

R.A.M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 0 N.º 0

Noviembre 1.992

INDICE

- 1.- RAZON DE SER DE LA FARMACOVIGILANCIA.
- 2.- SISTEMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA. LA TARJETA AMARILLA.
- 3.- CUMPLIMENTACION DE LA TARJETA AMARILLA.
- 4.- SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA.
- 5.- CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

1.- RAZON DE SER DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia nace a principios de los años 60 cuando tras episodios tristemente famosos como el de la Talidomida, la sociedad toma conciencia clara de que los medicamentos, una vez comercializados, pueden producir efectos adversos desconocidos hasta ese momento. Este hecho obligó a médicos y autoridades sanitarias a diseñar métodos de detección de reacciones adversas que constituyeron la creación de sistemas organizados de farmacovigilancia.

En esencia, podríamos decir que la farmacovigilancia es la disciplina encargada de la identificación y valoración de los efectos adversos asociados al uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en el conjunto de la población, o en algunos de sus subgrupos.

Es cierto que cuando un medicamento se comercializa, el volumen de información farmacológica del que se dispone es ya muy amplio, no en vano lo normal es que antes de la comercialización hayan pasado no menos de 10 años de continua y constante investigación farmacológica y toxicológica, pero no lo es menos que la información necesaria para establecer su verdadero balance beneficio/riesgo es menor. Ello se debe a que generalmente los ensayos clínicos realizados en pacientes durante toda esta investigación, probablemente, no habrán incluido a más de 3.000-5.000 pacientes en todo el mundo. Semejante cifra es suficiente para establecer su perfil de eficacia, pero quizá no lo sea tanto para definir certeramente su toxicidad real. No se puede olvidar que, aunque sólo sea por razones estadísticas, un efecto adverso leve o grave, con frecuencia de aparición inferior a 1/5.000 necesitaría del estudio de más de 8.500 pacientes (Tabla 1).

Tabla1. Frecuencia de aparición de reacciones adversas a medicamentos.

| Incidencia (riesgo) de aparición de una reacción adversa a fármacos | Número mínimo de pacientes que deben ser expuestos cuando el efecto adverso no aparece en la población general ($p < 0,05$) |
|---|---|
| 1 en 100 | 360 |
| 1 en 500 | 1.800 |
| 1 en 1.000 | 3.600 |
| 1 en 5.000 | 8.200 |

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 315-00-75
Tlfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Tabla 2. Tipos de estudios utilizados en farmacoepidemiología

| ESTUDIO | METODOLOGIA | VENTAJAS | DESVENTAJAS | EJEMPLOS |
|-------------------------------------|---|--|--|---|
| Ensayo Clínico | Compara dos o más grupos de pacientes con distribución aleatoria del tratamiento. | <ul style="list-style-type: none"> - Único método que controla factores de confusión desconocidos o no cuantificables. - Calcula incidencias. - Define factores de riesgo. | <ul style="list-style-type: none"> - Es caro. - Es artificial. - Es logísticamente difícil. | Estudio de seguridad del tratamiento con fibrinolíticos en el infarto agudo de miocardio. |
| Observacional de cohorte. | Observa los efectos en dos grupos de población: uno con tratamiento y otro sin él. | <ul style="list-style-type: none"> - Permite estudiar múltiples objetivos. - Permite estudiar exposiciones raras. - Existe menor probabilidad de sesgos de selección. - Estima datos de incidencia. | <ul style="list-style-type: none"> - Es caro y lento (años). - Pueden existir sesgos no controlados en la asignación del tratamiento. | Estudios de asociación de hemorragia digestiva con el consumo de AINEs. |
| Caso control | Compara el uso de fármacos en pacientes con una patología (casos) frente a un grupo de pacientes que no la sufren (controles). Retrospectivo. | <ul style="list-style-type: none"> - Es barato y rápido. - Permite estudiar múltiples exposiciones. - Permite estudiar enfermedades raras o con latencia larga. - Permite estimar riesgos relativos pero no absolutos. | <ul style="list-style-type: none"> - Existe dificultad para seleccionar los controles. - Existe posibilidad de sesgos en la exposición. | Asociación de carcinoma vaginal en hijas de madres que tomaron estilbestrol durante la gestación. |
| Estadísticas vitales. | Asocian el consumo de un medicamento y el cambio en el patrón habitual de aparición de una enfermedad. | <ul style="list-style-type: none"> - Es simple y barato. - Puede proporcionar respuestas rápidas. | <ul style="list-style-type: none"> - No permite controlar factores de confusión. - Requiere buenos registros de diagnósticos y de causas de mortalidad. - No define factores de riesgo. | Estudio de la mortalidad en asmáticos jóvenes tras la inhalación de altas dosis de isoproterenol. |
| Sistema de notificación espontánea. | El médico prescriptor comunica sospechas de reacciones adversas a medicamentos. | <ul style="list-style-type: none"> - Es sencillo y de bajo coste. - Util para generar hipótesis. - Es permanente. | <ul style="list-style-type: none"> - No puede utilizarse para comprobar hipótesis. | Ver Tabla 3. |

Así pues, se puede dar el caso de que un medicamento bien estudiado no se haya asociado a fenómenos adversos durante su fase de investigación precomercialización, y al poco de salir al mercado su perfil de seguridad se vea modificado por la aparición de reacciones adversas nuevas o de frecuencia mayor a las observadas en ensayos clínicos. La explicación de esta aparente paradoja estaría en que en pocos días la población expuesta al nuevo fármaco ha superado en mucho a toda la estudiada durante la investigación farmacológica, se han expuesto subgrupos anteriormente no estudiados, además de las evidentes diferencias existentes en las condiciones de uso de los fármacos cuando están ya comercializados.

Por tanto, es necesario diseñar sistemas que detecten y resuelvan, lo más rápidamente posible, los interrogantes que se plantean al utilizar los medicamentos en la práctica médica habitual, y de esta forma descubrir reacciones adversas que aparecen raramente, pero que pueden ser graves; o bien reacciones que sólo se manifiestan con el uso crónico del tratamiento, años después de suspenderlo o en la siguiente generación.

La farmacovigilancia permite conocer, mediante distintos tipos de estrategias metodológicas la relación beneficio/riesgo del medicamento, lo que va a permitir tomar decisiones sobre su uso en la población.

En la Tabla 2 se describen los tipos básicos de estudios utilizados en farmacoepidemiología. Por sus características metodológicas, con sus ventajas e inconvenientes, cada uno resuelve un aspecto de los interrogantes planteados. En no raras ocasiones será necesario emplear varios tipos de estudios para, con la información global, poder llegar a una conclusión sobre las consecuencias del uso del medicamento en la práctica médica habitual.

Además, actualmente, existe la posibilidad de utilizar herramientas como las bases de datos informatizadas que permiten correlacionar entre sí la utilización de medicamentos con el diagnóstico de la enfermedad, los síntomas y signos clínicos, así como con los datos de laboratorio, en grandes grupos de población.

2.- SISTEMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA. LA TARJETA AMARILLA.

Durante años las reacciones adversas a fármacos constituían hechos accidentales que se daban a conocer a los profesionales sanitarios a través de publicaciones en revistas médicas.

Esta situación cambió cuando a partir de los años cincuenta la sociedad tomó conciencia de los daños que podía producir el consumo de medicamentos. Como ejemplo baste recordar la aparición de focomelia en recién nacidos cuyas madres habían tomado un hipnótico no barbitúrico (Talidomida) durante el primer trimestre de gestación, o la detección de varios casos de anemia aplásica asociados con el uso de Cloranfenicol.

Estos hechos motivaron un cambio de actitud ante los medicamentos y concienciaron a las autoridades sanitarias de la necesidad de exigir el registro de medicamentos eficaces y seguros, así como de establecer sistemas de detección de reacciones adversas a fármacos ya comercializados.

Así, en 1.968 la Organización Mundial de la Salud creó un proyecto piloto para estudiar la viabilidad de un programa internacional de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Los 10 países que disponían en ese momento de centros nacionales de farmacovigilancia accedieron a participar evaluando, codificando y almacenando las notificaciones recibidas y enviándolas periódicamente al banco central de datos de la OMS.

Este programa internacional, que cuenta en la actualidad con la participación de España junto con la de otros 31 países, ha logrado detectar importantes

Tabla 3. Ejemplo de reacciones adversas que se detectaron a través de notificaciones espontáneas o en las que la notificación espontánea reforzó las sospechas previas.

| Reacción | Medicamento | País |
|---|--|---|
| Diplopia Dolor testicular | β -bloqueantes Mazindol | Reino Unido Australia, Holanda |
| Neuropatía mieloóptica | Clioquinol | Japón |
| Interacción de fármacos | Contraceptivos orales y griseofulvina | Holanda Reino Unido |
| Fibrosis Fotosensibilidad Hipersensibilidad aguda S. oculomuocutáneo | Ergotamina Azapropazona Paracetamol Practolol | Bélgica 6 países 10 países Reino Unido |
| Trastornos extrapiramidales | Flunarizina, Ciranizina | España |
| Reacciones en piel Angioedema Urticaria | Terfenadina Enalapril Captopril | 5 países Reino Unido Holanda |

reacciones adversas a medicamentos. Algunas de éstas se reflejan en la tabla 3.

El programa de la tarjeta amarilla, organizado en 1.964 por el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido, es un sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Consiste básicamente en el recuerdo periódico a todos los médicos, de la necesidad de comunicar cualquier sospecha de reacción adversa producida por un medicamento a la entidad responsable del programa, aunque no se conozca la relación causal entre ésta y el tratamiento administrado.

El objetivo del programa es identificar problemas de seguridad en relación con el uso de medicamentos, es decir, generar tempranamente "señales de alarma" que pueden confirmarse posteriormente mediante estudios más profundos, establecer una aproximación al riesgo relativo que tienen los pacientes de sufrir una reacción adversa determinada, estudiar el balance beneficio/riesgo de ciertos medicamentos, e informar a los usuarios de los datos obtenidos con el programa.

El sistema de notificación espontánea que cuenta, como otros sistemas de farmacovigilancia, con una serie de ventajas e inconvenientes (Tabla 4), ha obtenido importantes resultados durante sus 28 años de funcionamiento. Algunos ejemplos de reacciones adversas reconocidas a través de este programa incluyen hepatitis por Metildopa, ictericia por Halotano y desórdenes extrapiramidales producidos por Metoclopramida.