* 2004 Jun 19;363(9426):2087.
107. Hammad TA, Laughran T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:332.
108. US Food and Drug Administration. Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality: review and evaluation of clinical data. <http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammadi-Review.pdf>
109. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl F, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004851.
110. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Sep 24;300(12):1439-50.
111. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011 Jun 14;342:d3215. doi: 10.1136/bmj.d3215.
112. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKay JM, Edwards BJ, Tigues CC, Ralisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008 Feb 27;299(8):914-24.
113. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke MJ, Weingart O, Kluge S, Piper M, Napoli M, Rades D, Staensma D, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Moebius V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer—meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007303.
114. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2085-98.
115. Phrommintikul A, Haas SJ, Elisik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):381-8.
116. FDA. Epogen, Procrit, and Aranesp. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm129237.htm> consultado el 3 de octubre de 2011.
117. EMA. Public Statement Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. 23 de octubre 2007. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500015604.pdf consultado el 3 de octubre de 2011.
118. FDA. Erythropoiesis Stimulating Agents: Aranesp (darbepoetin alfa), Epogen (epoetin alfa), and Procrit (epoetin alfa).

- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110251.htm> consultado el 3 de octubre de 2011.
119. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD006063.
 120. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1189-95.
 121. Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years - contraindication in the treatment of depressive illness - Epinet message from Professor G Duff, Chairman of Committee on Safety of Medicines (CSM), 10 de junio de 2003, <http://www.mhra.gov.uk/SafetyInformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandinescagasesformedicines/CDN2015704>
 122. FDA, FDA Public Health Advisory, Suicidality in Children and Adolescents being treated with antidepressant medications, October 15, 2004
 123. Anónimo (In)seguridad de los nuevos antidepresivos en niños *Butifletí Groc* vol 16 N°4
 124. Anónimo (Medicina basada en pruebas? Los antidepresivos SSRS en niños, *Butifletí Groc* vol. 17 N°2
 125. EMEA/192570/2004 Press release CMP meeting on Paroxetine and other SSRIs, diciembre de 2004
 126. Agencia Española del Medicamento COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS Ref: 2004/06 29 de junio de 2004
 127. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet.* 2007 Sep 29;370(9593):1129-36.
 128. Nissen SE, Woloski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471
 129. Rosen CJ. The Rosiglitazone Story — Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med.* 2007 Aug 30;357(9):844-6
 130. Rosen CJ. Revisiting the rosiglitazone story—lessons learned. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(5):803-6.
 131. Nissen SE, Woloski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 26;170(14):1191-1201
 132. Gallagher AM, Smeeth L, Seabroke S, Leufkens HG, van Staai TP. Risk of death and cardiovascular outcomes with thiazolidinediones: a study with the general practice research database and secondary care data. *PLoS One.* 2011;6(12):e28157.
 133. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMI.* 2011 Mar 17;342:d1309.
 134. EMA. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_de_tail_001119.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac280004d5c1&panabled=false
 135. FDA <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm226956.htm> Consultado el 23 de septiembre de 2010
 136. FDA Drug Safety Communication: Updated Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) to Restrict Access to Rosiglitazone-containing Medicines including Avandia, Avandamet, and Avandaryl <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm255005.htm>
 137. http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Rosiglitazona_prof.pdf
 138. http://www.anmat.gov.ar/COMUNICADOS/PROSPECTO_ROSIGLITAZONA.pdf
 139. De Abajo F, Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting, en *WHO Drug Information*, Vol 18, No. 3, 2004, pág. 203-206.

Capítulo VIII

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud

Elki Sollenbring, Geoffrey Bowring

En los primeros meses de 1961, el mundo asistió conmocionado a lo que se conocería como el "desastre de la talidomida", fármaco comercializado en octubre de 1957 como hipnótico suave y remedio para los mareos matutinos de las embarazadas. Tuvieron que pasar cuatro años para que en varios países se pudiera reconocer la relación entre el extraordinario incremento de la frecuencia de focomelia y la talidomida. Con la ayuda de estudios epidemiológicos se pudo constatar que la causa fue la exposición del feto al medicamento durante el embarazo.

Si en aquel tiempo hubiera habido un sistema de recopilación de datos internacionales, se habría logrado identificar más precozmente la causa de estos efectos adversos graves. La vigilancia médica es la clave: en el mundo cada profesional sanitario debería estar permanentemente en alerta con respecto a los efectos adversos o nuevos riesgos potenciales, y así notificarlos a sus Centros Nacionales. Los laboratorios fabricantes deberían recibir también esta información.

Este principio es la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se estableció en 1968. La tragedia de la talidomida se convirtió así en el comienzo de una actividad científica, orientada hacia los problemas que puede causar el uso de los medicamentos en los pacientes.

La intención del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS fue el de asegurar que se pueda identificar los primeros indicios de problemas relacionados con los medicamentos, previamente desconocidos, y compartir la información sobre ellos y poder actuar en todo el mundo de manera consecuyente.

Introducción

Anteriormente al desastre de la talidomida no existían programas nacionales o internacionales para reunir información sobre nuevos riesgos de los medicamentos. No existe otro organismo oficial en todo el mundo que tenga una perspectiva verdaderamente global e independiente sobre la seguridad de los medicamentos como la de la OMS y su centro colaborador, Uppsala Monitoring Centre (UMC). La armonización y la normatización internacional se logran mediante el consenso, y el objetivo general de la OMS es realizar esta tarea. Hoy en día se reconoce de una manera amplia y generalizada que los logros alcanzados en este campo han sido sustanciales.

La farmacovigilancia es necesaria en todos los países, ya que existen diferencias en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los medicamentos entre los diferentes países (y aún entre distintas regiones en algunos países).

Los datos que proceden de un país o de una región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y pueden estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional.

Sin embargo, la información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes.

Cuando no existe la información de una región, puede tardarse más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los médicos, de los farmacéuticos, pacientes y compañías farmacéuticas.

La vigilancia internacional, como la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, puede proporcionar información sobre posibles aspectos de seguridad de medicamentos que aún no se hayan detectado en el país.

La farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para ahorrar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. En conclusión, los medicamentos comercializados necesitan una vigilancia continua en cada uno de los países.

I. Fundación del Programa mundial de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud

Tras la resolución tomada por la Asamblea Mundial de la Salud en 1966 y 1967, y en base al informe de la junta ejecutiva de la OMS en 1966, se solicitó a un médico, de las oficinas centrales de la OMS, el Dr. Jan Venulet, que diseñara la organización de un programa internacional para el seguimiento de los medicamentos o "farmacovigilancia".

El Proyecto Piloto de Investigación para la Monitorización Internacional de Medicamentos de la OMS se inició en 1968, en Alexandria, Virginia, EUA. El equipo que dirigía este proyecto estaba constituido por 12 personas, provenientes de los 10 países en los que se habían desarrollado sistemas nacionales de comunicación de notificaciones.

El grupo piloto diseñó y desarrolló, casi desde cero, una terminología de RAM y una lista de referencia de medicamentos. El proyecto fue financiado por el gobierno de EE.UU, que facilitó también las oficinas y el equipamiento informático. Desde 1968, el Dr. Venulet fue el Responsable Oficial del Proyecto y de todos los aspectos relacionados.

En vista del éxito alcanzado con el proyecto, en 1970 la Asamblea de la OMS decidió comenzar con su primera fase operativa, y en 1971, el Centro de Farmacovigilancia de la OMS fue trasladado a las oficinas de la sede central de la OMS, en Ginebra.

El núcleo central de los trabajos permaneció en Ginebra, buscando métodos de recolección, registro, procesamiento y recuperación de las notificaciones. Se desarrolló un formulario modelo para notificar sospechas de RAM y se elaboraron las primeras definiciones. El personal técnico del Centro de la OMS analizó los documentos regulares de la base de datos para identificar nuevas señales, que se discutieron en la reunión internacional de expertos.

Algunos años después, las limitaciones presupuestarias y los cambios en las prioridades en el seno de la OMS llevaron a la decisión de suprimir el programa. Pero afortunadamente se logró mantenerlo cuando el gobierno sueco ofreció a sufragar los gastos de funcionamiento (aunque este apoyo finalizó en 1999). En 1978, los trabajos operativos fueron trasladados a Uppsala donde se estableció

el Centro Colaborador del Programa Internacional de Farmacovigilancia, más tarde conocido como Uppsala Monitoring Centre.

En estos 33 años después de su traslado a Uppsala, el personal ha crecido desde un número reducido hasta aproximadamente 80 en el 2011.

Desde el grupo inicial de 10 países fundadores, el número de miembros y de países miembros asociados ha aumentado continuamente, y en este momento es de cerca de 120. Desde 1978, el programa de la OMS se ha reunido en jornadas anuales, bien en la sede central de la OMS en Ginebra, bien en Uppsala o en diversos países miembros que se han ofrecido como sede de estas reuniones anuales.

Alcance de la colaboración OMS/UMC

La administración del Programa de Farmacovigilancia de la OMS es compartido entre la OMS y el Gobierno sueco. El convenio suscripto establece que la sede central de la OMS es responsable de las cuestiones políticas, mientras que la responsabilidad operacional está en manos de Uppsala Monitoring Centre (UMC).

El equipo de trabajo del departamento de Calidad y Seguridad de los Medicamentos de la sede central de la OMS garantiza la actividad mediante:

- Intercambio de información
- Políticas, directrices y actividades normativas
- Apoyo a los países que participan en el Programa)
- Colaboración
- Movilización de recursos
- Colaboración con los países miembros, en programas de salud pública, con iniciativas de salud mundial, con fundaciones y otras partes interesadas.
- En la promoción de la Farmacovigilancia a nivel mundial, la OMS anima a los países miembros a participar en el Programa Internacional de Farmacovigilancia y apoya a los países que tienen un sistema adecuado para obtener estadísticas sobre el uso de medicamentos.

El objetivo del Uppsala Monitoring Centre es apoyar con excelencia el liderazgo de la OMS en el campo de la salud mundial:

- en los aspectos científicos y conceptuales de la farmacovigilancia;
- en la prevención del daño que los medicamentos pueden causar en los seres humanos;
- en la obtención y difusión de información y opiniones objetivas en el ámbito de la seguridad de los medicamentos, por medio de una comunicación abierta;
- en la promoción del uso racional de los medicamentos y en el logro de avances en la farmacoterapia de los pacientes individuales y en la salud pública;
- en la educación y comunicación globales con relación a los beneficios, perjuicios, efectividad y riesgos de los tratamientos médicos.

Estos objetivos se alcanzarán mediante:

- el desarrollo de sistemas de vanguardia para la identificación y comunicación de los riesgos de los medicamentos;
- la realización de investigaciones que permitan avanzar en los límites éticos, intelectuales y científicos de la teoría y de la práctica de la farmacovigilancia;
- la búsqueda de la colaboración y comunicación activas con todos los agentes.

II. Uppsala Monitoring Center

El Uppsala Monitoring Centre desarrolla diversas tareas para cumplir sus objetivos:

- Coordinar el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y al creciente número de países que lo integran;
- Reunir, evaluar y comunicar información de los países miembros acerca de los beneficios, perjuicios, efectividad y riesgos de los medicamentos;
- Informar a las autoridades reguladoras de los países miembros sobre problemas potenciales con la seguridad de los medicamentos;

- Colaborar con los países miembros en el desarrollo y ejercicio de la farmacovigilancia.

Con la meta final de contar con una única base de datos global con datos de seguridad de medicamentos, el Uppsala Monitoring Centre ha desarrollado una base de datos y una serie de sistemas informáticos de introducción, codificación y análisis de los datos de sospechas de reacciones adversas que les proporcionan los países miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y otros colaboradores.

II. 1. Base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales

El Uppsala Monitoring Centre gestiona una base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales (o Individual Case Safety Reports, ICSR) que recibe de los centros nacionales de la red de la OMS, desde 1968.

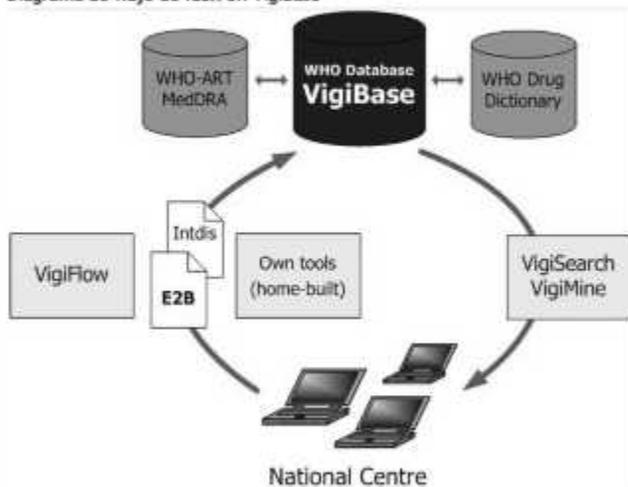
La base de datos, denominada VigiBase[®], contiene actualmente más de 7 millones de registros de casos individuales de medicamentos, incluidos vacunas y biológicos, que los Centros Nacionales han evaluado con anterioridad como sospechosos de contribuir a una reacción adversa en el paciente expuesto.

Los países miembros y los asociados del Programa de la OMS tienen acceso a toda la información de VigiBase[®], de forma gratuita y sin restricciones..

Los países miembros tienen diferentes enfoques sobre la confidencialidad de la información de los casos y del suministro de datos a terceros. La posición actual de la OMS es que la información de los casos en VigiBase[®] puede ser proporcionada a cualquier investigador con una formación de profesional sanitario, siempre que acepte las normas incluidas en una declaración (*Caveat statement*). Esta declaración explica las limitaciones de los datos en VigiBase[®] y las consecuencias de estas limitaciones para cualquier interpretación.

Cabe señalar que las notificaciones de casos en VigiBase[®] no llevan ningún tipo de identificación del paciente o del notificador.

Figura 1
Diagrama de flujo de ICSR en VigiBase



II. 2. Terminologías

El UMC mantiene, revisa y actualiza el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO-DD) y el *WHO-Adverse Reaction Terminology* (WHO-ART). Estas terminologías son, en parte, elaboradas con la información enviada en los ICSR remitidos por los países miembros y son utilizadas para la codificación de información sobre reacciones adversas.

II.2.a Diccionario WHO-ART

WHO-ART es una terminología altamente refinada para codificar información clínica relacionada con farmacoterapia, y es utilizada por los países miembros del Programa de la OMS, por las compañías farmacéuticas y por organizaciones de investigación clínica alrededor del mundo.

WHO-ART ha sido desarrollado durante más de treinta años para servir como elemento base en la Vigilancia Internacional de las Reacciones Adversas a los Medicamentos

Debido a que los nuevos medicamentos y las nuevas indicaciones originan nuevos términos de reacciones adversas, la estructura de esta terminología es suficientemente flexible para permitir que se añadan nuevos términos manteniendo la estructura, y sin perder las relaciones anteriores.

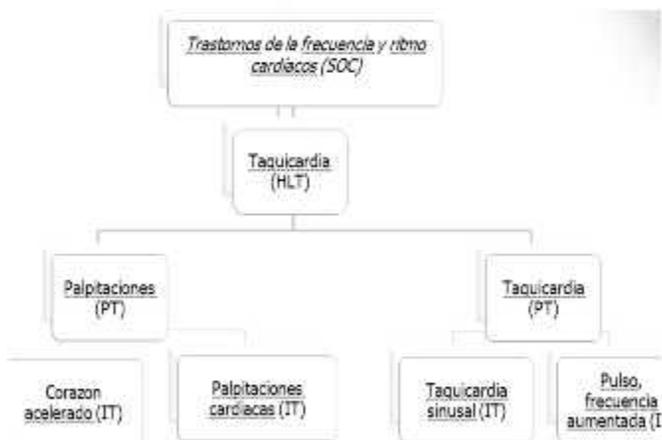
WHO-ART cubre la mayor parte de los términos médicos necesarios en las notificaciones de reacciones adversas, pero con un tamaño suficientemente pequeño como para ser impreso en forma de listado, lo cual facilita su uso en compañías pequeñas y centros nacionales.

Estructura

Su flexibilidad se basa en una estructura lógica jerárquica que comienza con un nivel de diferentes clases de Sistemas/Órganos (*'System/Organ Classes', o SOC*), dentro de los cuales hay términos agrupados (nivel general o alto, *'High Level Terms', o HLT*) los cuales son útiles para tener una visión más amplia de los problemas de los medicamentos. Dentro de estas categorías generales, los Términos Preferentes (*'Preferred Terms', o PT*) son más específicos y se usan más frecuentemente para proporcionar una identificación más precisa de los términos médicos y conceptos relacionados. Los "términos preferentes" son los más usados para la entrada y salida de datos.

Si bien los términos preferentes permiten precisión, la experiencia diaria muestra que las notificaciones de reacciones adversas contienen términos literales. Una forma literal es el término exacto que usa el notificador, ya sea coloquial o alguna otra forma. Los términos literales comúnmente usados son utilizados en WHO-ART como *'Términos Incluidos' ('Included Terms', o IT)* Estos son sinónimos de los términos preferentes y han sido aportados por las comunicaciones de diversos países. Solamente se utilizan para ayudar a encontrar el término preferente correspondiente, para que pueda codificarse debidamente la reacción adversa comunicada. Esta relación se puede ver en el ejemplo de la Figura 2.

Figura 2:
Ejemplo mostrando el principio jerárquico de WHO-ART



Denominación de niveles, de arriba a abajo: 1. Clase de Sistemas/Órganos (SOC), 2. Término de Alto Nivel (HLT), 3. Término Preferente (PT), 4. Término Incluido (IT).

Un sistema interno de códigos enlaza todos los términos lo que facilita la recuperación de información en algunos o todos los niveles jerárquicos según la estructura.

Como se puede ver en el diagrama el mismo vocablo puede expresarse de diferentes maneras. Para poder recuperar la información de forma coherente desde una base de datos grande, con múltiples fuentes de datos, se necesita estandarizar y estructurar los términos en esta manera lógica y jerárquica de forma unívoca.

Muchos usuarios simplemente hacen sus propias listas de términos incluidos basados en sus propias experiencias. El UMC anima a los usuarios de los países miembros a enviar los términos incluidos útiles para que sean incluidos en el WHO-ART oficial, con la apropiada relación a los términos preferentes. Asimismo, se puede solicitar la

inclusión de términos usados frecuentemente y claramente definidos que sean considerados por los usuarios como posibles términos preferentes. La decisión final sobre la inclusión en WHO-ART del término se hace después de consultar a expertos en el campo.

WHO-ART está disponible en seis idiomas: español, portugués, francés, inglés, alemán, e italiano.

II.2.b WHO-DD - el *WHO Drug Dictionary*

El WHO Drug Dictionary (WHO-DD) es el diccionario más completo del mundo con información sobre productos medicinales. Es usado por compañías farmacéuticas durante el proceso de vigilancia de seguridad de sus medicamentos, para identificar nombres de medicamentos, sus principios activos y uso terapéutico. El WHO Drug Dictionary traduce el nombre de un medicamento en información útil que se puede usar en el análisis. El diccionario se utiliza para la codificación y análisis de datos de seguridad de los medicamentos – pre – y post – comercialización.

El WHO-DD es accesible a través de VigiSearch®, VigiFlow® y en el navegador del Diccionario de Medicamentos de la OMS (*WHO-DD Browser*).

II.3. Herramientas informáticas

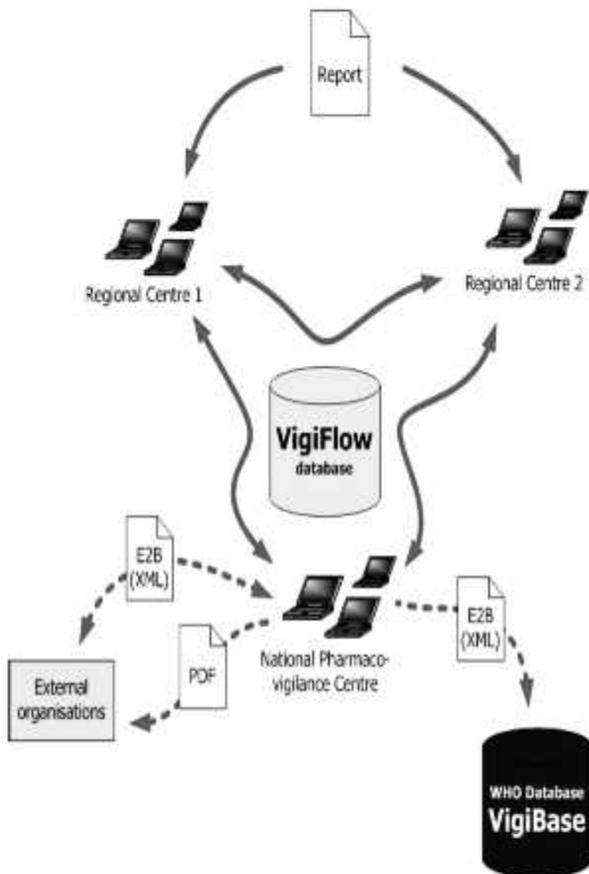
II.3. a. VigiFlow®

Junto con la agencia reguladora suiza, el UMC desarrolló una herramienta informática basada en entorno web, destinada a funcionar como un sistema completo de gestión de las notificaciones (ICSR) y como base de datos nacional de notificaciones llamada VigiFlow®. El sistema es totalmente compatible con las especificaciones ICH-E2B (el formato estándar internacional), el cual garantiza la compatibilidad con otras bases de datos de reacciones adversas modernas. No se requiere instalación local y solo se requiere una conexión a Internet (de velocidad mínima de 1 Mbit/seg) y un navegador de internet.

VigiFlow está diseñado para funcionar como una base datos completa a través de la cual los informes pueden ser enviados al UMC. Los países que utilizan VigiFlow, no necesitan ningún otro sistema o base

de datos. Con VigiFlow el UMC ofrece un nuevo nivel de servicio a los países miembros de la OMS, tomando en cuenta en parte sustancial las necesidades de apoyo de equipo.

Figura 3
Diagrama mostrando el flujo de las notificaciones en VigiFlow



II.3.b VigiSearch®

VigiBase® es una valiosa fuente de referencia para la información sobre seguridad de medicamentos y para la comparación de experiencias nacionales. VigiSearch®, una herramienta basada en la web llamada se ofrece de forma gratuita a los países miembros y asociados para la recuperación de la información de seguridad de medicamentos desde VigiBase®.

Se pueden obtener resúmenes de información, utilizando diferentes formatos de presentación estándar. Si las opciones de consulta a través de VigiSearch® no son suficientes para el usuario, se pueden realizar las búsquedas personalizadas mediante una petición al personal del UMC, de forma gratuita.

Este servicio tiene un coste para los solicitantes que no sean miembros. El UMC puede proporcionar información complementaria integral en relación con algunos campos clave suministrados, y en general sobre la calidad de las notificaciones de seguridad de casos individuales.

II.3.b. 1-VigiMine®

Desde el otoño de 2008, está disponible la herramienta de extracción de datos VigiMine®, un módulo dentro de VigiSearch®, para todos los usuarios que tengan acceso a VigiSearch®.

VigiMine® puede ser utilizado para el análisis y la detección de asociaciones de interés de reacción adversa (RA)- medicamento, usando varias funciones de filtrado y clasificación.

Esto implica un fácil acceso a la información acerca de la proporcionalidad en la notificación (valores de IC, *Information Component*) para todas las combinaciones de pares de medicamentos-RA en VigiBase, actualizaciones frecuentes y disponibilidad de estadísticas estratificadas por edad, sexo, edad + sexo, país y año de notificación.

Los ICSR de la combinación de interés de medicamento-RA son fácilmente accesibles en formato PDF. Esto permite a los centros nacionales realizar su propio filtrado y las evaluaciones de los riesgos de seguridad potenciales.

II. 4. Detección de Señales

La señal es una información que refleja una primera hipótesis sobre un posible problema de seguridad con un medicamento. La detección de señales es uno de los principales objetivos de los países miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

La información sobre los casos enviada a VigiBase® por los miembros del Programa de la OMS se examina de forma regular, para detectar signos de cualquier problema inducido por medicamentos, y que en ese momento aún no han sido identificados.

Desde 1998, la extracción de datos (*data mining*) de forma rutinaria desde VigiBase® se ha realizado con periodicidad trimestral, utilizando métodos estadísticos. Se utiliza un procedimiento de triaje (filtro) para encontrar pares de fármacos y reacción adversa (RA) que sean de interés, y se lleva a cabo una revisión clínica por el UMC y un panel internacional de expertos evaluadores. Los resultados de estos análisis intensivos se ponen a disposición de los centros nacionales, como un informe restringido titulado *SIGNAL*, que contiene opiniones de expertos sobre los nuevos hallazgos obtenidos a partir de VigiBase®.

II.5. Investigación

El Uppsala Monitoring Centre (UMC) ha tenido una larga historia como centro de investigación de excelencia. El departamento de investigación fue establecido en 2004 enfocado principalmente hacia el desarrollo y evaluación de metodología. Sin embargo, su competencia se amplió a estudios de investigación y publicación científica de señales específicas importantes sobre problemas de seguridad. Actualmente la investigación abarca todos los aspectos relacionados con las actividades del UMC, incluyendo el WHO Drug Dictionary y la tecnología de la información. La investigación en el UMC está a cargo de los miembros del departamento de investigación y algunos miembros, de gran experiencia, de otras áreas de la organización. El departamento de investigación sirve como punto focal de la investigación y de estudios científicos dentro del UMC.

El UMC es único e innovador y brinda un valor real a la comunidad de farmacovigilancia.

Las áreas prioritarias de investigación del UMC son las siguientes:

- Fortalecimiento y detección de una señal de seguridad
- Informática farmacéutica

Algunas de las actividades principales del departamento de investigación son las siguientes:

- Investigar dentro de áreas específicas de seguridad
- Investigación de metodologías
- Publicación científica
- Presentaciones científicas y educación
- Fase temprana de implementación computacional

El UMC trabaja arduamente en conjunto con otras organizaciones con el objetivo común de mejorar los métodos y procesos en la Farmacovigilancia.

Lo que se pretende es mejorar los métodos para la detección de señales en notificaciones de seguridad de casos individuales, registro de pacientes y ensayos clínicos. También se trabaja dando énfasis a:

- Extracción de datos de registro de pacientes;
- Detección de interacciones;
- Uso óptimo de terminologías de reacciones adversas a medicamentos (RAM);
- Ventajas del análisis de desproporcionalidad;
- Desarrollo y evaluación de indicadores tempranos de dependencia de medicamentos y sospechas de RAM asociadas con medicamentos de calidad inferior, etc.

II. 6. Otros servicios

Plantas medicinales y medicina tradicional

En muchos países en desarrollo hay muchos más sanadores tradicionales que médicos con titulación académica. En estos países la gran mayoría de la población confía ampliamente en los remedios tradicionales, ya que son relativamente baratos y fácilmente accesibles.

En los países desarrollados, donde los servicios de atención médica en comparación son más completos, ha crecido vertiginosamente la popularidad de estos remedios no-alopáticos en los últimos años.

Actualmente pocos remedios tradicionales están sujetos a alguna regulación, inspección o control de calidad durante su recolección, producción o distribución.

A veces, los ingredientes de los remedios tradicionales son dudosos. El UMC está adquiriendo un papel más activo en la realización de un trabajo serio para conseguir que sea posible clasificar su procedencia y estandarizar las referencias respecto a los nombres de las plantas y sus componentes.

Se conoce muy poco sobre las interacciones entre los medicamentos alopáticos y los basados en plantas medicinales, sean tradicionales o modernos.

Igual que sucede con los remedios alopáticos, la vigilancia de las plantas medicinales beneficia tanto a las poblaciones de los países en desarrollo, que dependen de estos remedios tradicionales para su salud, como a la de los países desarrollados en los que las plantas medicinales son cada vez más elementos importantes de la vida moderna.

Vacunas

La base de datos de la OMS contiene notificaciones de reacciones adversas a vacunas (aprox. 500.000 en 2010) la mayoría proceden de EUA y Canadá. Con el apoyo financiero de la OMS, el UMC dispone de un Especialista en Seguridad de Vacunas, que trabaja estrechamente ligado al resto del personal del UMC, así como a las Oficinas Centrales de la OMS y a los países miembros de la Red mundial para la Vigilancia post-comercialización de Vacunas Recién Precalificadas.

El experto en la Seguridad de Vacunas de Uppsala Monitoring Centre participó en el grupo mundial de expertos que revisó el Curso avanzado de la OMS en seguimiento de ESAVI (Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a Vacunas e Inmunizaciones) y evaluación de su causalidad. UMC está así representado en las reuniones del Comité Mundial Asesor en Seguridad de Vacunas (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS).

CEMFlow

CemFlow es un software basado en Internet, diseñado para gestionar toda la información recopilada y los aspectos de análisis del programa de Monitorización de los Eventos de Cohorte (CEM). El software está basado en VigiFlow, herramienta del UMC usada para la colección, notificación y análisis de casos de notificaciones de RAM, el cual es utilizado por muchos Centros Nacionales del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

El sistema CemFlow ha sido diseñado para utilizarlo de forma simple y fácil, pero con flexibilidad para permitir la monitorización simultánea, tanto de diferentes medicamentos como de grupos de medicamentos. Permite administrar:

- Programas múltiples simultáneos de CEM
- Entrada de toda la información necesaria de CEM en una 'notificación CEM';
- Registro y administración de la información de los usuarios de una manera fácil;

y

- Es compatible con los cuestionarios disponibles en papel;
- Cuenta con herramienta de búsqueda y análisis;
- Incluye diccionarios y terminologías integrados.

PaniFlow

Con el propósito de responder al desafío de la vigilancia en la vacunación masiva a escala mundial, el UMC en colaboración con la agencia suiza de medicamentos, Swissmedic, desarrolló PaniFlow. PaniFlow está basado en Internet y está diseñado específicamente para vigilar los eventos adversos tras la administración de medicamentos y vacunas contra el nuevo virus de la gripe A (H1N1) durante una pandemia. PaniFlow posee un sistema para entrada de información y herramientas de gestión similares a las de VigiFlow. El análisis se hace actualmente con una herramienta interna desarrollada por Swissmedic.

II.7. Colaboración entre los Miembros del Programa y UMC/OMS

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS se ha convertido en una red global de centros de farmacovigilancia. En cada país participante, su correspondiente Ministerio de Salud, o equivalente, designa a un Centro Nacional de farmacovigilancia responsable de mantener los contactos con la OMS en las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos. La red de centros nacionales es coordinada por el UMC.

Un departamento gubernamental (autoridad sanitaria, agencia reguladora de medicamentos) puede ser un buen lugar para un centro de farmacovigilancia. No obstante, como entorno inicial para desarrollar la farmacovigilancia puede utilizarse cualquier departamento de un hospital o de la universidad, que trabaje en farmacología clínica, farmacia clínica, toxicología clínica o epidemiología. La notificación de reacciones adversas a medicamentos puede comenzar de forma local, quizás en un hospital, y entonces ampliarse a otros hospitales y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta el ámbito nacional. En algunos países, las asociaciones profesionales tales como asociaciones nacionales médicas pueden ser una buena ubicación para el centro.

Cuando el centro comienza su actividad en un ámbito nacional, debe recordarse que debe invertirse mucho esfuerzo, especialmente en comunicaciones efectivas, antes de que una proporción importante de profesionales participe activamente en la notificación.

Cuando un centro es parte de una organización más amplia (por ejemplo, una unidad de control toxicológico, un departamento de farmacología clínica, o una farmacia hospitalaria) se debe proporcionar continuidad administrativa, que puede ser tanto como un profesional disponible (por ejemplo, un médico o farmacéutico) que sea inicialmente responsable de farmacovigilancia.

Cualquiera que sea la ubicación del centro, la farmacovigilancia debe estar estrechamente vinculada a la regulación de medicamentos. Los recursos gubernamentales son necesarios para la coordinación nacional. La farmacovigilancia no es una competencia exclusiva de ninguna institución. Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir que dos o más centros compitan innecesariamente por el liderazgo, y para evitar duplicidades, son necesarias una buena colaboración, coordinación, comunicaciones y relaciones públicas.

II. 8. Apoyo, lineamientos y recursos

Directrices, publicaciones y páginas web

Uppsala Monitoring Centre ofrece orientación y apoyo para el establecimiento y funcionamiento de un centro de farmacovigilancia y su programa de actividades. OMS/UMC han desarrollado diferentes directrices y publicaciones para la buena práctica de la farmacovigilancia, que están disponibles de forma gratuita en varios idiomas.

El UMC y la sede central de la OMS también editan sus respectivos boletines *Uppsala Reports* y *WHO Pharmaceuticals Newsletter*. Se trata de publicaciones gratuitas disponibles no sólo para los miembros del Programa de la OMS.

El boletín *Uppsala Reports*, que se publica cuatro veces al año, contiene información sobre la evolución de la farmacovigilancia en general y en los centros nacionales en particular.

El boletín *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, se publica seis veces al año y proporciona un registro de las decisiones regulatorias, y de cambios en el etiquetado y en las advertencias de medicamentos realizadas en los países por razones de seguridad. También se ofrece una suscripción con grandes descuentos a una revista secundaria de revisión de las revistas biomédicas, *Reactions Weekly*, la principal revista para la revisión completa de las publicaciones médicas sobre reacciones adversas a medicamentos. El UMC ofrece a los centros nacionales de farmacovigilancia su suscripción, a un precio reducido respecto al precio normal, mediante un acuerdo con Adis (el editor de la revista).

Las páginas web de la OMS y del UMC tienen una gran cantidad de información útil sobre el Programa de la OMS, las actividades actuales, definiciones y conceptos en farmacovigilancia, reuniones y cursos en todo el mundo. La mayoría de las publicaciones también están disponibles para su descarga en línea, como ficheros PDF en www.who.int/medicines y en www.who-umc.org.

III. Miembros del programa de la OMS

Cuando un país se convierte en miembro del Programa, es esencial que el personal del centro nacional sea plenamente consciente de las ventajas y de las obligaciones de pertenecer como miembro.

Entre las obligaciones se encuentran enviar notificaciones de buena calidad en formatos normalizados y con una frecuencia mínima trimestral, mantener actualizada la base de datos sobre formularios de medicamentos de cada país. Entre las ventajas, los países miembros reciben regularmente información sobre regulación de medicamentos y todos tienen derecho a una participación activa en el intercambio y producción de información.

Compatibilidad del formato de notificación y calidad de la notificación

Los ICSR enviados al UMC deben cumplir con un formato estándar. Un formato previo llamado INTDIS, sigue siendo aceptado para algunos países, pero el UMC ya no mantiene la herramienta para generar este formato y es muy recomendable convertirlo a un estándar actualizado. Los países que carecen de una base de datos nacional compatible con el estándar, pueden utilizar VigiFlow (ver anteriormente).

Con el objetivo de facilitar su evaluación, los casos deben contener tanta información como sea posible para. Es conveniente reunir las notificaciones de todas las áreas geográficas y disciplinas clínicas donde los medicamentos están siendo utilizados, incluidos los Programas de Salud Pública. Deben ser enviadas al UMC las notificaciones de todo tipo de problemas relacionados con medicamentos, incluidos los relacionados con vacunas y medicamentos tradicionales, si es posible.

Frecuencia de envío de los ICSR

Los países miembros deben enviar al UMC los ICSR de una manera regular; preferiblemente cada mes y al menos de forma trimestral, para así mantener actualizado VigiBase. Si un centro nacional, por cualquier razón, no puede cumplir temporalmente con esta obligación, debe informar al UMC.

Formularios de medicamentos

Los nombres y los datos básicos de todos los medicamentos que se incluyen en los ICSR deben ser incluidos en el diccionario WHO-DD antes de que las notificaciones se den de alta en VigiBase. Para realizar esta tarea, el personal del UMC necesita una fuente de referencia fiable con información sobre medicamentos. Los países miembros deben enviar al UMC una versión impresa o electrónica de su Formulario Nacional de Medicamentos, o un equivalente (por ejemplo, una referencia a un sitio web aprobado por la autoridad nacional de medicamentos).

Relación entre los miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia de OMS y Uppsala Monitoring Centre

Uppsala Monitoring Centre interactúa de manera directa con los países del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS de diferentes maneras:

- Visitas del personal del UMC a los centros nacionales o viceversa.
- El curso de formación anual en el UMC
- Reunión Anual de los centros nacionales que han desarrollado una actividad importante durante mucho tiempo, como forma de contacto personalizado.

El UMC proporciona diferentes servicios, entre los cuales la recientemente introducción del 'grupo de usuarios' de VigiFlow. A través de un foro basado en la web se controlan y discuten asuntos relacionadas con los ICSR notificados. VigiMed, aunque fundamentalmente es un medio para que el personal de los centros nacionales pueda interactuar a modo de lista de discusión, también permite al UMC conocer los temas de interés actual, particulares de cada centro.

IV. Colaboración con otras entidades

Uppsala Monitoring Centre -Africa (UMC-A)

UMC-A es la primera etapa del programa de difusión mundial del UMC, el cual facilita la presencia regional en diferentes partes del mundo, con personal local. Situado en Accra, Ghana, el UMC-A se ha

comprometido a apoyar a todos los países africanos que quieran tomar parte activa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS y que además necesiten asegurarse de que sus sistemas nacionales de farmacovigilancia estén funcionando bien.

La meta de UMC-A es convertirse en el centro de una red africana de profesionales para ayudarse y apoyarse mutuamente, con la visión de mejorar la salud y la seguridad de los pacientes a través del continente.

European Medicines Agency (EMA)

Uppsala Monitoring Centre tiene muy buena comunicación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el área de la metodología científica para la identificación y análisis de problemas de seguridad de los medicamentos. Muchos países miembros de la Unión Europea (UE) están en contacto activo regular con el UMC, aunque la compatibilidad de los métodos de presentación de notificaciones ha requerido especial atención en la necesaria mejora de la eficiencia de los informes de ICSR de algunos países europeos. La nueva legislación de Farmacovigilancia, deberá servir para alcanzar una mejor representación de las notificaciones europeas en la base de datos de la OMS.

Conferencia Internacional sobre la Armonización (ICH)

La Conferencia Internacional sobre la Armonización es una colaboración de las agencias reguladoras y las asociaciones de la industria en Japón, UE y los USA. El principal objetivo es el de armonizar los procedimientos de regulación de medicamentos en las tres regiones para eliminar duplicaciones y redundancia de los trabajos, así como para permitir, de forma ideal, el uso en las tres regiones de la misma solicitud de comercialización de medicamentos.

ICH se ha concentrado con éxito en la armonización de pre-requisitos para la comercialización.

Es necesaria una evaluación continua de la seguridad de los pacientes, empezando con los ensayos clínicos y continuando a lo largo de la fase de post-autorización.

La OMS es un observador en muchos grupos de expertos que han dado apoyo al proceso de ICH. Uppsala Monitoring Centre está específicamente involucrado como observador en el área de seguridad clínica.

Otro papel de la OMS/UMC es la recomendación para uso mundial de las propuestas adecuadas de ICH a través de los procedimientos normales de la OMS.

Organización Internacional de Normalización (ISO)

Durante muchos años el UMC ha mantenido contacto con ISO, específicamente con la parte que corresponde al área de Farmacovigilancia. La actual directora del UMC, Marie Lindquist, ha participado en diversas reuniones de ISO durante 2007 y 2008 como representante de la OMS.

En los últimos años se ha valorado el posible papel del UMC para actuar como una organización de mantenimiento, o parte de la misma, para los futuros diccionarios normalizados de medicamentos (el IDMP) de ISO.

Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)

El Uppsala Monitoring Centre ha contribuido activamente en la mayoría de las publicaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en cuanto a seguridad de los medicamentos, con excepción de la primera.

El UMC inició y presidió el trabajo de CIOMS-1a, el cual formó la base para el desarrollo de las directrices ICH E2B para la transmisión y almacenamiento de elementos de datos y casos de RAM.

Algunos de los trabajos conceptuales sobre la relación beneficio-riesgo fueron generados con algunos colaboradores en el UMC y publicados antes de su incorporación en el grupo de trabajo IV de CIOMS.

El trabajo sustancial en conjunto se ha logrado recientemente en el campo de la comunicación de riesgos.

Universidades

La relación del Uppsala Monitoring Centre con las universidades se realiza en forma de contribución, en los cursos de formación a nivel de postgrado, con instituciones académicas de todo el mundo. El UMC también apoya y colabora con estudiantes de doctorado cuyas tesis puedan contribuir al trabajo del mismo Centro. Desde 2007, el UMC ha mantenido un convenio formal de investigación con la Universidad de Utrecht, Holanda. Utrecht, Holanda.

Industria

La Organización Mundial de la Salud tiene ahora una relación cercana con varios socios de la industria farmacéutica con respecto al desarrollo y promoción de terapias de medicamentos, por lo general, para enfermedades tropicales.

En esta asociación, la OMS tiene la gran obligación de recolectar y analizar la información sobre seguridad de los medicamentos, cumpliendo de tal manera su función en la salud pública. Muchas personas pueden estar expuestas a nuevos medicamentos por un tiempo corto, en el que la disponibilidad de asesoramiento y la información por parte del profesional de salud estén limitadas. Dado que los medicamentos son nuevos, necesitan ser monitoreados teniendo en cuenta la posibilidad de RAM inesperadas.

El Uppsala Monitoring Centre colabora con compañías farmacéuticas en el desarrollo de recursos y herramientas para la farmacovigilancia internacional – tales como WHO Drug Dictionary y búsquedas en la base de datos. Las compañías farmacéuticas, en muchos países, no tienen la capacidad o sólo tienen recursos limitados para la recolección de este tipo de información.

Para el UMC la colaboración siempre debe estar de acuerdo con los principios de la OMS y dar lugar a los beneficios de la humanidad. Cada colaboración se considera de manera individual.

El UMC privilegia su función de proporcionar apoyo técnico a la OMS y a los países miembros del programa de la OMS. Por esto, siempre se considera cuidadosamente la capacidad del UMC antes entrar en laboriosos acuerdos que puedan interferir con su función principal.

V. Educación y formación

Foro de Discusión

Dado que la colaboración y el intercambio de información a nivel mundial es crucial en farmacovigilancia para la promoción de la seguridad del paciente, los países miembros son alentados a comunicarse con frecuencia entre sí. Vigimed es un foro para esta comunicación, una lista de distribución de correo electrónico creada por el UMC para estimular el debate y facilitar el intercambio rápido de información entre los representantes de los centros nacionales.

VigiMed funciona como una lista cerrada con la intención de que los miembros puedan sentirse seguros al compartir resultados, sospechas y opiniones preliminares con otros profesionales de la farmacovigilancia, con la certeza de que dicha información no será compartida con terceros, el público o los medios de comunicación, sin el consentimiento del autor que originó el debate.

Reunión anual

La OMS invita a los países miembros a la Reunión Anual de Centros Nacionales que, normalmente, se celebra entre octubre y diciembre. Estas reuniones anuales ofrecen buenas oportunidades para el aprendizaje, el trabajo en red y los debates sobre aspectos de farmacovigilancia, tanto en relación a los avances metodológicos, como a los medicamentos individuales. Se recomienda encarecidamente a los centros nacionales la asistencia de sus representantes a estas reuniones periódicas, aunque para ello se requiera financiación y un conocimiento del idioma inglés que permita la comunicación.

Cursos de formación

El UMC también realiza un curso de formación en farmacovigilancia, de dos semanas, en Uppsala, en mayo cada año. El curso está dirigido a profesionales sanitarios que recientemente hayan comenzado a participar en el funcionamiento práctico de los programas de notificación espontánea de reacciones adversas en un hospital, o en una autoridad reguladora o en la industria. Se tratan los aspectos

teóricos y prácticos de las reacciones adversas a los medicamentos y de la farmacovigilancia.

La OMS apoya y organiza cursos de formación en farmacovigilancia a nivel regional de manera *ad hoc*, en función de la disponibilidad de fondos. Estos cursos de formación a veces se centran en la farmacovigilancia en Programas de Salud Pública, por ejemplo, para administradores de programas de malaria o de VIH/ SIDA.

La OMS también organiza Seminarios de Información Técnica (*Technical Briefing Seminars*), cada año en Ginebra, con el objetivo de promover la colaboración entre la OMS y otras partes interesadas de organizaciones gubernamentales y no gubernamentales dedicadas a promover la calidad y la seguridad de los medicamentos en la comunidad mundial.

Comunicación en farmacovigilancia

Como base fundamental, la comunicación del médico con el paciente debe tener en cuenta las necesidades del paciente. Para muchas personas de todo el mundo los médicos y otros profesionales de la salud son su fuente de consulta acerca de todo lo relacionado con los tratamientos.

Hay también quienes compran medicamentos de la misma manera como compran cualquier otro producto comercial, sin recurrir a asesoramiento, de acuerdo a su propio conocimiento general, utilizando ya sea la información transmitida verbalmente por conocidos, o proveniente de fuentes escritas de diversa índole y la difundida a través de internet, cada vez más utilizada.

La publicidad de medicamentos dirigida directamente al paciente se usa más y más en todo el mundo. Las múltiples revistas médicas que presentan información fragmentaria sobre beneficio/riesgo de los medicamentos, la disponibilidad de todo tipo de información en Internet y los artículos en prensa general, facilitan que haya una gran disponibilidad de información de cualquier tipo.

La tarea clave para el profesional de la salud es cómo evaluar la calidad de la información y cómo reunir todas las partes para tener una idea más clara del balance beneficio/riesgo.

Declaración de Erice

Durante la reunión internacional celebrada en Erice, Sicilia, en 1997 se abordaron los temas de comunicación en farmacovigilancia. Algunos de los interrogantes que salieron a relucir fueron: ¿cuál es la mejor manera de transmitir la información del balance beneficio/riesgo a todos los que la necesitan? En particular, ¿cómo nos aseguramos de que la nueva información de seguridad de medicamentos sea comunicada e incorporada lo suficientemente rápido para servir a los usuarios de los medicamentos en el mercado mundial?

La participación del UMC en comunicación consiste en:

- brindar apoyo y asesoramiento a los centros nacionales con referencia a la teoría, práctica y tecnología en comunicación.
- poner a disposición de los centros nacionales el libro 'Opinion and Evidence: Drug Safety'; y suministrar otros materiales publicados a un precio reducido
- participar en la educación profesional y pública, en temas generales de beneficio/riesgo y seguridad relacionados con medicamentos.

Gestión de crisis en farmacovigilancia

Una crisis se describe generalmente como un acontecimiento o una sucesión de acontecimientos no previstos que conducen a la interrupción o desestabilización de operaciones o actividades normales de una organización.

En salud, los ejemplos de crisis incluyen emergencias de paciente y seguridad de medicamentos, pérdida de confianza del público en un producto medicinal o un nuevo efecto adverso inesperado a los medicamentos.

Ha habido muchos problemas y crisis a nivel mundial que han dañado la reputación y han puesto en duda la eficacia de la regulación de medicamentos y de productos farmacéuticos.

La meta principal de la gestión de crisis es aplicable a todas las organizaciones de cualquier índole. Los temas de seguridad de medicamentos tienen el potencial de causar grandes daños e indignación generalizada.

Es necesario que todos los profesionales de la salud relacionados con la seguridad del paciente sean conscientes de la gestión de crisis y que adopten las mejores prácticas para elaborar planes efectivos, con el objetivo, dentro de lo posible, de prevenir las crisis y ayudar a gestionar con éxito las que se presenten.

Publicaciones del UMC

Además de su papel de promotor de la seguridad de los medicamentos a nivel mundial, el UMC produce publicaciones relacionadas con estos temas. En "Viewpoint Parts 1 & 2" se abordan los temas generales de farmacovigilancia (la parte 1 está disponible en español), mientras que la "Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia" establece el proceso para iniciar un sistema de farmacovigilancia en un país o una región.

El UMC ha expuesto temas de comunicación en los libros "Effective Communications in Pharmacovigilance" y en "Dialogue in Pharmacovigilance", y durante 2010 se publicó un libro importante sobre la gestión de riesgos llamado "Expecting the Worst".

La contribución del UMC en la parte relacionada con plantas medicinales, medicina tradicional y su seguridad se materializa en el libro "Accepted Scientific Names" y en la "Clasificación herbaria ATC".

El UMC publica cuatrimestralmente la revista "Uppsala Reports", que cubre temas asociados con la farmacovigilancia a nivel mundial.

VI. Los logros del UMC

La función del Centro de Monitorización de Uppsala

"Nunca pierdas de vista una señal" es el objetivo de la colaboración internacional de los países miembros del Programa, coordinado por el Uppsala Monitoring Centre.

- El Uppsala Monitoring Centre ha llamado la atención sobre temas de interés que han surgido a partir de la revisión de datos internacionales, aunque su función principal es favorecer la

farmacovigilancia de los países miembros, proporcionándoles información y herramientas.

- UMC no pretende controlar los objetivos finales de las acciones dentro del Programa, sino que son los propios países los que toman sus decisiones teniendo en cuenta la información existente.
- UMC ha orientado sus esfuerzos hacia los elementos menos desarrollados de la ciencia y de los sistemas de farmacovigilancia para contribuir a su avance. La herramienta denominada *Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN)*, desarrollada por el UMC, constituye un gran avance a escala internacional para la detección de señales y que ha sido evaluada en cuanto a su efectividad.
- UMC ha suscitado y promovido la discusión sobre aspectos como beneficio/efectividad, daños/riesgo, fundamentales para alcanzar las metas más altas de la farmacovigilancia.
- UMC ha planteado la cuestión sobre el significado de la farmacovigilancia en la comunidad médica mundial y ha asumido el reto de la comunicación efectiva a todos los públicos.
- El interés del UMC hacia las cuestiones científicas centrales de la farmacovigilancia y de sus efectos últimos sobre la asistencia médica al paciente y sobre la salud pública, tal vez no concuerda muy bien con la manera en la que la farmacovigilancia se está desarrollando a escala internacional: donde existe un énfasis creciente en las acciones reguladoras más que en un progreso científico abierto y reflexivo.
- UMC ha tenido un impacto importante en los conocimientos y en la práctica del personal de los Centros Nacionales de los países miembros, y en el incremento de las actividades de farmacovigilancia en todo el mundo.

Por lo anteriormente dicho, el “éxito” del Centro de Monitorización de Uppsala debe juzgarse sobre todo por la efectividad que han tenido las actividades en materia de seguridad de medicamentos en la comunidad de Centros Nacionales y en el impacto sobre los tratamientos individuales y sobre la salud pública de sus propios países.

¿Por qué es importante el UMC para América Latina?

A través de la afiliación al programa de la OMS, el Uppsala Monitoring Centre ha desarrollado relaciones muy importantes con muchos países de América Latina. El personal del UMC ha visitado diferentes centros nacionales, regionales y académicos. También ha participado en cursos de formación y en congresos internacionales de Farmacovigilancia.

Además de las ventajas que los centros nacionales pueden tener, mencionadas previamente a través del capítulo, el UMC ha puesto particular énfasis en el suministro de materiales didácticos traducidos al español. La colaboración con el centro nacional de España, AEMPS, ha sido de gran importancia en este trabajo.

El Centro Nacional de Argentina, AMNAT, realizó la traducción al español de VigiFlow, la cual ha facilitado grandemente el trabajo de muchos usuarios de la base de datos.

El futuro rol

El Uppsala Monitoring Centre trabaja junto al Comité Consultivo sobre Seguridad de Medicamentos de la OMS (ACSoMP), para producir un conjunto de indicadores para la evaluación del resultado de acciones. Después de consultar con centros nacionales, con UMC-África y con miembros del ACSoMP, se ha elaborado una clasificación de posibles indicadores de resultado/impacto, como indicadores básicos, complementarios y opcionales.

El Uppsala Monitoring Centre contribuye con el desarrollo de las estrategias mundiales de la Organización Mundial de la Salud sobre las buenas prácticas de farmacovigilancia. Se ha preparado un 'toolkit' (guía de recursos) para Farmacovigilancia, que es accesible a través de la web.

El Uppsala Monitoring Centre quiere agradecer al Dr. Mariano Madurga, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), por su constante apoyo y desinteresada colaboración en la traducción de los materiales de farmacovigilancia usados en este capítulo.

Referencias:

1. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Uppsala Monitoring Centre, 2001.
2. Punto de vista (Viewpoint). Uppsala Monitoring Centre, 2003.
3. Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Uppsala Monitoring Centre, 2009.

Lecturas complementarias recomendadas:

- Lindquist M. Seeing and observing in international pharmacovigilance – Achievements and prospects in worldwide drug safety. PhD thesis, Katholieke Universiteit Nijmegen, 2003.
- Lindquist M. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2004, 27(12): 857-870.
- Olsson S. Drug Safety Surveillance – A concern for everyone. *WHO Essential Drugs Monitor*, 2005; 34, 24-25.
- Hauben M, Norin GN. A Decade of Data Mining and Still Counting. *Drug Safety*, Volume 33, Number 7, 1 July 2010, pp. 527-534(8).
- Lindquist M. Vigibase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal*, 2008, 42:409-419.
- Effective communications in Pharmacovigilance. The Erice Report. International Conference on Developing Effective Communications in Pharmacovigilance, Erice, Sicily, 24-27 September 1997, at which a policy statement was drawn up known as The Erice Declaration.
- The Erice manifesto: for global reform of the safety of medicines in patient care. *Drug Safety*, 2007, 30(3): 187-190.
- Uppsala Reports, the quarterly newsletter from the UMC (www.who-umc.org > Publications)
- WHO Pharmaceuticals Newsletter (www.who.int > Publications)

Ningún medicamento es 100% seguro para todas las personas y en todos los casos.

Las reacciones adversas a medicamentos son una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en la población. Muchos de estos efectos adversos son prevenibles.

La farmacovigilancia tiene como objetivos la seguridad de los pacientes y el uso racional, seguro y efectivo de los medicamentos.

La segunda edición de "Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos":

- Destaca la importancia del problema de las reacciones adversas a medicamentos y describe algunos casos que han impulsado la evolución de la farmacovigilancia.
- Proporciona conceptos operativos en farmacovigilancia y ejemplos actuales de la evaluación riesgo-beneficio y sus consecuencias en la regulación de medicamentos.
- Describe las principales características del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud.

Editado por:

Raquel Herrera Comoglio · Luis Alesso
Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

en colaboración con Uppsala Monitoring Centre



ISBN 978-987-28104-0-5
2012

