

Introducción a la Farmacovigilancia

**Tu Responsabilidad
NO termina en la Receta**



60 años
de servicio a México
1943 - 2003



Sistema Federal de
Protección Sanitaria

Comisión Nacional para la Protección
contra Riesgos Químicos

Poniendo a México al día y a la vanguardia

Elaboró:

Q. MA. DEL CARMEN BECERRIL MARTÍNEZ

Q.F.B. ANGÉLICA DÍAZ MARTÍNEZ

DR. AUGUSTO BONDANI GUASTI

Primera Edición, 2003

Impreso y hecho en México

2000 Ejemplares

ISBN 970-721-059-1

Salud

CENTRO NACIONAL DE Farmacovigilancia

Introducción a la Farmacovigilancia



Directorio

DR. JULIO FRENK MORA
SECRETARIO DE SALUD

DR. ENRIQUE RUELAS BARAJAS
SUBSECRETARIO DE INNOVACIÓN Y CALIDAD

DR. ROBERTO TAPIA CONYER
SUBSECRETARIO DE PREVENCIÓN Y
PROTECCIÓN A LA SALUD

LIC. MA. EUGENIA DE LEÓN-MAY
SUBSECRETARIA DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS

LIC. ERNESTO ENRÍQUEZ RUBIO
COMISIONADO FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

DR. MISAEL URIBE ESQUIVEL
COORDINADOR GENERAL DE LOS
INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD

DR. EDUARDO GONZÁLEZ PIER
COORDINADOR GENERAL DE
PLANEACION ESTRATÉGICA

LIC. IGNACIO IBARRA ESPINOSA
DIRECTOR GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS

LIC. GUSTAVO LOMELÍN CORNEJO
DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
I. FARMACOVIGILANCIA.....	3
1. Factores de riesgo del paciente que favorecen la aparición de una reacción adversa a los medicamentos.....	6
1.1 Edad.....	6
1.1.1 Factores farmacocinéticos que influyen en la aparición de las reacciones adversas:.....	7
a) Hallazgos durante los estudios farmacocinéticos.....	7
b) Absorción de los fármacos.....	8
c) Distribución de los fármacos.....	9
d) Metabolismo de los fármacos.....	10
e) Excreción de los fármacos.....	10
1.2. Insuficiencia renal.....	11
1.3. Insuficiencia hepática.....	11
1.4. Estados patológicos.....	11
1.5. Factores genéticos.....	12
1.6. Antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos.....	12
1.7. Historia general de alergia.....	12
II. NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.....	13
1. El formato.....	15
2. La información que se debe notificar.....	16
3. El origen de las notificaciones:.....	17
3.1. Los médicos y otros profesionales de la salud.....	17
3.2. La industria químico farmacéutica.....	17
4. La evaluación del formato.....	18
III. FARMACOEPIDEMIOLOGÍA.....	19
1. El método de interferencia causal.....	22
1.1. El tamaño de la población.....	23
1.2. Los tipos de estudio.....	23
2. Las fuentes de datos para obtener información sobre reacciones adversas a los medicamentos, su utilidad en la Farmacoepidemiología.....	24
3. La utilidad de la Farmacoepidemiología.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

Introducción



Al utilizar un medicamento para curar, atenuar, o diagnosticar una patología, el usuario está expuesto al riesgo de sufrir una reacción no deseada a dicho medicamento. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente.

Un medicamento es sometido a pruebas de validación y de evaluación de su seguridad mediante estudios en animales y en humanos. Estas pruebas son realizadas durante el período de precomercialización, justo antes de que el medicamento sea lanzado al mercado.

La detección de reacciones adversas durante este período tiene la desventaja de que la población que participa en los estudios es menor si se compara con aquella que efectivamente va a usar el medicamento una vez que éste ingrese al mercado farmacéutico. Por lo tanto, la detección de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo suelen aparecer con mayor probabilidad durante el período de comercialización.

De lo anterior podemos deducir que garantizar la eficacia-seguridad de un fármaco es una tarea que debe observarse desde los primeros ensayos, realizados con el medicamento en su período de investigación, y durante todo el tiempo en el que el medicamento esté en uso.

De acuerdo al Centro Nacional de Farmacovigilancia, los medicamentos son evaluados en cuatro fases durante los ensayos clínicos de precomercialización. La tabla # 1 ilustra las diferentes fases de los ensayos clínicos y su finalidad.



Tabla # 1. Fases de los ensayos clínicos de investigación

# de Fase	Descripción del ensayo clínico	Finalidad del ensayo clínico
I	Administración del fármaco a humanos (por lo general voluntarios sanos).	a) Identificar las acciones farmacológicas y reacciones adversas relacionadas con las dosis. b) Proporcionar una primera idea del perfil farmacocinético/dinámico.
II	Administración del fármaco en poblaciones seleccionadas de pacientes.	a) Obtener datos de eficacia y seguridad específicos para una indicación o enfermedad. b) Establecer las dosis a emplear en la siguiente fase.
III	Control exhaustivo de la eficacia y seguridad farmacológica del medicamento antes de su aprobación para ser comercializado.	a) Dar seguimiento detallado de todos los efectos adversos, en especial los de la gravedad, duración, etc.
IV	Estudios clínicos realizados después de la comercialización del medicamento.	a) Identificar nuevas señales de seguridad del fármaco. b) Probar hipótesis.

La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas a los medicamentos, precisamente cuando el medicamento es usado en la etapa de postcomercialización (Fase IV) por un gran número de población en condiciones naturales.

Los profesionales de la salud que se dedican a ejercer labores de farmacovigilancia, aplican sus conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de reacciones adversas a los medicamentos en la población humana.



I. Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia como "la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)". En México, el concepto de Farmacovigilancia también abarca la observación de todos los efectos benéficos y nocivos que produce un medicamento.

Para cuestiones prácticas, la farmacovigilancia se conceptualiza como el "conjunto de actividades que tienen por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público".

La Farmacovigilancia es una tarea absolutamente necesaria, ya que los ensayos clínicos en las Fases II y III no permiten detectar una serie de reacciones adversas que pueden producirse una vez que el medicamento está comercializado y es utilizado por una gran parte de la población.

Los principales motivos por los cuales la detección de reacciones adversas a medicamentos se dificulta en los ensayos clínicos, son entre otras:

1. El número relativamente pequeño de pacientes a los que se les administra el medicamento.
2. Los criterios estrictos de selección de los pacientes que entran a los ensayos. Por ejemplo, los ensayos no se realizan en pacientes pediátricos, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal, hepática y cardíaca.
3. La duración relativamente corta de los ensayos clínicos.



Por tanto, aunque el problema de la iatrogenia medicamentosa es de conocimiento antiguo, la aparición de reacciones adversas en los últimos treinta años como la teratogenia producida a principios de los años sesenta por la talidomida, los casos de ceguera causados por el practolol en los años setenta, y las insuficiencias de tipo hepática y renal producidas por el benoxaprofeno entre otros, han contribuido a que en la actualidad exista un gran interés hacia este problema.

Fue así como surgieron los Sistemas de Farmacovigilancia cuya función es vigilar/monitorear los medicamentos una vez que han sido comercializados.

El principal objetivo de los Sistemas de Farmacovigilancia es detectar las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM). Excepcionalmente se pueden descubrir efectos benéficos de un medicamento que no fueron encontrados previamente a través de distintos métodos.

¿Que es una Reacción Adversa a los Medicamentos?

Para los aspectos operativos, la OMS propuso la siguiente definición de Reacción Adversa a un Medicamento: "aquella respuesta que es nociva e indeseable, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica".

Esta definición distingue las reacciones adversas de otros conceptos que también están asociados a los medicamentos pero que poseen diferentes características, como es el caso de un acontecimiento o una intoxicación. Por acontecimiento se entiende "cualquier diagnóstico, cualquier motivo para que un paciente sea referido a un especialista o sea hospitalizado (intervención quirúrgica, accidentes, embarazo), cualquier caso de agravamiento inesperado en el paciente, cualquier sospecha de reacciones adversas a un medicamento o cualquier otra queja que deba ser anotada en la historia clínica del paciente".

La intoxicación está caracterizada por " las dosis supraterapéuticas ".



Existen muchas clasificaciones de reacciones adversas de acuerdo a su causalidad, pero aquí mencionaremos la que establecen Rawlins y Thompson. Ellos las dividen en reacciones tipo A (tipo I), y las reacciones tipo B (tipo II). Las reacciones tipo A (tipo I) también son conocidas por su nombre en inglés *augmented*. Son habituales y esperadas y generalmente no son graves. En cambio las reacciones tipo B (tipo II) cuya denominación en inglés es *bizarre*, son poco frecuentes y suelen ser graves.

Otros autores han añadido otros tipos de reacciones: C, para las reacciones asociadas a tratamientos prolongados como la nefropatía analgésica, y el D para carcinogénesis y teratogénesis. La tabla # 2 muestra las características que describen a cada una de las reacciones adversas de acuerdo a la clasificación de Rawlins and Thompson. En general, los programas de farmacovigilancia suelen abarcar un concepto amplio englobando las definiciones anteriores (Tipo A y Tipo B).

Tabla # 2 Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson.

Características	Tipo I	Tipo II
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia	Alta	Baja
Mortalidad	Alta	Baja
Tratamiento	Reducir Dosis	Retirar el medicamento

En la actualidad, la Farmacovigilancia es una tarea de vigilancia epidemiológica de los fármacos una vez que han sido comercializados. Un ejemplo de esta tarea es el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas, el cual es auspiciado por la Organización Mundial de La Salud (OMS).

El profesional de la salud debe saber acerca del riesgo que representa un medicamento para desarrollar una reacción adversa y debe ser capaz de detectar aquellos medicamentos que representan un riesgo elevado para producirla. Además, debe estar consciente de que una reacción adversa puede ser mayor en algunos pacientes.



1. Factores de riesgo del paciente que favorecen la aparición de una reacción adversa a los medicamentos

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una Reacción Adversa al Medicamento, se encuentran: edad, insuficiencia renal, estados patológicos, factores genéticos, antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos e historia general de alergia(s).

1.1. Edad

La edad de los pacientes tiene una influencia directa en la asimilación de un fármaco o medicamento y algunos pacientes son más proclives a presentar reacciones adversas al medicamento que otros. Las Reacciones Adversas a los Medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes pediátricos y en los pacientes geriátricos. En los neonatos, el riesgo de que se incrementen las RAM es mayor porque las enzimas que metabolizan y eliminan los medicamentos no están completamente desarrolladas.

En cambio, en los pacientes geriátricos, se puede producir una acumulación del fármaco debido a que la eliminación del medicamento es reducida. Los medicamentos de tiempo de vida media larga aumentan el riesgo de aparición de reacciones adversas en estos pacientes.

Los efectos de la edad sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos han sido objeto de diversas actualizaciones de estudios de farmacovigilancia a nivel internacional. La magnitud de estas alteraciones relacionadas con la edad depende del perfil farmacológico del compuesto del que se trate y de las características ambientales y genéticas de cada individuo.

Son muchos los factores que en forma simultánea pueden modificar el proceso metabólico de un fármaco en los pacientes ancianos y con frecuencia es difícil determinar cuáles son los mecanismos específicos responsables de las modificaciones farmacocinéticas del fármaco. Por esas razones, se debe tener especial cuidado para evitar las Reacciones Adversas al Medicamento cuando se administran uno o varios medicamentos a pacientes geriátricos y neonatos.



1.1.1 Factores farmacocinéticos que influyen en la aparición de las reacciones adversas:

- a) Hallazgos durante los estudios farmacocinéticos
- b) Absorción de los fármacos
- c) Distribución de los fármacos
- d) Metabolismo de los fármacos
- e) Excreción de los fármacos

A continuación se explicarán brevemente como se relacionan estos factores con las reacciones adversas al medicamento:

a) Hallazgos durante los estudios farmacocinéticos

Desde hace tiempo, se sabe que los pacientes ancianos a quienes se administran fármacos con bajos índices terapéuticos a menudo requieren dosis menores del medicamento para evitar los efectos tóxicos.

Para casi todos los compuestos estudiados, la velocidad de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco son diferentes dependiendo de la edad del paciente. Por ejemplo, estos factores son diferentes en los pacientes geriátricos con respecto a los adultos jóvenes.

Lamentablemente, muchos de los primeros estudios evaluaron la cinética midiendo sólo la vida media. En consecuencia, las variaciones observadas no podían ser atribuidas claramente a modificaciones en el volumen de distribución o en la depuración. Además, los individuos geriátricos presentan otros problemas de definición tanto farmacológica como clínica cuando los comparamos con individuos de edad mediana.

c) Distribución de los fármacos

Como se ha mencionado, al avanzar la edad se producen alteraciones en la composición de los compartimientos líquidos del organismo, como agua total, agua extracelular y agua intracelular. Estas modificaciones y la disminución en la fijación de los fármacos sin duda son responsables de las alteraciones en el volumen de distribución que se observan con la edad.

Con los años, las concentraciones de la proteína albúmina se ven disminuidas, aunque se desconoce si esto se debe a una menor síntesis, a un mayor catabolismo de ésta proteína o a una combinación de ambos.

Desde el punto de vista teórico, la menor concentración de albúmina por sí sola no debería ejercer ningún efecto farmacocinético o farmacodinámico sobre los fármacos que no se fijan en alta proporción a la albúmina. Por el contrario, se podría pronosticar que para los compuestos con alta fijación aumentará la fracción libre de albúmina (no fijada), lo cual incrementaría la distribución en forma similar y habría más compuestos disponibles para los procesos metabólicos y de excreción, aumentando así la eliminación. En consecuencia, los ancianos eliminarían más rápidamente los compuestos con alta fijación a las proteínas.

Si estos efectos se asocian con una menor capacidad funcional de los órganos de eliminación, puede producirse un aumento del fármaco no fijado, farmacológicamente activo, capaz de causar un mayor efecto. En este caso, se necesitarían dosis menores de medicamento para evitar los efectos tóxicos producidos por el fármaco no fijado, es decir, el fármaco libre.

Sin embargo, cuando se ha comparado el porcentaje de fijación a la albúmina de algunos fármacos en ancianos y en adultos de edad mediana normales se han obtenido resultados dispares (a menudo conflictivos).



Para identificar el proceso metabólico de los fármacos por los individuos geriátricos "normales", éstos deben ser examinados cuidadosamente para excluir procesos patológicos concomitantes. Sin embargo, las alteraciones en el metabolismo de los fármacos que se producen en los ancianos se deben principalmente a cambios degenerativos en las estructuras del corazón, hígado y riñón y en sus funciones. La salida cardíaca declina aproximadamente 1 % por año a partir de los 19 años y continúa así hasta los 86 años de edad. Paralelamente, se distribuye una menor proporción de sangre al hígado y riñones en estos pacientes y la capacidad excretora del riñón disminuye con la edad.

Otros cambios son la declinación de las concentraciones de albúmina circulante (a la cual se fijan muchos compuestos), el aumento de la proporción de grasa en relación con el músculo y la disminución del contenido total de agua.

Todo esto puede afectar la distribución de los fármacos. Probablemente, las alteraciones inducidas por la edad en la estructura y función de los órganos críticos se producen con distinta velocidad en cada individuo. En consecuencia, las personas de una misma edad cronológica presentan grado de deterioro en la fisiología, hepática o renal.

b) Absorción de los fármacos

Si bien no se dispone de información completa acerca de los efectos de la edad sobre la absorción gastrointestinal de los fármacos, ciertas modificaciones que se producen con la edad alteran, al menos teóricamente, la absorción de estos compuestos en el tracto gastrointestinal.

Por ejemplo, con la edad disminuye el tiempo de evacuación intestinal, probablemente como resultado de un mayor pH estomacal. Se considera que el menor tiempo de retención de los fármacos en el estómago acelera su transporte al intestino delgado donde pueden ser absorbidos, acelerando de este modo el proceso general.

Otro factor crítico que afecta la absorción gastrointestinal de los fármacos, es la perfusión sanguínea del intestino cuyos valores disminuyen un 40-50 % en los individuos geriátricos con respecto a los valores observados en adultos jóvenes. Esta reducción en la perfusión sanguínea retardará la absorción en el intestino al disminuir la transferencia de los fármacos a través de la serosa. La absorción pasiva de la xilosa en el intestino declina un 40 % entre los 18 a 40 años y de los 70 a 80 años.

A pesar de estas consideraciones teóricas que sugieren la existencia de una menor velocidad de absorción de los fármacos en el intestino, no se ha observado ningún efecto sobre la velocidad o cantidad de ácido acetilsalicílico, que es un compuesto ácido, o del prazolol, que es un bloqueador β -adrenérgico de naturaleza básica, los cuales son absorbidos por el intestino delgado.



d) Metabolismo de los fármacos

Los efectos de los fármacos sobre el metabolismo han sido demostrados previamente en roedores (por medio de estudios preclínicos).



Al envejecer las ratas, se observa una menor actividad en varias enzimas llamadas monooxigenasas hepáticas. Estas enzimas son dependientes del citocromo P-450, el sistema más importante en la biotransformación de los fármacos en los mamíferos. La heterogeneidad del citocromo P-450 puede ser responsable en parte de los cambios complejos asociados con la edad tanto en roedores como en el hombre.

En general, la capacidad metabólica para el citocromo P-450 es muy baja durante el periodo fetal y neonatal, luego alcanza un nivel máximo en el intervalo de la edad pediátrica y declina después.

Las diferentes formas del citocromo P-450 pueden presentar distintos patrones de desarrollo.

En consecuencia, los fármacos metabolizados por una serie de isoenzimas se comportarán en forma diferente con respecto a la edad en comparación con otro sistema enzimático. Es así que las benzodiazepinas eliminadas por isoenzimas oxidativas microsomales del hígado presentan una menor depuración al avanzar la edad mientras que en aquellas benzodiazepinas en las que se produce una reducción de un grupo nitro no se observan variaciones.

e) Excreción de los fármacos

Muchos compuestos y sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal. Si el mecanismo renal constituye un 40 % o más del proceso de eliminación de fármacos entonces resulta necesario modificar las dosis del fármaco que se va a administrar a los ancianos.

La evaluación del grado de deterioro renal se realiza mediante la depuración de creatinina.

Es importante tener en cuenta que para permitir una buena estimación de la función renal en estos pacientes, las concentraciones de creatinina presentes en el suero deben ser ajustadas según la edad.



1.2. Insuficiencia renal

La insuficiencia renal, la cual tiene como consecuencia el retraso en la eliminación de fármacos, aumenta el riesgo de que un paciente presente Reacciones Adversas a los Medicamentos con fármacos que se eliminan principalmente por los riñones.

Para comprobar la función renal de un paciente, se precisa observar la historia clínica, las notas médicas y especialmente los análisis de laboratorio, pero también puede haber indicaciones en la hoja de prescripción que sugieran la necesidad de estar alerta. Por ejemplo, los diabéticos pueden tener una nefropatía, por tanto, una prescripción que contenga insulina o hipoglucemiantes puede indicar que requiere una vigilancia extra para este paciente.

1.3 Insuficiencia hepática

Aquellos fármacos que son metabolizados a través del hígado representan un riesgo para los pacientes cuya función hepática se ve disminuida.

1.4 Estados patológicos

En pacientes con más de una patología, puede ocurrir que una de esas patologías afecte la seguridad de utilización de un fármaco para tratar alguna otra patología. Por ejemplo, los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias son propensos a desarrollar broncoconstricción con fármacos b-bloqueadores como el propranolol. En ciertos pacientes asmáticos, el empleo de analgésicos tipo salicilato puede inducir un ataque de asma.



1.5 FACTORES GENÉTICOS.

Un ejemplo de la importancia de los factores genéticos en el riesgo de aparición de Reacciones Adversas a los Medicamentos, es el aumento de la incidencia de anemia hemolítica.

La anemia hemolítica se produce con la administración de ciertos fármacos a pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fostato deshidrogenasa.

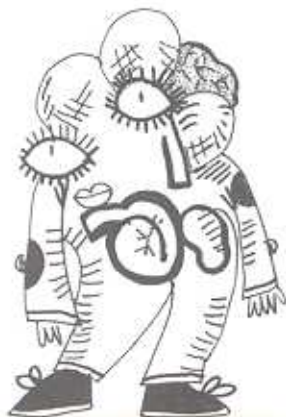
Otro ejemplo, es la aparición de lupus eritematoso inducido por el fármaco hidralazina. Hay mayor probabilidad de que el lupus eritematoso ocurra en pacientes que son acetiladores lentos que en aquellos que son acetiladores rápidos.

1.6 ANTECEDENTES DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.

Las Reacciones Adversas a los Medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes que anteriormente han experimentado algunas de ellas, por lo que es importante observar cualquier referencia que se hace de alguna Reacción Adversa al Medicamento en la historia clínica del paciente.

1.7 HISTORIA GENERAL DE ALERGIA.

Los pacientes con historia general de alergia son más propensos a desarrollar alergia a un fármaco.



II. Notificación voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos

El Sistema de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos es el método más utilizado en Farmacovigilancia y consiste en la recolección y comunicación posterior de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de los medicamentos en humanos.

En 1960, después del llamado "desastre de la talidomida", un hipnótico que fue consumido por mujeres al inicio del embarazo y que tuvo efectos congénitos, los gobiernos de algunos países establecieron procedimientos para la recolección sistemática de información sobre las reacciones adversas que podían producirse después de la administración de un medicamento.

Fue a principios de 1960 cuando la Asamblea Mundial de la Salud estableció en sus resoluciones la creación de un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Entre 1961 y 1965, empezaron a surgir los primeros sistemas de notificación voluntaria en países como Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y la República Federal Alemana.

En 1968, la Organización Mundial de la Salud, inició su proyecto piloto de recolección de notificaciones sobre reacciones adversas en diez países.

La evaluación de esta experiencia llevó a la conclusión de establecer un Sistema de Monitoreo permanente. En 1978, el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del programa internacional de notificación voluntaria, estableciendo su sede definitiva en la ciudad de Upsala, Suecia.





En México, el programa de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos inició en 1989 con la notificación de los laboratorios productores y continuó con el establecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, así como el establecimiento de Centros Institucionales y estatales.

A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

1. El formato

El formato es una página impresa que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa a un medicamento. Este formato es emitido y distribuido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Los datos que se refieren al paciente son tres:

1. Nombre. Éste se solicita para localizar notificaciones repetidas.
2. Edad. Es útil para identificar grupos de riesgo.
3. Peso. Es útil para detectar casos de sobredosificación.

Los datos que se refieren al medicamento son cinco:

1. Dosis diaria.
2. Vía de administración.
3. Tiempo de exposición del paciente a un medicamento.
4. Nombre genérico y comercial del medicamento. Para determinar la posibilidad de reacciones adversas a excipientes o formas farmacéuticas.
5. Motivo de la prescripción. Es importante por que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición del efecto no deseado.

Acompañado a la descripción de la reacción adversa, se hace constar:

1. Fecha de inicio y fecha de término de la reacción adversa.
2. Desenlace. Son datos que ayudan a evaluar la gravedad de la reacción adversa.

El formato puede ir acompañado de hojas anexadas por el médico, con observaciones que incluyan cualquier otro dato que él considere de interés para la evaluación de la Reacción Adversa.

Toda la información tanto del paciente como del notificador es confidencial.



2. La información que se debe notificar

El hecho de que una reacción adversa se notifique, depende de que el médico quien prescribe el medicamento sospeche de la existencia de una relación entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción adversa, y de que lo comunique posteriormente a través del formato que va dirigido al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

Por lo tanto, se deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas observadas después de administrar un medicamento en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria. De especial interés son las reacciones adversas graves y las producidas por fármacos de reciente introducción en el mercado.

¿QUE SE DEBE NOTIFICAR?

- * Reacciones a fármacos de reciente introducción en terapéutica
- * Reacciones mortales
- * Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente
- * Reacciones que provoquen ingreso hospitalario
- * Reacciones que alarguen la estancia hospitalaria
- * Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar
- * Reacciones que provoquen malformaciones congénitas
- * Reacciones que provoquen efectos irreversibles

Siempre que el médico haya manejado la hipótesis del medicamento como explicación a la aparición de una alteración, esta posibilidad puede notificarse. Esta la manera de descubrir reacciones adversas previamente desconocidas.



3. El origen de las notificaciones

La Organización del Sistema Nacional del Farmacovigilancia manifiesta que las notificaciones provienen de diferentes fuentes como los profesionales de la salud tanto del sector público como del privado, y a través de la industria química farmacéutica.

3.1 Los médicos y otros profesionales de la salud

Atención primaria.

El interés de la atención primaria como origen de notificaciones se debe al tipo de población que cubre, a la relación continua y personal con los pacientes, al mejor estado de salud de éstos, a la menor frecuencia de politerapia (o terapia múltiple en la que se administran varios medicamentos simultáneamente) ya que es el "nivel" donde se realizan los controles por especialistas.

Muchas veces son los especialistas quienes primero observan una reacción adversa.

Atención hospitalaria.

El hospital es una fuente importante de datos por varias razones por ejemplo, la gravedad de las reacciones adversas que aparecen, el seguimiento que se hace de los pacientes, el control de la medicación y las exploraciones complementarias que se realizan (como parte de la rutina del hospital).

Las notificaciones del hospital se caracterizan por referirse a pacientes en mal estado de salud, con múltiples patologías, tratados con un gran número de medicamentos. Muchos de estos medicamentos son de uso hospitalario exclusivamente.

3.2 La industria química farmacéutica

La notificación por parte de la industria debe tener carácter obligatorio como en España.

En el artículo 57 de la Ley del Medicamento de ese país dice "los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos están también obligados a declarar a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostentan competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos, los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan".



En otros países, como Estados Unidos, la agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA) recibe la mayor parte de las notificaciones de los laboratorios farmacéuticos.

Este aspecto se puede considerar positivo ya que es una forma de responsabilizarse no sólo en ventas de los medicamentos, sino también de la seguridad de sus productos una vez que son introducidos al mercado.



Hay que tener en cuenta que la industria puede recolectar una gran cantidad de datos gracias a la red de representantes médicos disponibles que mantienen contacto periódico con el médico.

4. La evaluación del formato

Para la valoración de la gravedad y causalidad de las sospechas de reacciones adversas mediante la notificación, se utilizan los algoritmos.

Por medio de los algoritmos se puede establecer una relación causal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la reacción adversa.

La evaluación de la relación causal entre una reacción adversa y un medicamento está basada generalmente en la "secuencia temporal", que es el tiempo razonable que debe haber entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción. La secuencia temporal puede establecerse para varios medicamentos notificados, y se puede pensar en una interacción cuando existe una administración conjunta. Las reacciones pueden ser clasificadas según la relación causal como: definidas, probables, posibles y dudosas.

El "conocimiento previo" es la forma de valorar si la reacción adversa está descrita en la literatura médico-farmacéutica, si sólo aparecen casos anecdóticos o si se trata de una reacción no conocida para el fármaco sospechoso.

Una respuesta positiva a la pregunta de si existe mejoría después de retirar el medicamento "sospechoso", establece una relación más estrecha en la asociación entre el fármaco y la reacción adversa.

Cuando la reacción aparece después de administrar otra vez el medicamento después de un período de lavado gástrico, se considera que ha existido una reexposición positiva y éste hecho apoyaría también la relación causal.

Se anulan todas las notificaciones que no se pueden evaluar por falta de información, las producidas por dosis superiores a las terapéuticas o que no cumplen la definición de reacción adversa propuesta por la OMS y quedan archivadas en el centro que las recibe.





III. Farmacoepidemiología

La preocupación por las consecuencias sociales del uso de los medicamentos es sin duda alguna tan antigua como los propios medicamentos. La farmacoepidemiología es una disciplina relativamente nueva. El enfoque epidemiológico del estudio de los fármacos ha tenido una notable influencia en la medicina y se puede decir que ha sido capaz de desterrar el principio de autoridad por el que se había venido rigiendo la medicina a través de los años.

Se habla de epidemia cuando las enfermedades y sus manifestaciones aparecen con más frecuencia de lo habitual, afectando a grupos de personas que normalmente no eran afectados. Se puede decir, por tanto que la alteración de la progresión normal en que se manifiestan esas enfermedades o dolencias originan las epidemias.

Las enfermedades infecciosas han constituido las epidemias por antonomasia: la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la difteria, la viruela, entre otras muchas, son claros exponentes. Sin embargo, estas enfermedades han ido disminuyendo en nuestro medio y han dado paso a otros problemas de salud que también se manifiestan con rasgos epidémicos, que afectan a un gran número de personas. Entre estos problemas de salud pública, podemos hablar de las enfermedades cardiovasculares, los suicidios, las diferentes drogadicciones, los accidentes de tráfico, el cáncer... y, ¿por qué no?, de las reacciones adversas a los medicamentos.

Las reacciones adversas a los medicamentos son manifestaciones inesperadas, indeseables y no buscadas de los mismos que aparecen en el curso de un tratamiento. Estas reacciones están implícitas en la misma naturaleza de los medicamentos: se trata de sustancias extrañas al organismo -xenobióticos-, que al estar en contacto con él pueden alterarlo de formas muy distintas.



La exposición a un medicamento no siempre produce una reacción indeseable, sólo un pequeño porcentaje de personas experimentan, durante el curso de un tratamiento o en la toma ocasional de un fármaco, este tipo de manifestaciones.

El porcentaje varía dependiendo del medicamento, de los grupos de personas más susceptibles de padecerlas y de las frecuencias con que se manifiestan. Estos datos entre otros, son de gran utilidad para el médico cuando prescribe un fármaco a un paciente.

La farmacoepidemiología se define como la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas, utilizando para ello el método epidemiológico.

Esta actividad resulta de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología. La primera estudia los efectos de los fármacos en la especie humana, mientras que la epidemiología (del griego "*epidemos*", "por encima del pueblo"), presta el método que le es propio. Así es posible conocer lo que ocurre con los medicamentos cuando son utilizados por grandes poblaciones

Otra definición aceptada de la Farmacoepidemiología es "*la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (benéficos y perjudiciales) y uso de los fármacos en poblaciones humanas*".

Podemos decir, que la farmacoepidemiología abarcaría entre otras cosas, tanto la actividad de farmacovigilancia como los estudios de utilización de medicamentos. Estos estudios están definidos por la OMS, como aquellos que "*comprenden la mercadotecnia, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas*".

No obstante hay que decir, que los ensayos clínicos anteriores o posteriores a la comercialización de los fármacos pueden ser considerados, tanto por sus objetivos como por sus métodos, como estudios propios de farmacoepidemiología.

Las contribuciones más importantes de la farmacoepidemiología se refieren fundamentalmente a la seguridad y al costo de los medicamentos. Aunque en ocasiones los estudios realizados no identifican problemas relacionados con el medicamento, son considerados como una valiosa aportación a la seguridad de un medicamento.

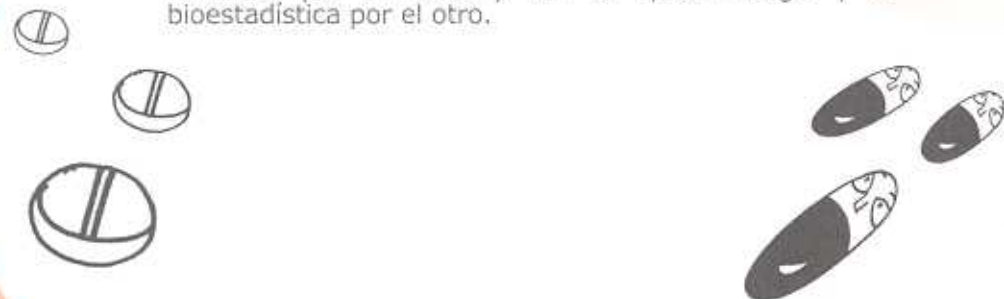
En cuanto al costo de los medicamentos, existe una preocupación cada vez mayor debido al hecho de que un mayor gasto en la adquisición de un medicamento no siempre trae consigo una mejora en los indicadores de salud como la calidad de atención en el paciente y por ende la calidad de vida.

Del mismo modo, también hay que considerar el impacto económico de las reacciones adversas. Este impacto se refleja por ejemplo, en el aumento en el tiempo de hospitalización cuando se presenta una reacción adversa al medicamento de tipo grave, y en un mayor gasto en la adquisición de medicamentos empleados para contrarrestar el efecto de una RAM.

La farmacoepidemiología surge en países desarrollados donde se afrontan problemas sanitarios muy diferentes a los problemas de la mayor parte de la población mundial.

Aunque muchas de las actividades que se encuadran en el marco de lo que hoy llamamos la farmacoepidemiología se venían realizando desde hace tiempo, la disciplina de la farmacoepidemiología como tal se ha gestado y desarrollado en parte durante la década de los años ochenta.

La farmacoepidemiología se vincula con distintas disciplinas. Por ejemplo, con la farmacología y la farmacia por un lado y con la epidemiología y la bioestadística por el otro.



1. Método de interferencia causal.

Para el establecimiento de una relación causal entre la exposición a un fármaco y la aparición de una reacción adversa se utiliza el método de interferencia causal. Este es un método farmacoepidemiológico cuyo rasgo más característico es el estudio de los acontecimientos en las poblaciones frente al estudio de los individuos aislados.

La determinación de la causalidad propone distintos aspectos, para distinguir el carácter causal o no de una asociación: fuerza, consistencia, especificidad, gradiente biológico, plausibilidad, coherencia, evidencia experimental, analogía.

- * Fuerza. Razón entre las incidencias en individuos expuestos y no expuestos.
- * Consistencia. Observación repetida de una misma asociación en diferentes estudios.
- * Especificidad. Una causa que produzca un único efecto.
- * Secuencia temporal. La causa ha de preceder al efecto.
- * Gradiente biológico. Se refiere a la presencia de una curva dosis-respuesta.
- * Plausibilidad. Existencia de acuerdo con los conocimientos biológicos.
- * Coherencia. En la interpretación de la causa y el efecto, una asociación no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la historia natural y la biología de la enfermedad.
- * Evidencia experimental. Pocas veces se puede obtener en poblaciones humanas.
- * Analogía. Por ejemplo, si un fármaco puede causar malformaciones congénitas, quizá otro fármaco semejante también pueda hacerlo.



1. El tamaño de población.

Después de la comercialización de los fármacos, las poblaciones expuestas pueden ser muy amplias y por tanto pueden detectarse beneficios o riesgos que no fueron detectados previamente. La llamada "regla de tres" nos da una idea del número de personas expuestas un medicamento que son necesarias para detectar efectos cuyas ocurrencias presentan distintas frecuencias (ver tabla # 3).

Tabla # 3 Incidencia de reacciones adversas y número de pacientes necesarios para su detección

Incidencia de la reacción adversa	Número de pacientes expuestos*
1/100	300
1/500	1 500
1/1 000	3 000
1/5 000	15 000
1/10 000	30 000
1/ 50 000	150 000

*Número estimado para hallar la Reacción Adversa con un 95 % de posibilidad.

1.2. Los tipos de estudio

Los tipos de estudio más representativos son los llamados estudios observacionales. En estos estudios, el investigador aparentemente no introduce ninguna modificación en la población estudiada, y por tanto las condiciones del estudio son las mismas que las condiciones naturales en que se desenvuelve el uso de los medicamentos. Frente a los estudios observacionales, los estudios experimentales, representados por el ensayo clínico, manipulan la realidad con el fin de crear las mismas condiciones basales en los grupos que se pretende comparar.



No obstante, algunas consideraciones plantean dudas al respecto y vienen a corroborar la dificultad de establecer fronteras entre ambos estudios.

- * El ensayo clínico no sólo se realiza antes de la comercialización de los medicamentos sino también resulta frecuente su realización en la fase IV, tras su comercialización.
- * El ensayo clínico como tal no es un estudio ajeno a la epidemiología sino que es considerado como el "estándar de oro" de los estudios epidemiológicos.
- * Cada vez más, a los ensayos en la fase III, anteriores a la comercialización se les exige que reproduzcan las condiciones reales del futuro uso de los fármacos.
- * La realidad indica que muchos de los grupos de investigadores que realizan estudios observacionales también realizan ensayos clínicos.

2. Las fuentes de datos para obtener información sobre reacciones adversas a los medicamentos, su utilidad en la farmacoepidemiología.

Para la evaluación del riesgo asociado a un medicamento, se necesita conocer, por una parte, el número de reacciones adversas que produce, y por otra, las poblaciones que utilizan esa medicación. Expresado de otra manera, el establecimiento de la incidencia del número de reacciones y de la población expuesta:

$$\text{Incidencia de RAM} = \frac{\# \text{ reacciones adversas}}{\text{población expuesta}}$$

Los datos sobre tipo y número de reacciones adversas producidas, pueden provenir de numerosas fuentes:

- * Los estudios *ad hoc* en los que se conoce previamente a la población expuesta.
- * Los dispositivos establecidos para recolección de reacciones adversas. Estos dispositivos tienen la desventaja de que generalmente no permiten conocer con seguridad el número exacto de reacciones que se producen, debido a la escasa notificación, ni las poblaciones expuestas.
- * Historias clínicas. Estas tienen una gran influencia sobre el curso de la enfermedad. Sus principales inconvenientes son la dificultad de acceso y búsqueda, y sobre todo la poca fiabilidad que ofrece la recolección de datos referentes a la medicación.



Cuando la información proviene de un buen sistema de notificación voluntaria, se puede combinar con información proveniente de la dispensación de medicamentos, y hacer estimaciones aproximadas de la incidencia de determinadas reacciones adversas.

Estas estimaciones sirven como una primera apreciación de un problema potencial, lo que también se ha denominado como límite inferior de la incidencia. Para reacciones adversas raras o de baja incidencia, ésta será la única estimación posible.

3. La utilidad de la farmacoepidemiología

La farmacovigilancia se relaciona directamente con la farmacoepidemiología ya que está basada en conceptos, términos y métodos epidemiológicos.

Independientemente de las incursiones presentes o futuras de la farmacoepidemiología en la etapa previa a la comercialización de los medicamentos, la incertidumbre por el franco desconocimiento sobre algunos aspectos muy importantes de los fármacos al ser comercializados, exigirán acciones inmediatas que tendrán que ser abordadas por esta disciplina.

Entre las preguntas que deben plantearse cuando un medicamento se lanza al mercado no sólo se encuentran las referidas a la seguridad de éstos (por ejemplo, reacciones adversas a baja incidencia, riesgo en grupos especiales de pacientes, posible teratogenia, carcinogénesis, etc.) sino también a otro tipo de preguntas que para ciertos medicamentos pueden resultar de gran importancia.

¿Cuál es su eficacia en situaciones reales?, ¿Existen otras posibles indicaciones no previstas anteriormente?, ¿Posee el medicamento un potencial de abuso?, ¿Puede utilizarse con fines antidoping?, ¿Puede utilizarse en intoxicaciones voluntarias?, ¿Se utiliza por parte del personal sanitario en forma apropiada?...

Éstas y otras cuestiones, a veces nuevas, habrán de ser contestadas si queremos conocer el impacto que ejerce un determinado medicamento sobre la salud de las poblaciones.

Ahora bien, si queremos contestar de forma directa a la pregunta de ¿para qué sirve la farmacoepidemiología?, tendremos que decir, y al margen de la afirmación genérica, que es útil para: "contribuir a un uso más racional de los medicamentos y para adoptar medidas regulatorias".

El número y el carácter de las medidas de este tipo que se adopten podrán ser utilizados en último extremo para conocer la repercusión de la farmacoepidemiología.

1. Balint, M. et al, "Treatment or diagnosis" Lippincott, Philadelphia, 1980.
2. Beeson, P.B., "Tratado de medicina interna", 14a. ed., Interamericana, México, 1977.
3. Bloon, A. Th, G. Rens JAL. "Information about over-the counter medication: the role of the pharmacy." Pat Educ., Counss 1990.
4. Bonal Falgas J., "Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la farmacia hospitalaria", Organización Panamericana de la Salud, Editorial Trazo LTDA, Bogotá Colombia, 1989.
5. Clark, FH, "How modern medicines are developed,"ed. Futura Pub. Co. Inc, Mount, New York, 1987.
6. Clark, W.G.; Brater, D.C.; Johnson, A.R., "Farmacología clínica", 12a. ed., Editorial Médica Panamericana, México, 1990.
7. Colleges and Schools of Pharmacy Accredited Degree Programs, July 1, 1983, American Council on Pharmaceutical Education, Chicago.
8. "Encuesta sobre la utilidad de informar a los pacientes sobre medicamentos que se les prescriben", Bol. Of. Sanit. Panam, 110 (1); 65-66, 1991.



9. Entralgo, P.L., "Doctor and patient", World University Library, New York, 1979.

10. Finney, D.J. "The design and logic of a monitor of drug use", *Journal of Chronic Disease*, 1965.

11. Gennaro R.A., Remington "Farmacia", Tomo 2, 17a. Edición, Panamericana, México, 1990.

12. Griffenhagen G.B., "The pharmacy as a health center", APhA, Washington, D.C., 1964.

13. Kalman, SH., Shlegel J.F., "Standards of practice for the profession of pharmacy", *American Pharmacy*, Vol. 5, No. 3: 21-31, 1979.

14. Karch, F.E., and Lasagna, L., "Adverse drug reactions", *Journal of the American Medical Association*, 234 (12), 1975.



Bibliografía

15. Laporte, J.R., Tognoni G., "Principios de epidemiología del medicamento" Colección Salud Pública, Salvat 1993.
16. Lawson D.H. "Epidemiology" in Davies D.M. "Textbook of Adverse Drug Reactions," Oxford 1991, Great Britain.
17. Mc. Allister J., "The role of the pharmacist in home health care", drug intelligence and clinical pharmacy, Vol. 19: 282-287, 1985.
18. Manasse R.H., "Papeles nuevos y amplios para los farmacéuticos", Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas", Vol. 19-6: 9-17, 19:9.
19. Martini, N, "Pharmacoepidemiology: The role of the clinical pharmacist" Contemporary Pharmacy Issues, 1991.
20. Mechenhier, D.W., "Meeting a patient's medication needs", J. Hosp. Pharm., 25: 117-118, 1992.
21. Meeting of the American anthropological association, Washington, D.C., Dec. 1982.
22. 140 Years of Service to Pharmacy, 1982, Progress Report. American Foundation for Pharmaceutical Education, Fair Lawn, NJ, 1982.

23. Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos, Núm. 22, 1985.
24. Smith, MC. "Principles of pharmaceutical marketing," 3rd. ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.
25. Rawlins, M.D., y Thompson, J.W., "Pathogenesis of adverse drug reactions", in Davis, D.M. (ed), Textbook of adverse drug reactions, Oxford University Press, Oxford, 1977.
26. Rizo, A. (Pathfinder Fund) [Licensed Pharmacies in Latin America] Personal Communication, Dec., 4 1989, 2p.
27. Ross A.J., "Evaluating the effectiveness of a hospital pharmacy service," Am. J. Hosp. Pharm., 42: 1143-1145, 1985.
28. Washchuck, G.A. "The role of pharmacists and pharmacies in the provision of health care in six near east countries. Washington, D.C. Futures Group, 1982.
29. Weisberg, D.H. Drugs retail and wholesale Band Druggist as Practitioner and Medical Middleman in Northern Thaitown. Presented at the Annual.
30. Werthermer, A. (University of Minnesota College of Pharmacy) [Pharmacy Education and Licensing Practices] Personal Communication, Jan 23, 1990.
31. Wuest, J.R., Securite et Medicaments, Pergamon Press, 1982.

Índice de Tablas

Tabla # 1	
Fases de los ensayos clínicos de investigación.....	pag. 2
Tabla # 2	
Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson.....	pag. 5
Tabla # 3	
Incidencia de reacciones adversas y número de pacientes necesarios para su detección.....	pag. 23

Este Manual se terminó de imprimir
el 22 de Septiembre del 2003
por Offset Plus

Sur 67 A, No. 3022, Col. Ampliación Asturias
México, D.F. 06890 Del. Cuauhtemoc



Sistema Federal de Protección Sanitaria

Comisión federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios



Salud

60 años

de servir a México
1943 - 2003

