La notificación de los efectos adversos de los medicamentos

E. Vargas Castrillón. La notificación de los efectos adversos de los medicamentos. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 273-274.

Bajo la denominación de farmacovigilancia se incluyen una serie de actividades cuyo objetivo último es identificar y cuantificar los efectos adversos de los medicamentos, con el fin de facilitar un uso racional y seguro. La información obtenida a partir de estas actividades puede influenciar la actitud de los prescriptores pero además, y de manera sistemática, es evaluada por los organismos reguladores del mercado de medicamentos, dando lugar a decisiones administrativas en las que se producen cambios en las condiciones de comercialización del producto. Cambios que pueden ir desde la modificación de la ficha técnica, a modificaciones en la situación de dispensación, o en casos extremos a la retirada del mercado del producto.

En general las actividades de farmacovigilancia consisten en la recogida sistemática y estructurada de datos, que posteriormente se analizan mediante las mismas estrategias que se utilizan en otras áreas de la investigación clínico-epidemiológica. Así, cuando se intentan confirmar hipótesis se emplean diseños de carácter analítico, que en el ámbito de la farmacovigilancia suelen ser de tipo observacional (cohorte, caso-control), mientras que para generar alarmas se emplean diseños descriptivos como la presentación de casos, y los estudios ecológicos, que de manera específica en el campo de la farmacovigilancia se denominan notificación voluntaria de reacciones adversas y revisión de registros de morbi-mortalidad.

La notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas es la base del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, sistema que se encuentra incluido desde 1984 dentro del Programa de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud, en el que en la actualidad colaboran cerca de 50 países (1). La experiencia parece indicar que la notificación voluntaria es una prolífica fuente de información, y que representa un papel muy importante en la regulación del mercado de los medicamentos (2). Su actual nivel de desarrollo indica que el programa está claramente consolidado. Numerosos centros nacionales europeos de farmacovigilancia cuentan con equipos de 20 a 50 personas, y la tasa de notificación se ha incrementado de manera muy notable en los últimos años, existiendo en la actualidad muchos países con una tasa de 20 a 30 por cada millón de habitantes y año (2).

Pese a este importante papel los problemas y las limitaciones de esta metodología han sido señaladas desde antiguo. En este sentido, un estudio realizado en la década de los ochenta ya indicaba que una gran proporción de las que los expertos consideraban como las reacciones adversas de mayor trascendencia identificadas entre los años sesenta y ochenta, no fueron detectadas inicialmente mediante notificación voluntaria (3,4). Mientras que por otro lado, no es infrecuente que se comuniquen sospechas que realmente no son reacciones adversas pero que pueden dar lugar a una gran controversia, e incluso llevar a la retirada del mercado del medicamento sospechoso aunque realmente no produzca el problema (5,6).

En el estudio de Zapater y cols. (7) se resaltan las limitaciones del sistema de notificación voluntaria. En él, a partir de las notificaciones recibidas sobre agranulocitosis relacionadas con dobesilato cálcico y utilizando diversas asunciones sobre la tasa de notificación, la incidencia poblacional de agranulocitosis, el número de individuos expuestos a dobesilato, etc., se llega a la conclusión de que la incidencia de agranulocitosis en pacientes tratados con este producto no es claramente superior a la que sería esperable en una población similar no tratada.

Desde un punto de vista operativo, el estudio tiene las mismas limitaciones que el sistema de notificación voluntaria. Además, en él se realizan numerosas asunciones, que en última instancia se traducen en incertidumbre en cuanto a la certeza de sus resultados, por lo que de manera clara no puede interpretarse como un aval sobre la ausencia de riesgo del dobesilato en el desarrollo de agranulocitosis. Sin embargo, desde un punto de vista conceptual y sin considerar otros tipos de estudios sobre esta reacción adversa, sirve como paradigma de los problemas que se producen cuando se deben tomar decisiones únicamente a partir de la información generada por la notificación voluntaria, ya que con este sistema:

1. Existen dificultades en la evaluación de la causalidad de las sospechas de reacciones adversas.
2. Es difícil cuantificar el riesgo absoluto del problema, ya que no se conoce el numerador (número de casos con agranulocitosis) ni el denominador (número real de expuestos al principio activo).

3. No es posible cuantificar el riesgo relativo y la fracción de casos atribuible al principio activo, ya que no se dispone de un grupo de control con el que comparar.

A la luz de estos problemas los autores se realizan tres preguntas:

1. ¿No existe posibilidad alguna de conocer los riesgos de reacciones adversas por fármacos salvo que éstos sean muy evidentes?

2. ¿Debemos actuar suprimiendo los fármacos del mercado ante el primer caso de sospecha de reacción adversa severa?

3. ¿Debemos esperar a tener la seguridad científica de que ocurre un problema y actuar cuando la situación ha adquirido unas dimensiones trágicas?

En cuanto a la primera pregunta, y como los autores sugieren, no hay duda de que un mayor conocimiento a partir de modelos experimentales de los mecanismos de producción de las reacciones adversas facilitarán a medio-largo plazo la extrapolación de estos datos al paciente. Sin embargo, no podemos olvidar que la talidomida no es teratógena en diversos modelos animales (8), y que como Harry Gold, cardiólogo que acuñó el término de farmacología clínica, señalaba "*el animal mas parecido al hombre es el hombre*" (9), por lo que además de estos modelos, resulta imprescindible desarrollar métodos que de manera rápida y poco costosa permitan monitorizar sistemáticamente la seguridad de los medicamentos comercializados. Esta necesidad es incluso mayor en la actualidad, ya que el proceso de desarrollo y registro es cada vez mas rápido, con lo que el nivel de incertidumbre cuando el medicamento alcanza el mercado es más alto. En este sentido, y como los autores señalan, las mejoras de los sistemas de información clínica, que cada vez son más sofisticados y contienen mayor cantidad de datos, permiten la realización rápida de estudios con un diseño mas sofisticado que la notificación voluntaria. Esto posibilita, no solamente la generación de hipótesis causales, sino también su confirmación con una mayor celeridad. Así, la toma de decisiones en farmacovigilancia se realizaría con un menor grado de incertidumbre.

Las preguntas segunda y tercera exponen el mayor problema regulatorio de la farmacovigilancia cuando únicamente se tiene información procedente de notificación voluntaria, y no se dispone de estudios analíticos que confirmen la relación causal entre la sospecha de reacción adversa y el medicamen-

to. Situación que, conviene señalar, no es exactamente en la que se encuentra el dobesilato cálcico. En términos generales, una respuesta afirmativa en el primer caso puede ser considerada como una condena sin pruebas desde la perspectiva de la industria farmacéutica, pero una negativa puede tener consecuencias nocivas para la salud de los ciudadanos. Sin embargo, y como frecuentemente ocurre en la vida, responder de manera precisa y directa es difícil y puede inducir a error. De hecho tal y como están planteadas las preguntas solo cabe una respuesta válida *depende*.

Es evidente que la seguridad no es lo único importante desde una perspectiva clínica. La eficacia y la existencia de alternativas son factores claves que deben ser siempre considerados. En este sentido, si tenemos la sospecha de que un principio activo produce algún tipo de reacción adversa grave, y no conocemos claramente su eficacia, posiblemente tomaremos una decisión distinta que si nos encontramos ante un producto con una eficacia importante en términos clínicos y estadísticos. Igualmente, es muy probable que si tenemos alguna duda sobre la seguridad de un principio activo de un grupo terapéutico que incluye a un alto número de productos similares que pueden intercambiarse fácilmente, tomaremos una decisión distinta que si nos encontramos ante un principio activo único para el que no disponemos de alternativas razonables.

En resumen, el papel fundamental de la notificación voluntaria es la generación de alarmas sobre la seguridad de los medicamentos, y parece claro que para la toma de decisiones fundamentadas en materia de farmacovigilancia suelen ser necesarios estudios de carácter analítico. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, y especialmente cuando la eficacia de los productos no esta plenamente garantizada, puede ser razonable modificar las condiciones de comercialización de un medicamento basándose únicamente en la información generada por notificación voluntaria.

E. VARGAS CASTRILLÓN

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Enfermería. Universidad Complutense. Madrid

Bibliografía

1. Olsson S. The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts. *Drug Safety* 1998; 19: 1-10.
2. Meyboom RHB, Egberts AGC, Gribanu FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety* 1999; 21: 429-447.
3. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. III: Alerting processes and early warning systems. *Br Med J* 1983; 286: 458-460.
4. Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs. IV. Verification of suspected adverse reactions. *Br Med J* 1983; 286: 544-547.
5. Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA. *Detection of New Adverse Drug Reactions* (4th ed). MacMillan Reference LTD, 1998.
6. McEwen J. Improving Adverse Drug Reaction Monitoring. *Med Toxicol* 1987; 2: 398-404.
7. Zapater Hernandez P, Horga de la Partel JF, García AG. Riesgo de agranulocitosis por fármacos: una aproximación al análisis de riesgos a partir de notificaciones espontáneas de casos de agranulocitosis en pacientes tratados con Dobesilato de calcio. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 275-82.
8. Mitchell AA. Special Considerations in Studies of Drug-induced Birth Defects. En: Strom BL (editor). *Pharmacoepidemiology* (2th ed). John Wiley & Sons Ltd, New York 1995.
9. Erill S. *Especialización en farmacología clínica*. *Med Clin (Barc)* 1979; 73: 83-86.