



ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso
como Académico Correspondiente

**NIEVA ERA EN LA SEGURIDAD
DEL MEDICAMENTO.
UN RETO PARA LA SALUD PÚBLICA**

ILMO. SR. D. ADOLFO FIGUEIRAS GUZMÁN



Santiago de Compostela, Mayo de 2009

ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como Académica Correspondiente

**LA NUEVA ERA EN LA SEGURIDAD
DEL MEDICAMENTO.
UN RETO PARA LA SALUD PÚBLICA**

ILMO. SR. D. ADOLFO FIGUEIRAS GUZMÁN

Santiago de Compostela
Mayo de 2009

Realización: Táktika Comunicación
Depósito Legal: VG-xxx-xxxx

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	7
2.	EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE UN MEDICAMENTO ...	9
	FASE PRECLÍNICA	9
	FASE CLÍNICA	10
	LIMITACIONES DE LOS EC.....	11
3.	LAS RAM COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA	15
4.	LA FARMACOVIGILANCIA EN CRISIS.....	17
	CERIVASTATINA	17
	ROFECOXIB	18
	PROBLEMAS EN EL REGISTRO	21
	Presión de la IF.....	22
	LA IF COMO FORMADORA	22
	PROBLEMAS EN LA PUBLICACIÓN	23
5.	NECESIDAD DE LA FARMACOVIGILANCIA	25
	LA FARMACOVIGILANCIA DESDE LA INDUSTRIA	25
	FARMACOVIGILANCIA POR PARTE DE LAS AGENCIAS REGULADORAS	25
6.	MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA	27
	HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA.....	27
	La epidemia de focomelia	27
	El origen de la farmacovigilancia	28
	LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA POR PARTE DE PROFESIONALES ...	30
	Ventajas de la notificación voluntaria	31
	Limitaciones de la notificación voluntaria.....	33
	NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA POR PARTE DE OTROS	
	PROFESIONALES SANITARIOS	37

	Farmacéuticos	37
	Enfermería.....	39
	¿La notificación voluntaria aún tiene vigencia?	39
	NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA POR PARTE DE PACIENTES.....	40
	Los pacientes necesitan saber acerca de las reacciones adversas.....	41
	Calidad de las notificaciones de los pacientes	41
	Notificación de los pacientes, ¿más ruido que señal?	42
	Experiencias de otros países	43
	MINERÍA DE DATOS EN NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA	43
	MONITORIZACIÓN INTENSIVA.....	44
	ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONALES	46
	ESTUDIOS CON BASES DE DATOS DE PRESCRIPCIÓN.....	48
	METANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS	49
7.	NUEVAS TENDENCIAS	51
	AGENCIAS REGULADORAS Y REGISTRO	51
	Europa	51
	Estados Unidos.....	52
	España.....	54
	TRANSPARENCIA.....	55
	APROBACIÓN CONDICIONADA.....	57
	PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS.....	58
	PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES.....	59
	PAPEL DE LA INDUSTRIA	59
	PUBLICACIÓN	60
	FARMACOGENÉTICA.....	61
	MEJORANDO VIEJOS MÉTODOS.....	62
	Disminuyendo la Infra-notificación	62
	Estudios postcomercialización	63
	Monitorización intensiva	65
	COMUNICACIÓN DEL RIESGO	65
8.	FUTURO	67
9.	CONCLUSIONES.....	69

I. INTRODUCCIÓN

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. En menos de cincuenta años se ha pasado de disponer de apenas una docena de medicamentos eficaces al uso de miles de moléculas con finalidad terapéutica. La llamada explosión farmacológica, que se inició entre los años 30 y 40, dio lugar a grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes era necesariamente mortales ¹.

Bien es cierto que la mejora en los indicadores de salud a partir de la segunda guerra mundial no se puede atribuir en su totalidad a los medicamentos. Un ejemplo de ello es la evolución de la tasa de mortalidad por tuberculosis en Inglaterra y Gales¹. Este ejemplo nos pone de manifiesto que los principales determinantes de mortalidad por tuberculosis no radican en la disponibilidad de medicamentos sino en la mejora de las condiciones de vida.

Además, la explosión farmacológica no estuvo exenta de accidentes, como el de la epidemia de focomelia por talidomida que se registró en Europa y en otras regiones del mundo a principios de los sesenta². Ello dio lugar a la preocupación por la seguridad de los medicamentos que ha contribuido al desarrollo de métodos epidemiológicos para la vigilancia de los beneficios y de los riesgos potenciales de cualquier intervención terapéutica. Sin embargo, esos métodos desarrollados en los 60 pueden ya haber quedado obsoletos a juzgar por las epidemias de RAM que han llevado asociadas numerosas retiradas de medicamentos en los últimos años.

2. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE UN MEDICAMENTO

La industria farmacéutica (IF) ha sido con su investigación la responsable en gran medida de esta explosión farmacológica. Para que un nuevo medicamento salga al mercado, la IF ha dedicado más de 10 años en la fase de investigación clínica, en la que han dedicado en torno a 400 millones de euros³, y en la que por el camino se han quedado miles de moléculas. Esta fase de evaluación de los efectos de los medicamentos se puede dividir en dos grandes fases: la fase preclínica y la clínica.

FASE PRECLÍNICA

En las pruebas preclínicas y clínicas del desarrollo de un nuevo medicamento se reúne una gran cantidad de información sistemática sobre su farmacología. Tras el screening farmacológico inicial en modelos *in vitro* e *in vivo* se practican pruebas farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas en animales de experimentación. Los estudios toxicológicos se realizan mediante la administración de dosis únicas (toxicidad aguda) y de dosis repetidas (toxicidad subcrónica y crónica), así como con pruebas especiales, diseñadas para evaluar posibles efectos de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

El valor de los estudios realizados en animales de laboratorio en cuanto a su capacidad de predicción de las reacciones adversas en humanos es limitado. Y esto es más evidente para reacciones inmunológicas e idiosincrásicas, que pueden ser las más graves.

En la mayoría de los países se considera que la ausencia de hallazgos preocupantes en estudios de dos semanas de duración en dos especies diferentes de animales (habitualmente ratas y perros) permite administrar a voluntarios sanos o pacientes una o varias dosis a lo largo de un día. Los estudios toxicológicos de cuatro semanas de duración suelen permitir tratamientos de una a dos semanas. Las exigencias, en cuanto a estudios de toxicidad, aumentan en función de la duración prevista del tratamiento. Cuando existe alguna duda acerca de la toxicidad se realizan experimentos complementarios en monos.

Antes de iniciar los primeros ensayos clínicos de fase I es lógico llevar a cabo estudios orientativos de mutagenicidad *in vitro*. Cualquier indicio de mutagenicidad obliga a la cancelación del proyecto, a no ser que se trate de un producto destinado al tratamiento del cáncer u otra enfermedad particularmente grave.

Si los resultados de estas pruebas son satisfactorios, a esta fase preclínica le sigue un programa de investigación y desarrollo clínicos. Este se divide arbitrariamente en tres fases, anteriores a la comercialización.

FASE CLÍNICA

La **fase I** es la primera prueba del nuevo fármaco en el ser humano. Su principal objetivo es estudio la seguridad (tolerabilidad), y a partir de los datos preclínicos y o de otros fármacos similares establecer la primera dosis a administrar y la seleccionar pauta apropiada de escalonamiento de dosis, tratando de estimar la dosis eficaz (lo que se confirmaría en las fases II y III). Estos estudios se realizan generalmente en un pequeño número de sujetos, que rara vez es mayor de 100. En esta fase, la administración se realiza generalmente en adultos sanos, jóvenes y de sexo masculino, con el fin de detectar posibles signos incipientes de toxicidad, lo que permitiría determinar luego el rango seguro de dosificación. Su duración no sobrepasa los 18 meses. Algunos tipos de fármacos (por ej., citostáticos) son necesariamente estudiados en pacientes reales.

Si la comprobación preliminar de seguridad en la fase I ha sido satisfactoria, se pasa a la **fase II**. Su objetivo fundamental es obtener información sobre la eficacia de la sustancia en estudio. No obstante se sigue recogiendo información de toxicidad, farmacocinética. Por tanto, se administra el fármaco a individuos que presentan la enfermedad para la que se ha concebido su empleo. Este grupo de pacientes debe ser relativamente homogéneo en sus características basales y no se suelen incluir más de 100 a 200 individuos. En esta fase, el fármaco debe compararse con los mejores medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad implicada. Si tales fármacos no existen la comparación sería con placebo. La finalidad de la fase II es establecer mediciones preliminares de la relación eficacia terapéutica/toxicidad, así como establecer la dosis óptima o sus límites de variación en la condición a tratar. Al terminar esta fase debemos tener una idea aproximada del efecto farmacológico que produce a una dosis determinada del producto.

Si se obtiene una evidencia razonable de las fases I y II, comienzan los estudios de fase III, que pueden involucrar a múltiples médicos (y a veces múltiples centros) tratando a cientos o incluso miles de pacientes. Se trata además, de estudios comparativos (frente a un control activo

o un placebo) e idealmente están aleatorizados y enmascarados (lo que dota a este tipo de estudios de carácter experimental). En esta fase, los pacientes estudiados ya son más heterogéneos que en la fase II. En esta fase, aparte de verificar la eficacia del medicamento, se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas, aunque, por manejar un número de pacientes relativamente reducido, raramente más de 2000 (v. más adelante), resulta improbable la detección de efectos adversos de baja incidencia. En esta fase se obtiene una mejor perspectiva de la relación entre seguridad y eficacia, parámetros que han de cuantificarse en el contexto del desorden que se pretenda tratar. Desde el punto de vista metodológico constituye el ensayo clínico controlado propiamente dicho (controlados, aleatorizados, y enmascarados). La fase III está diseñada para una indicación clínica muy concreta, con criterios de inclusión de los pacientes bien definidos. El período de seguimiento es más largo que en la fase II. Si el fármaco supera esta fase, el fabricante presenta una solicitud de registro del nuevo medicamento a las autoridades sanitarias.

LIMITACIONES DE LOS EC

Se podría pensar que, debido al intenso control ejercido en estas fases, se conoce la efectividad de nuevo fármaco y que la totalidad de las reacciones adversas habrán sido detectadas y que, por tanto, si el fármaco es aprobado, sólo cabría esperar que fuese efectivo y solo presentase aquellas reacciones descritas en la ficha técnica. Sin embargo esto está muy lejos de la realidad.

Objetivo

Es preciso tener en cuenta que el principal objetivo de la mayor parte de los ensayos es cumplir con un requisito regulador fundamental: la demostración de eficacia. Por ello, una proporción elevada de los ensayos presentados a la autoridad sanitaria para obtener la autorización de comercialización son controlados frente a placebo. El objetivo de estos ensayos clínicos es más la evaluación de fármacos que la evaluación de pacientes. Se dice que el fármaco es eficaz si da lugar a mejores resultados que un placebo; así pues, el término eficacia no es más que una probabilidad de mejora superior a la proporcionada por un placebo, pero en modo alguno cabe interpretarlo como garantía de respuesta favorable en todos los pacientes tratados. Además el EC

no está intrínsecamente diseñado para identificar a los pacientes que responderán favorablemente (o desfavorablemente) al tratamiento.

Poder estadístico

Generalmente se considera que durante los ensayos clínicos se detectarán aquellas reacciones cuya incidencia sea superior a 1/250, tipo A (previsibles y dosis-dependiente), siendo estas las que aparecerán en la ficha técnica del medicamento. Pero, ¿qué ocurre con las reacciones que no son farmacológicamente predecibles ni están relacionadas con la dosis, que, además, suelen ser muy poco frecuentes y normalmente muy graves?

Tabla 1.- Incidencia estimada de algunos ejemplos de reacciones tipo B.

Fármaco	Reacción adversa	Incidencia
Cloranfenicol	Anemia aplásica	1/6000
Halotano	Ictericia	1/10 000
Anticonceptivos orales	Trombosis venosa profunda Infarto de miocardio	1/10 000 1/10 000

Es altamente improbable detectar una reacción adversa de incidencia extremadamente baja con estudios clínicos en los que, como mucho, se tratan 2.000 pacientes. Por otro lado, cuando un medicamento sale al mercado normalmente se ha probado en un grupo de enfermos pertenecientes a estamentos determinados, excluyendo niños, ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal o hepática...

Las condiciones en las que se realiza un ensayo clínico pretenden cubrir al máximo la seguridad de los pacientes, por lo que la supervisión a la que estos están sujetos es muy estrecha, tanto desde el punto de vista clínico como desde la atención que el personal sanitario encargado presta a los pacientes. Esto dista drásticamente de la situación real una vez que el medicamento esté en el mercado: llegará a grupos de pacientes más variados y numerosos, la supervisión del médico no es tan estrecha, los pacientes a menudo no siguen sus instrucciones, es frecuente el cambio de dosis y de la pauta de administración... Asimismo pueden registrarse

errores en la prescripción, interacciones con otros medicamentos, variaciones en la respuesta debido a enfermedades concomitantes, y un largo etcétera que limita las conclusiones que durante esta fase se puedan sacar con respecto a la seguridad del medicamento.

La duración de los ensayos clínicos de fase III no superan en la mayoría de los casos los doce meses, lo cual es un impedimento importante para la detección de aquellas reacciones que se produzcan tras una larga exposición al fármaco o aquellas que tengan un gran período de latencia.

Limitaciones inherentes a los ensayos clínicos en la detección de reacciones adversas.

CAUSA	CONSECUENCIA
1. Bajo número de personas incluidas (< 2000)	1. Improbable aparición de reacciones adversas poco comunes
2. No se incluyen determinados grupos de pacientes (niños, ancianos...)	2. No se detectan reacciones específicas de estos grupos que pudieran aparecer en la comercialización (ej.: Focomelia asociada a la talidomida)
3. Duración limitada (no más de dos años)	3. Poco probable la aparición de reacciones adversas a largo plazo
4. Sólo se administra el fármaco ensayado	4. Imposibilidad de detectar interacciones con otros medicamentos
5. Condiciones controladas	5. Resultados difícilmente extrapolables a la práctica clínica habitual
6. Limitación de la comorbilidad	6. Población no representativa
7. Utilización de variables subrogadas	7. Desconocimiento del efecto clínico del medicamento

Hay un axioma en farmacoepidemiología que dice que los efectos adversos de un medicamento son más frecuentes y más graves y su eficacia menor en la práctica clínica que en el contexto de un ensayo fase III. Tanto es así que en medicina hemos establecido un significado diferente para dos términos que la Real Academia Española considera sinónimos: eficacia (condiciones ideales) y efectividad (condiciones reales).

3. LAS RAM COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Morbi-mortalidad

Las RAM son un importante y persistente problema de salud pública tanto en términos de morbi-mortalidad como de costes^{4,9}. En un estudio realizado en los Estados Unidos se estimó que más de 100.000 personas mueren cada año a consecuencia de las RAM y que más de dos millones sufren importantes efectos secundarios, situándose entre la cuarta y la sexta causa de muerte en los Estados Unidos^{10,11}, después de los ataques al corazón, cáncer de pulmón y accidente cerebrovascular¹², y por delante de la EPOC, la diabetes y los accidentes de tráfico. Un estudio realizado en el Reino Unido mostró que una de cada dieciséis admisiones hospitalarias está causada por RAM¹³. En España 5.9% de los ingresos son debidos a RAM.

Afectan principalmente a las personas de edad avanzada¹⁴, que son más susceptibles de padecer los efectos indeseados que los jóvenes, que son precisamente las más polimedicadas y que, irónicamente, son las menos estudiadas en ensayos clínicos controlados. Por tanto, las mal llamadas “evidencias” se obtienen en pacientes que no son representativos de los futuros usuarios de los medicamentos¹⁵.

Pero las RAM no solo afectan a personas adultas o mayores. También existe otra población potencialmente vulnerable a la incidencia de RAM: la población pediátrica. En una revisión se encontró que en niños hospitalizados la incidencia de RAM era del 9.53% (IC95%: 6.81,12.26); y las RAM graves del 12.29% (IC95%CI: 8.43,16.17). Aproximadamente el 2.09% (95%CI: 1.02,3.77) de las hospitalizaciones en población pediátrica se debe a RAM¹⁶.

Costes

Las RAM pueden suponer un importante incremento de costes para el sistema sanitario. Se ha visto que las RAM y su posterior tratamiento puede conducir a un aumento de los costes hospitalarios. Dependiendo del tamaño de la instalación, los costes hospitalarios anuales para todas las RAM se estima en más de 5,6 millones de dólares USA por hospital^{17, 18, 19}.

Los pacientes que han experimentado RAM tienen hospitalizaciones más costosas que los pacientes que no sufren RAM. Por ejemplo, en

el Hospital de Salt Lake City, los investigadores encontraron que los pacientes que experimentaron RAM fueron hospitalizados un promedio de 1 a 5 días más que los pacientes que no sufren RAM, con costos adicionales de hasta 9.000 dólares²⁰.

En un estudio realizado en el Brigham and Women's Hospital y el Hospital General de Massachusetts encontraron que, como promedio, las RAM habían aumentado la duración de la estancia hasta 4,6 días, con un aumento de los costes de hasta 4.685 dólares¹⁷. Estos estudios también encontraron que el tipo de RAM afecta a la duración de la estancia y a los costes. Por ejemplo, los costes imputables a RAM oscilaron entre los 677 dólares y casi 18 horas de hospitalización para picores hasta los 9.022 dólares y 5,5 días adicionales para fiebre inducida por fármacos¹⁷.

Un estudio previo financiado por Agency for Healthcare Research and Quality mostró que los pacientes con RAM más severas (arritmia, depresión de médula ósea, depresión del sistema nervioso central, convulsiones o sangrado) tuvieron una duración media de estancia de 20 días, los pacientes que sufrían RAM menos graves (los que requieren un cambio de terapia o una mayor estancia hospitalaria) tuvieron un promedio de estancia de 13 días, y los pacientes que no sufrían RAM tenían una estancia media de 5 días. Los costes hospitalarios para estos pacientes fueron de 38.007 dólares, 22.474 dólares y 6.320 dólares, respectivamente²¹.

Estas cifras consideran únicamente los costes para el sistema sanitario, pero no el coste para el paciente y sus familias. O para la sociedad, por ejemplo, en días perdidos de trabajo.

4. LA FARMACOVIGILANCIA EN CRISIS

En la última década se han registrado varios casos de problemas de seguridad de medicamentos, lo que ha llevado a algunos autores a hablar de crisis de la farmacovigilancia, viviendo esta disciplina una situación similar a la que ocurrió en los años 60 con la tragedia de la talidomida²².

CERIVASTATINA

Cerivastatina es un inhibidor sintético de la HMG-CoA reductasa del grupo de las estatinas, cuya indicación era el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. El fármaco fue retirado en todo el mundo en agosto del 2001, debido a un riesgo incrementado de rabdomiólisis (por otro lado, un efecto adverso de clase del grupo de las estatinas). Esto tuvo un gran eco en los medios de comunicación. Este episodio ha sido el resultado de una compleja interacción entre aspectos científicos, reguladores y mediáticos.

La sospecha surgió a partir de la notificación al Centro de Farmacovigilancia de Andalucía de un caso de rabdomiólisis, posiblemente asociada a cerivastatina. A raíz de este caso, se revisaron las notificaciones existentes en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia y se detectaron, inicialmente, 34 casos de rabdomiólisis asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo. Se procedió a elaborar un informe sobre la tasa de notificación de rabdomiólisis comparada para las distintas estatinas (tratamiento combinado o no con gemfibrozilo) y ajustado por consumo. A partir de la evaluación de este problema de seguridad por parte del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y del grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), se tomaron las medidas informativas y reguladoras que llevaron a la retirada de la cerivastatina. Finalmente, el 8 de agosto, probablemente por sugerencia de la FDA norteamericana, Bayer retiró la cerivastatina del mercado en todo el mundo.

En España, hasta el mes de agosto de 2001 se habían registrado 82 casos de rabdomiólisis asociados a cerivastatina, seis de los cuales fueron mortales; un 60% de los pacientes también recibían tratamiento con gemfibrozilo. La FDA había recibido notificación de 31 muertes en Estados Unidos por rabdomiólisis grave asociada al uso de cerivastatina,

en la mayoría de los casos a dosis altas, y en 12 de ellos tras tomarla junto con gemfibrozilo (en Estados Unidos se comercializaba la presentación de 0,8 mg, el doble de la máxima recomendada y disponible en Europa).

Lo más llamativo de todo este proceso es que, según la información que se pudo obtener a partir de los trabajos publicados y de datos de documentos internos del fabricante de cerivastatina, la empresa ya disponía de datos de los riesgos de rabdomiólisis tan solo 4 meses después de la puesta en marcha de cerivastatina. Sin embargo, la contraindicación no se añadió al prospecto hasta pasados más de 18 meses²³.

Datos de la empresa de julio de 1999 que no han sido publicados también sugieren un aumento del riesgo de rabdomiólisis asociado con altas dosis de cerivastatina en monoterapia. A finales de 1999 y principios de 2000, la empresa llevó a cabo análisis de las notificaciones de RAM del sistema de farmacovigilancia de la FDA. Estos análisis sugieren que, en comparación con la atorvastatina cálcica, la cerivastatina en monoterapia aumentó el riesgo de rabdomiólisis. Estos resultados no fueron publicados o difundidos. La empresa continuó realizando estudios de seguridad, algunos de ellos mal diseñados, para evaluar el riesgo de rabdomiólisis, hasta que la cerivastatina fue retirada del mercado en agosto de 2001²³. La cuestión es si estos retrasos en la comunicación de estas RAM graves por parte de los laboratorios puede verse influida por consideraciones económicas.

ROFECOXIB

El rofecoxib es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo, que inhibe de forma selectiva la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2). Teóricamente, al no tener afinidad por el COX-1, se reduce el riesgo de sangrados o perforaciones de úlceras gastrointestinales asociados a los AINE no selectivos.

Este famoso analgésico se lanzó al mercado en 1999 y fue comercializado en más de 80 países, superando en 2003 los 2.500 millones de euros en ventas. Un año después (marzo de 2000), aparece el primer estudio clínico VIGOR, donde ya se cuestionó por primera vez la seguridad cardiovascular de este inhibidor de los Cox-2. En agosto de 2001 Mukherjee et al²⁴ publicaron una advertencia acerca de la toxicidad cardiovascular de rofecoxib²⁵.

En 2002 *The Lancet* publica una editorial en la que plantea que el laboratorio ya conocía la posibilidad de este efecto adverso, y sugiere que se podría haber introducido un sesgo de selección en el ensayo VIGOR que podría haber dado lugar a una infraestimación de la toxicidad cardiovascular del rofecoxib en los ensayos de este medicamento²⁶. Este rápido cuestionamiento no impidió que se convirtiera en el fármaco más vendido mundialmente en su corta vida.

Con todas estas señales de alerta, se insistió a la FDA para que se realizasen más estudios clínicos de seguridad después de que un análisis de 2001 propusiera un “claro exceso de número de infartos de miocardio”. No lo hizo. Esta negativa a comprometerse con esta cuestión ilustra la debilidad del organismo²⁹. Tres años más tarde, en agosto de 2004, se presentan los datos de un estudio realizado por la FDA (APROVe), que concluye: “Las personas que consumen la dosis más alta de rofecoxib, triplican su riesgo cardíaco”. A pesar de los resultados concluyentes de este estudio, el informe no dio lugar a la retirada del medicamento. Incluso funcionarios de la FDA habrían intentado “suprimir” algunas de las conclusiones del informe³⁵. Finalmente, el 30 de septiembre de 2004, Merck anuncia la retirada voluntaria en todo el mundo de su medicamento, pero solo tres semanas antes el laboratorio había enviado a los médicos una carta asegurándoles la seguridad cardiovascular del rofecoxib²⁷.

Investigaciones realizadas por el *Wall Street Journal* y publicadas en 2004 confirman que los directivos de la empresa fabricante conocían los efectos adversos cardiovasculares ya en el año 2000. En ese mismo año los ejecutivos del laboratorio fabricante distribuyeron un e-mail que confirmaba que el perfil de riesgo cardiovascular “claramente existe”²⁸. Es más, la literatura de marketing de Merck incluye un documento destinado a sus visitadosres para responder a las preguntas sobre Vioxx, y que fue etiquetado como “Esquivar la pelota del Vioxx”.²⁹

En el año 2004 Juni et al³⁰ muestran que utilizando metaanálisis acumulativo de ensayos aleatorios, a finales del año 2000 ya se podría haber detectado un riesgo relativo de eventos cardiovasculares del 2,30 (IC95%: 1,22-4,33, p = 0.01).

Además, la teórica selectividad COX-2 de estos medicamentos no era tan clara como debería: diferentes estudios pusieron de manifiesto que era un grupo de medicamentos que no aportaba muchos beneficios respecto a otros AINEs en cuanto a la seguridad a largo plazo. En el caso del rofecoxib se asociaron, además, a sospechas de fraude científico,

de ocultación de datos a la FDA, los artículos publicados difieren abiertamente de los protocolos aprobados para la realización de estos ensayos³¹, y los autores que aparecen o desaparecen entre los primeros manuscritos y los artículos definitivos publicados en estudios sobre Vioxx³².

La concesión de licencias de comercialización del Vioxx y su uso continuado, a pesar de las pruebas inequívocas de los riesgos, han sido catastróficos para la salud pública. Esta controversia no terminará con la retirada del fármaco. Pero el legado más importante de este episodio es la continua erosión de la confianza que las instituciones regulatorias y de farmacovigilancia han sufrido. El hecho de no actuar con decisión sobre las señales de riesgo podría reducir a corto plazo la crítica política a los reguladores, el malestar de los accionistas o gerentes. Pero a largo plazo, la consecuencia es una ola de escepticismo público acerca de los medicamentos y de los intereses políticos, económicos y reguladores que están en juego²⁹.

Tras cinco años de comercialización en 80 países y más de 80 millones de pacientes tratados, la suspensión de comercialización del rofecoxib por el laboratorio fabricante muestra las limitaciones de los sistemas de farmacovigilancia en todo el mundo. Sorprende que un fármaco que había dado muestras de posibles efectos adversos cardiovasculares graves a largo plazo ya en el dossier de autorización (principalmente infartos de miocardio e ictus) y que fue objeto de una nota de seguridad de distintas agencias de medicamentos, incluida la española, haya sido voluntariamente retirado del mercado sin haberse podido caracterizar estos efectos adversos en estudios epidemiológicos o en ensayos post-autorización adecuados -esencialmente por no haberlos proyectado³³.

Pero ¿por qué esto solo parece afectar a la FDA y a EEUU? Es cierto que algunos de los problemas de regulación y de registro son actualmente propios de la FDA, pero también es cierto que problemas como el del rofecoxib afectaron tanto a Europa como a EEUU. Sin embargo, el debate parece centrarse en EEUU. Ello puede deberse a la inexistencia en Europa de una 'opinión pública europea' y de unos medios de comunicación que pongan de manifiesto estas situaciones.

Todas estas situaciones, junto con los problemas de patentes de los antirretrovirales en países en vías de desarrollo, han hecho que la percepción social de la industria se haya ido deteriorando. Esto también está afectando a la credibilidad de la seguridad de los medicamentos,

lo que puede tener importantes repercusiones en salud pública, ya que estas alertas y fallos en el sistema de vigilancia pueden hacer desconfiar a los médicos, a los pacientes y a la sociedad en general de la seguridad de los fármacos. Una consecuencia grave de ello puede ser que el paciente deje de tomar la medicación prescrita, lo cual puede conducir a una situación aún más grave que la RAM que inicialmente generó la preocupación.

PROBLEMAS EN EL REGISTRO

Dentro de las agencias del medicamento, tradicionalmente la FDA era la agencia más estricta y cauta -de hecho no aprobó la talidomida-, mientras que las agencias europeas eran las más relajadas. Actualmente el panorama ha cambiado: así, EEUU ha pasado de incorporar del 2 al 3% de nuevas moléculas en los años 80 a incorporar el 60% en 1998³⁴. Ello se debe a que desde 1992 se instauró el *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) que permite la financiación de la FDA a través de la industria farmacéutica, que incentiva a la FDA por evaluar rápido sus moléculas. Así, la media de valoración pasó de 27 meses en 1993 a 14 meses en 2001³⁵. Aunque ello permite a los pacientes estadounidenses tener los beneficios de nuevos medicamentos, también tiene el riesgo de que sea en ellos donde primero se descubren las RAM más graves. Este es uno de los motivos por los que es en EEUU donde se está centrando en gran medida el debate de la eficacia de los sistemas de farmacovigilancia.

El pago por la evaluación de los medicamentos también ocurre con la EMEA, pero mientras que en la FDA la industria aporta el 43% de sus fondos, la agencia europea recibe el 75% de sus recursos de la industria farmacéutica, y en el Reino Unido esta cifra alcanza el 100%.

Han surgido numerosas críticas sobre la dependencia económica de las agencias del medicamento de la industria, que podría menoscabar la independencia de estas. Aunque los tiempos de aprobación han disminuido, no está claro que esto lleve asociado problemas en la seguridad de los medicamentos. Lo que sí se ha constatado es que en los medicamentos que son aprobados justo tres meses antes o después de la fecha límite para recibir los incentivos de la industria aumenta la probabilidad de problemas de seguridad inesperados³⁶.

En el caso del rofecoxib se ha visto cómo los laboratorios ocultan información a las agencias del medicamento³². También se ha visto que

las agencias del medicamento aprueban la comercialización de algunos medicamentos (trovafloxacin, bromfenac) a pesar de la identificación de RAM graves en los ensayos de precomercialización³⁷. Por ello el proceso actual de registro en los EEUU está bajo una intensa observación por distintos motivos. (1) la mitad de los expertos que evalúan los medicamentos tienen intereses financieros en los medicamentos que están evaluando y sobre los que están realizando recomendaciones³⁸; (2) la FDA está financiada por la industria farmacéutica, que prima con más recursos cuando los registros son rápidos.

Presión de la IF

La Tasa de Usuario (PDUFA) impone plazos para la realización de exámenes de los medicamentos por parte de la FDA. Los críticos han sugerido que estos plazos pueden dar como resultado aprobaciones apresuradas y la aparición de problemas imprevistos de seguridad una vez que el producto está en uso clínico. Los plazos han cambiado sensiblemente las decisiones de aprobación de la FDA. Se ha visto que una vez que los medicamentos están en uso clínico, el descubrimiento de problemas de seguridad es más probable en los medicamentos aprobados inmediatamente antes de una fecha límite, que los aprobados en un plazo más amplio³⁹.

Dado que los nuevos productos son vitales financieramente para la IF, ejercen una importante presión en los actores involucrados, tales como profesionales de la salud y grupos de defensa del paciente, por lo que no es de extrañar que en 2003 la industria farmacéutica destinara 4,9 millones de dólares para presionar a la FD³⁵.

LA IF COMO FORMADORA

Los gastos de comercialización superan el 30% de los ingresos de la industria farmacéutica, con más del 90% del esfuerzo dirigido a los médicos. Estos recursos se dedican a técnicas de comercialización, incluyendo la formación médica continuada y el contacto directo con los médicos a través de los visitadores. En EEUU hay aproximadamente 90.000 visitadores -uno por cada cinco médicos- cuyo trabajo consiste en reunirse con los médicos a título individual y promover sus productos. Descritos como “misioneros de ventas”, estos visitadores realizan una media de 60 millones de visitas cada año. Según estimaciones recientes, la IF gasta 4.700 millones de dólares en visitadores y 2 mil millones de

dólares en eventos educativos. En 2000, se realizaron 314.000 eventos dirigidos específicamente a los médicos⁴⁰.

Se estima que la industria farmacéutica también gasta de 12 a 15 millones de dólares al año en regalos y pagos a los médicos, con una asombrosa cifra de 10.000-15.000 dólares por médico y año. Este esfuerzo es fuente de mucha confusión, reticencias y un gran clamor profesional⁴⁰.

PROBLEMAS EN LA PUBLICACIÓN

Los artículos científicos forman parte importante de la formación continuada de los prescriptores, y la industria farmacéutica, que juega un papel muy importante en la formación de los médicos, los utiliza para promocionarse. Y últimamente se han detectado importantes problemas en la veracidad de los trabajos publicados por la industria.

En el caso de los manuscritos del rofecoxib (no sabemos si en más casos) los artículos fueron elaborados por empleados de los promotores, y a menudo la primera autoría fue atribuida a investigadores con filiación académica que no siempre mostraban que recibían fondos de la industria³².

En otros casos, cuando los resultados de los estudios no eran favorables para la empresa, autores que habían participado en la investigación empleados de la industria desaparecen entre el primer manuscrito y la versión definitiva. Este es el caso de la investigación, patrocinada por Merck y diseñada por la compañía y por la Universidad de Harvard, que analizó una base de datos de 54.475 pacientes en el que comparaba el riesgo cardiovascular de rofecoxib celecoxib y otros AINEs. Las conclusiones del estudio fueron que el rofecoxib estaba relacionado con un riesgo elevado de infarto de miocardio en comparación con aquellas personas que empleaban celecoxib, o con aquellas otras que no tomaban ningún tipo de analgésicos tipo AINE. Según los investigadores, el riesgo era mayor cuando la dosis excedía de 25 miligramos de Vioxx y parecía estar confinado a los primeros 90 días de haber tomado el fármaco. Cuando este estudio fue presentado en la Reunión de Reumatología eran ocho los autores, siete de la Harvard Medical School and Brigham & Women's Hospital, en Boston, y la octava, Carolyn C. Cannuscio, una epidemióloga de la compañía Merck. Sin embargo, cuando el estudio fue publicado en la versión online de *Circulation* el nombre de esta epidemióloga fue eliminado⁴¹.

A menudo los ensayos con resultados negativos no son publicados. En un estudio publicado en el NEJM sobre la publicación selectiva se

encontró que el 31% de los ensayos clínicos sobre antidepresivos no habían sido publicados⁴². Y su publicación depende de los resultados obtenidos. Así, en el mismo estudio anterior los autores encontraron que el 91% de los estudios con resultados positivos habían sido publicados, mientras que solo fueron publicados el 12% de los que dieron resultados negativos⁴². Además, varias publicaciones de ensayos contradicen a los informes enviados sobre esos mismos ensayos a las agencias reguladoras. En el mismo estudio sobre publicación selectiva de ensayos sobre antidepresivos se encontró que el 15% de los ensayos publicaban resultados que contradecían los presentados a la FDA⁴².

La industria presiona a las revistas, incluso judicialmente, por publicar artículos que critican sus ensayos clínicos. Este es el caso de la revista *Butlletí Groc*, cuyo editor, Joan Ramon Laporte, fue denunciado por un artículo que ponía de manifiesto las dudas de la seguridad del rofecoxib y apuntaba a un posible fraude científico⁴³, como más tarde se demostró. Este litigio saltó a las revistas internacionales de más prestigio, que dieron su apoyo al *Butlletí Groc* y a su editor^{44, 45}. Finalmente Laporte fue absuelto⁴⁶.

Los ensayos clínicos no muestran todos los datos sobre efectos adversos graves y sobre toxicidad⁴⁷. En solo el 35% de los ensayos clínicos revisados por Ioannidis et al⁴⁷ definían claramente la severidad de las RAM que se producían y menos de la mitad explicaba a qué debían las retiradas de los pacientes por RAM.

Respecto a la implicación de las revistas biomédicas, Lexchin et al⁴⁸ en un artículo en el *BMJ* hacen las siguientes apreciaciones: (1) en general las revistas médicas clínicas no cuentan con políticas sobre los conflictos de interés para sus editores; (2) los artículos publicados en revistas y suplementos patrocinados traen sustanciales ingresos para los editores de revistas; (3) las organizaciones médicas sin ánimo de lucro pueden recibir más ingresos de la publicidad en revistas que de las aportaciones de sus miembros; (4) las revistas no parecen ser capaces de sobrevivir sin la publicidad; (5) los artículos en revistas médicas que critican a la industria farmacéutica pueden generar una pérdida sustancial de los ingresos en publicidad; (6) parece necesario establecer actividades sistemáticas de investigación para determinar si los intereses comerciales influyen en las decisiones de los propietarios y editores de revistas; (7) la industria farmacéutica utiliza las separatas para promocionar sus productos, aunque numerosas revistas prohíben este uso. Del ensayo CLASS se distribuyeron 30 000 separatas³¹. Esta es una fuente importante de ingresos para la revista⁴⁸.

5. NECESIDAD DE LA FARMACOVIGILANCIA

Si tenemos en cuenta todas las limitaciones de los ensayos clínicos, que en más del 50% de los medicamentos comercializados se detectan RAM graves después de ser aprobados⁴⁹ y todos los problemas detectados tanto en la fase de precomercialización como de registro, se puede entender el interés por unos sistemas de programas de farmacovigilancia sistemática e independiente⁵⁰.

LA FARMACOVIGILANCIA DESDE LA INDUSTRIA

Estos problemas de falta de transparencia en la fase de precomercialización por parte de la industria también se pueden trasladar a la fase de postcomercialización. Debido a los conflictos de interés, algunas empresas pueden dejar de enviar notificaciones para evitar iniciar estudios que determinen el riesgo de sus productos. Como el artículo de revisión de Psaty y al²³ sugiere, las empresas pueden ser muy conscientes de las reacciones adversas graves de sus productos, pero pueden dejar de informar sobre ellas de manera oportuna. Las empresas tienen incentivos financieros y las presiones económicas pueden influir en la interpretación de sus datos de RAM y pueden retrasar la presentación de informes completos a la agencias de medicamentos³⁵.

Las empresas farmacéuticas, al igual que otras entidades con ánimo de lucro, están motivados para proteger sus intereses. Por ejemplo, si un laboratorio tiene algún problema con alguno de sus productos, utilizarán como estrategia la publicación de artículos altamente defensivos, así como otras tácticas como las amenazas y los intentos de intimidación⁵¹, para proteger sus intereses y tratar de defenderse contra la difusión de información negativa sobre sus productos. En el año 2004, 9 empresas farmacéuticas estaban situadas entre las 50 empresas más grandes en el mundo⁵². Es evidente que disponen de recursos suficientes para continuar con este tipo de estrategias³⁵.

FARMACOVIGILANCIA POR PARTE DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

En algunas agencias reguladoras como la FDA el departamento encargado de velar por la seguridad de los medicamentos una vez comercializados (FDA's Office of Drug Safety) coexiste en el mismo centro con el departamento de valorar los nuevos medicamentos (Centre for Drug Evaluation and Research, CDER) y trabaja conjuntamente con la industria en numerosos aspectos. No es razonable esperar que el mismo

organismo que es responsable de la aprobación de la concesión de licencias y etiquetado de medicamentos posteriormente se comprometa a buscar activamente pruebas para demostrar que su aprobación del producto había sido incorrecta. Además en la FDA (FDA's Office of Drug Safety) está jerárquicamente en una situación inferior al CDER, por lo que es comprensible, pero peligrosa, la tendencia del CDER a desalentar la disidencia a FDA's Office of Drug Safety²⁹. Con todas estas señales de alerta, se insistió a la FDA para que se realizasen más estudios clínicos de seguridad después de que un análisis de 2001 propuso un "claro exceso de número de infartos de miocardio". No lo hizo. Esta negativa a comprometerse con esta cuestión ilustra la debilidad del organismo²⁹. Una opción que vale la pena considerar es establecer un organismo de seguridad de los medicamentos independiente de la agencia para la seguridad, especialmente para supervisar la comercialización y vigilancia de medicamentos³⁵.

En Europa la situación es peor porque, además de compartir los problemas mencionados, no hay el mismo nivel de exigencia crítica ni por parte de los medios ni por parte de los sanitarios ni por parte de las propias agencias, salvo alguna organización de consumidores aislada o revistas como *Prescrire*. Esto determina que ni se oiga ni se lea nada y parece que en nuestro país el objetivo fundamental de estas agencias, que es velar por la seguridad de sus ciudadanos, se está cumpliendo cuando no es así; es esta también la explicación de por qué la mayoría de los artículos científicos que critican la pasividad de las agencias se refieren a la FDA.

6. MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA

HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA

La epidemia de focomelia

A mediados de los años 50 se comercializa en Europa y Australia una molécula con una potencia hipnótica similar a los barbitúricos pero que, sin embargo, presentaba una toxicidad aguda mucho más baja (quizás no sea necesario recordar que en aquellos momentos todavía no se habían comercializado las benzodiazepinas). Esta molécula era recomendada como el tratamiento de elección para pacientes en los que la toxicidad aguda de los barbitúricos podía ser peligrosa, como las mujeres embarazadas. En Estados Unidos la normativa de registros de medicamentos era por aquella época más estricto que en el resto del mundo -debido al anterior desastre de las sulfamidas-, y la Food and Drug Administration (FDA) no aprobó su comercialización debido a la aparición de neuritis periférica en algunos animales de experimentación.

Entre 1960 y 1962 aparece una epidemia de una malformación congénita que tenía hasta entonces una frecuencia extraordinariamente baja: menor de 1 por millón de nacimientos (un niño con esta malformación fue dibujado por Goya en su cuadro 'Madre mostrando a dos mujeres un niño monstruo'[véase anexo 1]). Hasta finales de 1961 no se sospechaba cuál podía ser el agente responsable de la epidemia de malformaciones. El primer apunte sobre el posible agente causal fue publicado el 16 de diciembre de 1961 en la prestigiosa revista médica inglesa *The Lancet*, bajo la forma de una concisa carta al director escrita por un médico australiano llamado W. G. McBride⁵³. En ella sugiere la relación entre el consumo de talidomida y la aparición de malformaciones congénitas. El autor se basaba en que la incidencia de malformaciones congénitas es aproximadamente del 1.5%, mientras que él observó que la incidencia en hijos de madres que han consumido talidomida bajo la forma farmacéutica de Distabal[®] era del 20%. El autor describe el tipo de malformaciones que ha encontrado y concluye la carta preguntando si alguno de los lectores de la revista ha observado malformaciones congénitas en hijos de madres que consumieron talidomida durante el embarazo (véase anexo 2).

A esta pregunta le contesta W. Lenz⁵⁴, pediatra alemán, en el siguiente número de la misma revista, en la que informa que ha visto 52 malformaciones en hijos de madres que durante el embarazo tomaron

Contergan®. Lenz describe en su carta el tipo de malformaciones de los niños afectados: defectos en las extremidades, ausencia de estas (amelia), focomelia o con una longitud muy corta. También realiza una estimación del número de niños ‘contergan’ que habrán nacido en Alemania (véase anexo 3).

Como complemento a estas y muchas más notificaciones que les siguieron, se realizó en Alemania el que es, posiblemente, el primer estudio de casos y controles en farmacoepidemiología: se compararon las exposiciones a talidomida de 50 madres de niños afectados con las exposiciones de 300 madres de niños sin esta malformación. Se observó que en todos los casos con malformación todas las madres habían consumido talidomida, mientras que entre los controles solo una.

A pesar de las claras diferencias de exposición a la talidomida reveladas en uno y otro grupo, la comparación no se realizó de forma simétrica, ya que la recogida de datos fue distinta en casos y en controles: para los casos, cuando la madre decía no haber tomado el medicamento, se ponían en marcha diversos mecanismos (visitas al médico, al farmacéutico o a familiares, segunda entrevista con la madre, etc.) hasta que reconocía haberlo tomado. Las madres que se utilizaron como controles fueron entrevistadas en otros centros y, presumiblemente, con otra técnica⁵⁵.

La talidomida se retiró del mercado en 1962, después de haber dejado más de 4.000 casos en todo el mundo, de los que aproximadamente el 15% habían fallecido. Aunque con anterioridad ya se había descrito la teratogenicidad de ciertos antineoplásicos como la mustina y la aminopterina (1950) y también a consecuencia de la intoxicación por metilmercurio en la bahía de Minamata (1961), el impacto sobre la opinión pública del desastre de la talidomida fue mucho mayor; este hecho se puede atribuir al tipo de trastornos, simpatía por las víctimas, la repercusión sobre los medios de comunicación, etc. La opinión pública se preguntó entonces sobre la supuesta seguridad de los medicamentos y presionó a la comunidad científica y a los gobiernos para que garantizase que hechos como este no se volviesen a producir.

El origen de la farmacovigilancia

La sociedad médica tenía el deber de que estos acontecimientos no se repitiesen en el futuro y a raíz de esto se tomaron varias medidas: (1) someter a los medicamentos a pruebas de teragenidad más exhaustivas en animales de distintas familias: roedores, cánidos, primates,...; (2)

poner en marcha sistemas nacionales para la notificación espontánea y la monitorización de RAM para detectar precozmente epidemias de reacciones adversas. Así surge la farmacovigilancia bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que en 1962 estableció en una resolución de la Asamblea Mundial de la Salud la creación de un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos⁵⁶. Bajo estas directrices, entre 1962 y 1965 empezaron a surgir los primeros sistemas de notificación voluntaria en Australia, Italia, Holanda, Nueva Zelanda, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos y la República Federal Alemana⁵⁷.

En 1968 la OMS inició un proyecto piloto de recogida de notificaciones sobre reacciones adversas en diez países⁵⁸, bajo la denominación de nombre “WHO programme for International Drug Monitoring”. La evaluación de este sistema llevó a la conclusión de establecer un sistema de notificación permanente. En 1978 el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del programa internacional de notificación voluntaria, restableciendo su sede definitiva en Upsala⁵⁹. En la actualidad hay 94 países miembros de forma oficial y 29 países asociados al programa “WHO programme for International Drug Monitoring”. La base de datos cuenta con más de 4.6 millones de notificaciones”.

En España un real decreto del año 1975 obligaba a los médicos a notificar RAM a las delegaciones de Sanidad. Después de 10 años el total de notificaciones fue de 35. El comentario de las autoridades sanitarias españolas, a la vista de esta cifra, era que no había ningún problema con las RAM, pero este bajo número de notificaciones no se podía atribuir a la seguridad de los medicamentos, sino a una indudable infranotificación. Parecía necesario, pues, que en España también se adoptase el sistema de notificación voluntaria de RAM ya impuesto en otros países europeos. Así, en 1982 se inició un programa piloto en la división de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona. A lo largo de 1985, y en vista de los positivos resultados de la experiencia de Cataluña, se incorporaron al programa las comunidades autónomas de Cantabria y Navarra, dentro ya de un proyecto de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad⁶⁰. En la actualidad El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano está compuesto por 17 centros autonómicos de FV. También existen unidad de Ceuta y Unidad de Melilla, y el Centro Coordinador de todo el sistema.

En 1990 se firma un convenio entre la Xunta de Galicia y el Ministerio de Sanidad y Consumo para la incorporación de Galicia al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y en septiembre de 1990 se envía a todos los médicos colegiados gallegos el primer boletín amarillo y la primera tarjeta amarilla.

Por tanto, fueron necesarios casi 30 años para que se pusieran en práctica en Galicia las recomendaciones de la OMS en materia de vigilancia epidemiológica de reacciones adversas a medicamentos. En su trayectoria el centro regional de farmacovigilancia ha contribuido con importantes notificaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Este es el caso de la hepatotoxicidad por cincofeno, que terminó con la retirada inmediata del medicamento⁶¹.

En la Galicia en el año 2001 la tasa de notificación es de 205 notificaciones/millón de habitantes para ese mismo periodo⁴⁸. En lo referente a las notificaciones provenientes directamente de médicos, en el año 2001 España presenta una tasa de notificación por millón de habitantes de 138, inferior a Francia (290,9), y Reino Unido (288,1); pero superior a la de países como Portugal (71,5), EE.UU. (69,6), Canadá (53,7), Alemania (36,9), Italia (16,1) y Grecia (28,0).

LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA POR PARTE DE PROFESIONALES

Una vez que el medicamento sale al mercado, la notificación espontánea de RAM por los profesionales sanitarios a las autoridades sanitarias es el método de farmacovigilancia más rápido y efectivo para la detección de RAM^{62, 65}. Este programa de vigilancia epidemiológica se basa en la notificación voluntaria de los profesionales sanitarios a través de la tarjeta amarilla. Este impreso, de fácil cumplimentación, recoge una cantidad importante de información necesaria para la evaluación de una sospecha de reacción adversa a un fármaco.

En la práctica clínica diaria, los médicos se encuentran con problemas asociados a los tratamientos que prescriben a sus pacientes. En muchos casos, estos inconvenientes son de escasa gravedad o ya están descritos, por lo que su aparición entra dentro de lo esperable. Sin embargo, en algunas otras ocasiones hacen aparición otro tipo de reacciones que por su baja frecuencia, gravedad o por ser totalmente desconocidas pueden inducir una sospecha de reacción adversa asociada al tratamiento. La generación de esta sospecha requiere sagacidad por parte del médico porque muchas veces es difícil asociar la causalidad a

un fármaco cuando otros factores, incluso otros medicamentos, pueden camuflar al verdadero, o verdaderos, agentes causales de la reacción adversa.

Las reacciones notificables serán todos aquellos efectos adversos asociados a la administración de un medicamento, tanto en ámbito hospitalario como extrahospitalario, dándose prioridad a las reacciones graves, que provoquen la muerte del paciente o pongan en peligro su vida, y a las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado. También será necesario notificar aquellas reacciones que provoquen el ingreso hospitalario del paciente o que alarguen su estancia, que causen ausencia laboral o escolar, malformaciones congénitas o efectos irreversibles.

En este momento el médico cumplimentaría y enviaría la tarjeta amarilla procurando facilitar la mayor cantidad posible de información, incluso aquella que parezca totalmente irrelevante. Toda esta información es recibida, valorada y procesada en el centro de farmacovigilancia correspondiente, que, entre otras cosas, se encargará de suministrar aquella información importante al centro coordinador nacional que está en contacto con otros centros regionales y nacionales así como con las autoridades sanitarias competentes que serían las encargadas de tomar las medidas consideradas oportunas, que pueden ir desde incluir la nueva información de seguridad en la ficha técnica y medidas para prevenirla hasta la retirada del mismo del mercado.

Ventajas de la notificación voluntaria

Los sistemas de vigilancia basados en notificación espontánea presentan dos ventajas fundamentales: por un lado, permiten mantener la vigilancia permanente de todos los pacientes, y por otro, son relativamente baratos⁶⁶. De hecho, son probablemente la manera más coste-efectiva para detectar RAM graves y raras no descubiertas durante los ensayos clínicos.

Generación de hipótesis y señales

La gran utilidad de las notificaciones espontáneas se encuentra en la generación de hipótesis⁶⁷. Mediante el fomento de la notificación de sospechas⁶⁸, los programas de vigilancia basada en la notificación espontánea desempeñan una función importante, que es generar las señales de posibles problemas que merecen una investigación más a fondo.

Para medir la relación de causalidad entre una RA y un medicamento para una notificación en particular o para un grupo de notificaciones es necesario aplicar una serie de criterios. Cuanto más fuerte sea la relación medicamentos-evento, en cada caso, y menor la incidencia de los eventos adversos que ocurren espontáneamente, son necesarias menos notificaciones para percibir la causalidad. Se ha encontrado que para eventos raros, la coincidencia causal de medicamento-evento es tan poco probable que con solo tres notificaciones es suficiente para constituir una señal de que requeriría investigación a fondo⁶⁹. De hecho, se ha sugerido que una relación temporal adecuada entre los medicamentos y los eventos adversos, junto con una positiva relación retirada-reutilización (desaparición de la RAM tras la retirada del medicamento, y una aparición de la RAM con una nueva administración del fármaco), puede ser suficiente para hacer que una notificación aislada sea concluyente en cuanto a una asociación producto-evento⁷⁰. La plausibilidad biológica y una razonable fuerza de la asociación ayuda a considerar una asociación como causal⁷¹.

Contribución clínica

La dependencia de los sistemas de la vigilancia postcomercialización a través de la presentación de notificaciones con profesionales de la salud, les permite implicarse en mejorar la salud pública. Así, a pesar de que la notificación voluntaria posee limitaciones inherentes, la vigilancia postcomercialización sobre la base de notificación espontánea de datos es una poderosa herramienta para la detección de señales directas de acontecimientos adversos⁷².

Desmienten concepciones sesgadas sobre la seguridad de los medicamentos

La recopilación de las primeras notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves por rofecoxib y celecoxib puso de manifiesto que los pacientes tratados eran de edad avanzada y con factores de riesgo de toxicidad digestiva. Este tipo de pacientes no habrían sido incluidos en los ensayos clínicos con estos fármacos.

Permite detectar mal uso de los medicamentos

Entre los primeros casos notificados de miopía aguda y glaucoma por topiramato, en todas las notificaciones en las que se conocía la indicación del topiramato, esta era una indicación no aprobada. La

promoción y el uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas implica un riesgo de efectos adversos graves a expensas de una relación beneficio/riesgo desfavorable.

Limitaciones de la notificación voluntaria

El reconocimiento de RAM es bastante subjetivo e impreciso⁷³. Aunque se supone una atribución entre el fármaco y el evento en todos los eventos, se hace todo lo posible para descartar otras posibles explicaciones para el evento en cuestión. Es bien sabido que incluso los placebos⁷⁴ pueden estar asociados con los eventos adversos. Además, hay casi siempre una tasa subyacente de fondo para cualquier evento clínico en una población, independientemente de si existe o no la exposición a un fármaco.

Llegar a una conclusión firme sobre la relación entre la exposición a un fármaco y la ocurrencia de un evento adverso puede ser difícil. En un estudio, farmacólogos clínicos y médicos tuvieron una concordancia menor del 50% de las veces a la hora de determinar si la causa de la hospitalización era la medicación, el alcohol o las drogas⁷⁵.

Estas consideraciones ponen de manifiesto la necesidad de un cuidadoso examen de las notificaciones de eventos adversos después de su recepción por parte del centro de farmacovigilancia. A través de este proceso, se pone a prueba la causalidad o, por lo menos, un alto grado de sospecha en la relación fármaco-efecto adverso.

Prejuicios

A diferencia de los datos de los ensayos clínicos, que se obtienen en condiciones estrictamente controladas, en la notificación espontánea la información es incontrolada y, por tanto, está sujeta a la posible influencia de una serie de sesgos que pueden afectar a la presentación de notificaciones. Estos prejuicios son el tiempo que un producto ha estado en el mercado, el país, el entorno de información, detallando el tiempo y la calidad de los datos que aparecen en la ficha de la notificación⁷⁶.

Un ejemplo del impacto del tiempo de comercialización está en que el pico de notificación espontánea de RAM de un medicamento se encuentra al final del segundo año de comercialización, con la consiguiente caída posterior en la presentación de notificaciones⁷⁷, que puede dar lugar a pensar en un cambio en la incidencia de RAM⁷⁷.

Además de estos sesgos, es posible que los casos notificados puedan diferir de los casos no notificados en características tales como el tiempo hasta la aparición de la RAM o la gravedad⁶⁹.

Otra limitación es la estimación de la exposición de la población. La falta de datos del denominador nos impide tener datos del número exacto de sujetos expuestos al medicamento, y, por tanto, valor del riesgo del evento. Las limitaciones en el numerador y en el denominador hace que el cálculo de tasas de incidencia a partir de datos de notificación sea muy problemática y sin una base segura.

Las principales fuentes de datos sobre el uso de medicamentos en una población definida incluyen estudios de mercado, análisis de la base de datos de ventas o de prescripción. Se debe tener cuidado en la interpretación de los resultados de los estudios que utilizan estas bases de datos. Por ejemplo, la prescripción de medicamentos no es necesariamente igual al uso de medicamentos.

La infranotificación

Los profesionales sanitarios son elementos vitales para informar sobre la seguridad de los medicamentos⁶², y sus notificaciones marcan la diferencia. Sin embargo, la baja tasa de notificación limita en gran medida las ventajas de este método de farmacovigilancia^{78, 79, 80, 81, 82, 83, 84}.

Se ha estimado que rara vez más de un 10% de las RAM graves y 2-4% de las reacciones no graves se notifican en el programa de notificación espontánea británico⁷¹. Se calcula que la FDA recibe notificación directa de menos del 1% de las sospechas de RAM⁸⁵. Esto significa que los casos notificados espontáneamente a cualquier programa de vigilancia por lo general representan solo una pequeña porción del número que se han producido realmente. La infranotificación de RAM por profesionales de la salud es un problema bien reconocido en el Reino Unido y en todo el mundo. De hecho, la Organización Mundial de la Salud publicó un informe para incitar a los profesionales de la salud a que notificasen RAM⁸⁶.

Una revisión sistemática sobre 37 estudios publicada en *Drug Safety* llegó a la conclusión de que solo se notifica el 6% de las RAM que se producen. No había diferencias entre la infranotificación en atención primaria y de hospital. La mediana de infranotificación para RAM graves o severas era del 85%. Los autores concluyen que se necesitan estudios para evaluar el impacto de la infranotificación en la salud pública y que

se necesitan iniciativas para mejorar la notificación a través de Internet y la notificación de médicos, farmacéuticos y personal de enfermería. También es necesaria la colaboración de los pacientes en la notificación y mejorar la capacitación de los profesionales en este campo⁸⁷.

A pesar de que la infranotificación es la principal limitación de los sistemas de notificación de RAM en todos los países, las razones aún no están claras. Factores como la dificultad para percibir la importancia de la contribución individual al conjunto del conocimiento de la seguridad del medicamento, la falta de certeza en el diagnóstico de una RAM, falta de tiempo, falta de interés, falta de tarjetas amarillas y el miedo a consecuencias legales, han sido descritos como potenciales causas de la infranotificación^{88, 89, 90, 91, 92}. Inman⁸⁹ propuso en 1976 algunas actitudes como potenciales causas de la infranotificación en médicos, y aunque varios estudios buscaron la relación con estas actitudes^{88, 89, 93, 94, 95, 96}, la mayoría de ellos no encontraron asociación y si lo hicieron fue solo en una, dos o tres actitudes^{94, 96}.

En Galicia se llevó a cabo un estudio⁹⁷ en el que se encontraron 4 de las actitudes propuestas por Inman como asociación a la notificación de RAM por parte de los médicos: (a) la *complacency* (creer que las reacciones adversas realmente serias ya están bien documentadas cuando el medicamento sale al mercado); (b) la *insecurity* (creer que es prácticamente imposible determinar cuándo un medicamento es responsable de una reacción adversa en particular); (c) la *diffidence* (creer que sólo se debería notificar una reacción adversa si se está seguro de que está relacionada con el consumo de un determinado medicamento); (d) la *indifference* (considerar que un caso de un médico individual no puede aportar mucho al conocimiento médico).

En un estudio realizado en el norte de Portugal se encontró que estaban asociadas a la infranotificación la complacencia, la inseguridad, *diffidence*, *indifference* e *ignorance*. También se encontró que la falta de tiempo para completar el diagnóstico estaba asociada a la infranotificación.

A pesar de que los farmacéuticos ocupan un lugar privilegiado para proporcionar información muy valiosa sobre medicamentos y de que juegan un importante papel en la detección y notificación de RAM en muchos países^{98, 100}, apenas se han estudiado las razones para la infranotificación en los farmacéuticos. Al revisar la literatura respecto a los factores asociados a la infranotificación en farmacéuticos, la mayoría de los estudios describen sus opiniones y actitudes hacia la notificación

de RAM^{100, 101}; sin embargo, no las relacionaban con su mayor o menor probabilidad de notificar.

En una revisión publicada recientemente en *Drug Safety*, se encontró que las características profesionales y personales ejercen poca influencia en la notificación, mientras que los conocimientos y actitudes de los profesionales ejercen una importante influencia en una alta proporción de artículos revisados. Los resultados de esta revisión pueden tener importantes implicaciones, dado que los conocimientos son factores potencialmente modificables¹⁰².

Notificación a través de la industria

En algunos países (p. ej. EEUU) las compañías farmacéuticas tienen un papel determinante en la farmacovigilancia, al ser las responsables de informar a las agencias encargadas de la seguridad de sus productos (en EEUU en torno al 90% de las notificaciones de RAM provienen de las compañías farmacéuticas)¹⁰³. Sin embargo, se ha demostrado que la información proporcionada por los laboratorios a las autoridades sanitarias puede ser enviada tarde, no ser notificada o hacerlo parcialmente^{23, 47}. Algunos autores^{104, 105} han asociado la crisis que está sufriendo actualmente la seguridad de los medicamentos con el papel que juegan las compañías en la farmacovigilancia.

Dificultad de detectar efectos frecuentes

Cuando las patologías son muy comunes (p. ej. infarto agudo de miocardio) y los medicamentos tienen un uso amplio (diclofenac), es difícil desencadenar una sospecha de relación causal medicamento-RAM. Y sin embargo, estas son patologías iatrogénicas muy frecuentes, si atendemos a los resultados de estudios observacionales y de metaanálisis de ensayos clínicos. Por este motivo, es necesario complementar la notificación espontánea con otros sistemas de vigilancia¹⁰⁶.

En el caso de rofecoxib y riesgo cardiovascular, y a pesar de que los eventos cardiovasculares son frecuentes, ya había señales a través de la tarjeta amarilla en EEUU¹⁰⁷, Francia y Nueva Zelanda²². En España con las notificaciones llegadas al centro de farmacovigilancia de Cataluña hasta marzo de 2001 -solo unos meses después de su comercialización y sin que hubiesen surgido alertas ni alarmas relevantes- ya se había detectado que la proporción de RAM de tipo cardiovascular asociadas a rofecoxib era superior al resto de los AINE ($p < 0.0001$)¹⁰⁸.

De todas formas, la TA solo sirve para generar alertas que pueden ayudar a la toma de decisiones. Para estudiar la magnitud del efecto, junto con los riesgos atribuibles en población general es necesario complementar la tarjeta amarilla con estudios observacionales, metaanálisis de ensayos clínicos y estudios de seguimiento de pacientes de alto riesgo. Además, será necesario prestar especial atención al sesgo de publicación de los estudios observacionales, y, por tanto, diseñar cómo aplicar medidas para limitarlo o evitarlo¹⁰⁶.

NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA POR PARTE DE OTROS PROFESIONALES SANITARIOS

Dado que el principal problema de la notificación voluntaria es la infranotificación, una manera de incrementar el conjunto de posibles notificadores es incluir farmacéuticos, enfermeros y también pacientes.

Farmacéuticos

La posición del farmacéutico en el sistema de atención de salud ha estado sujeto a grandes cambios en las últimas décadas. La misión principal del farmacéutico es dispensar medicamentos prescritos por el médico. Hoy en día el farmacéutico también actúa frecuentemente como consultor en la farmacoterapia y en algunos países están autorizados para escribir recetas o realizar visados¹⁰⁹. El papel cambiante del farmacéutico es notable en países como España. Considerando que inicialmente el principal papel era la producción -fórmulas magistrales- y la dispensación de medicamentos, hoy en día el papel del farmacéutico se está desplazando hacia la prevención de reacciones adversas e interacciones, la información y la instrucción sobre el buen uso de los medicamentos, y es un consultor sobre la terapia con medicamentos, tanto para médicos como para pacientes. En la literatura se mencionan otras maneras en que el farmacéutico puede contribuir al uso seguro de los medicamentos: además de sus responsabilidades en la dispensación, el mantenimiento de registros, la educación y su papel en relación con los productos OTC, tanto convencionales como alternativos, son tareas en las que pueden desempeñar un papel destacado¹¹⁰.

En un examen internacional, Griffin señala que en 1986 muchos países han aceptado que los farmacéuticos notifiquen RAM como práctica estándar¹¹¹. En 1989 Fincham comenta: “La exclusión de los farmacéuticos simplemente no tiene sentido”¹¹². En su artículo

en 1993 sobre las diferencias entre los países europeos Lindquist y Edwards comentaron: “Los farmacéuticos que asesoran a los pacientes directamente [...] son los que tienen una mayor capacidad de detectar reacciones adversas”¹¹³. Roberts et al concluyen en 1994: “Es de esperar que en otros países los farmacéuticos también puedan participar en el envío de notificaciones de RAM, un procedimiento que solo puede conducir a una mejor atención al paciente”¹¹⁴. La literatura sobre la contribución real de los farmacéuticos a la presentación de notificaciones de RAM a menudo se relaciona con el farmacéutico de hospital en países como EEUU, Canadá y Reino Unido^{115, 116, 117}.

En el Reino Unido, donde empezó el programa de notificación voluntaria, este estaba orientado a que la notificación la realizaran médicos y dentistas. Sin embargo, en 1997 se cambió, incluyendo la posibilidad de la participación de los farmacéuticos de hospital. Estos cambios fueron el resultado de observar que los farmacéuticos tienen un gran contacto con los pacientes, lo que los coloca en una situación ideal para notificar. Existía la cautela de que si se permitía la notificación a los farmacéuticos los médicos iban a reducir sus tasas de notificación. Sin embargo en estudios piloto realizados en UK, se observó que (1) la notificación de los médicos aumentaba ligeramente al poder notificar los farmacéuticos, y (2) la calidad de las notificaciones de los farmacéuticos era excelente en términos de grado de cumplimentación y de calidad de la información. Solo un mínimo porcentaje de las notificaciones requirió un posterior seguimiento para completarla, en comparación con las de los médicos.

Los farmacéuticos, debido a su papel en la asistencia sanitaria, tienen posibilidades únicas para detectar RAM. Hay algunos medicamentos que en determinados países solo los prescriben farmacéuticos de hospital (tratamientos oncológicos, por ejemplo). Los farmacéuticos comunitarios tienen acceso a la información que es difícil de obtener de otra manera. Debido a la presión asistencial a la que son sometidos los médicos de atención primaria, los pacientes utilizan a los farmacéuticos como fuente de información. Por otro lado, muchos productos que consumen los pacientes son sin receta médica y son tomados sin el conocimiento del médico. Y esto ocurre en medicamentos OTC¹¹⁸ y en productos de herbolario¹¹⁹. Así, en numerosos países se ha visto el importante papel del farmacéutico en la detección, notificación y manejo de las RAM^{99, 120}, pudiendo llegar a suponer un 45% de las notificaciones totales y un 54% de la notificación de reacciones adversas serias¹²¹. Sin embargo, y a pesar de ello, se considera que también en los farmacéuticos existe una elevada infranotificación¹²².

Enfermería

La política sobre el papel de la enfermería en la notificación de RAM varía mucho de un país a otro. Esta variación puede deberse a la ausencia de una evaluación formal de la utilidad que puede tener la notificación proveniente de la enfermería. En el Reino Unido, se realizó un estudio que concluyó que las enfermeras son capaces de reconocer y presentar notificaciones de RAM. Comparando médicos y enfermeras, la proporción de presentación de notificaciones y la calidad de las mismas fue muy similar¹²³.

Papel en vacunaciones

La sospecha de RAM en las vacunas es muy importante porque, a diferencia de muchos medicamentos, están dirigidas a niños sanos. Los padres cada vez se preocupan más por los efectos secundarios de las vacunas. La aplicación efectiva de un programa de vacunación es un equilibrio dinámico entre los beneficios y los riesgos. El seguimiento de las sospechas de RA es valioso, no sólo en la detección de reacciones graves o inesperadas, sino también en la comprensión del perfil de seguridad general de cualquier medicamento. Por lo tanto, un alto nivel de la notificación es muy valioso. En un estudio llevado a cabo en Reino Unido entre 1999 y 2001 sobre las notificaciones de sospechas de RA asociadas con la vacuna conjugada del meningococo C, las enfermeras fueron los profesionales de la salud que proporcionaron la mayor parte de las notificaciones de sospecha de RAM y casi la mitad de todas las notificaciones durante la campaña de vacunación¹²⁴.

¿La notificación voluntaria aún tiene vigencia?

En la era de las grandes bases de datos relacionales, algunos autores se plantean si la notificación voluntaria de RAM aún tiene un papel que jugar en la farmacovigilancia. La tecnología moderna, que permite la conexión de múltiples bases de datos, podría ser utilizada para registrar las recetas de medicamentos seleccionados y, a continuación, seguir a las personas que reciben dichas prescripciones a través de los registros de visitas médicas e ingresos hospitalarios y a través de los registros de cáncer y de defunción.

Las bases de datos se vienen utilizando en farmacovigilancia durante más de una década y en diferentes países para investigar cuestiones de seguridad de medicamentos. Su utilización ha permitido descubrir el aumento de las hospitalizaciones y la muerte relacionadas con hiperpotasemia y el uso de espironolactona¹²⁵.

Hay autores que piensan que, a pesar de todas estas capacidades, la notificación espontánea tiene un papel muy importante para la valoración de los riesgos de los medicamentos. Hay estudios epidemiológicos que muestran que los estudios de postcomercialización pueden no ser capaces de detectar RAM que sí son detectables a través de la notificación voluntaria¹²⁶. Las bases de datos solo funcionan para medicamentos prescritos y las RAM en las que participen medicamentos OTC se pueden perder. Incluso productos OTC con amplia experiencia de uso como la fenilpropanolamina han generado RAM lo suficientemente graves como para ser retirados de mercado¹²⁷. Algunas RAM graves pueden tardar varios años en manifestarse, como el cáncer de células vaginales en hijas de mujeres que consumieron dietilestilbestrol estando embarazadas. Un sistema de notificación espontánea puede ser más eficaz en la recolección de estos problemas distantes en el tiempo.

Además, la notificación de RAM crea una cultura respecto a la seguridad de la práctica médica en general. Y permite una descripción cualitativa de cómo las reacciones afectan a la vida de los pacientes¹²⁸.

NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA POR PARTE DE PACIENTES

En la práctica médica convencional, las opiniones y sentimientos de los pacientes respecto a su enfermedad y su terapia no son registrados¹²⁹. Como consecuencia, existe una grave falta de conocimientos sobre la experiencia individual del paciente, tanto en la enfermedad como con la terapia. Por otra parte, en los últimos años, los pacientes y sus organizaciones han adquirido una considerable capacidad de decidir en las políticas sanitarias. La emancipación de los pacientes y su conocimiento son cada vez más importantes.

Internet ofrece a los pacientes nuevas posibilidades de ser informados de los desarrollos más recientes en farmacoterapia, pero tiene la dificultad de diferenciar entre información fiable y poco fiable.

En los últimos años ha habido un debate continuo sobre la potencial contribución de los consumidores directos a la posible presentación de notificaciones RAM a la farmacovigilancia¹³⁰. Uno de los argumentos es que la presentación de notificaciones por parte de los pacientes podría ayudar a resolver la actual falta de notificación de las RAM. Otras consideraciones han mencionado la posibilidad de que se están detectando más rápidamente RAM que de otro modo podrían escapar a la atención de los profesionales de la salud¹³¹.

Los pacientes necesitan saber acerca de las reacciones adversas

Según algunos autores, los pacientes deben participar en la presentación de notificaciones de RAM, ya que su experiencia es la fuente de la mayoría de las notificaciones. Dado que la seguridad de los fármacos es también una preocupación del paciente, este también podría ser un aliado en la disminución de los riesgos de la terapia con medicamentos. Los pacientes pueden controlar el uso de medicamentos y son esenciales para proporcionar señales para transmitírselas si es necesario a su médico o farmacéutico. De esta manera, los pacientes podrían ser “la última línea de defensa” en el ámbito de la seguridad de los medicamentos¹³². Un ejemplo de la participación de los pacientes se manifiesta también en los casos como benzodiazepinas, antidepresivos y la terapia de reemplazo hormonal.

Los pacientes exigen compartir sus experiencias, no solo con otros pacientes sino también con su profesional de la salud y con las autoridades implicadas. Cada vez más pacientes se están haciendo oír. Esto ocurre sobre todo en organizaciones de pacientes de una determinada enfermedad y también a escala internacional a través de organizaciones tales como Health Action International. El derecho a notificar RAM puede ser considerado como parte del creciente poder del paciente, pero no debe ser visto como algo político o cultural¹³³.

Las RAM podrían tener un impacto en la opinión de los pacientes acerca de los medicamentos. Parece lógico que los pacientes quieran compartir sus experiencias de RAM. Los pacientes prefieren notificar a través de su profesional de la salud, pero es cierto que la mayoría de los médicos y farmacéuticos no notifican. La mitad de los pacientes que informaron al Centro de Farmacovigilancia Holandés en los primeros 6 meses dio como motivo que su profesional de la salud no escuchaba su denuncia, o el paciente no estaba convencido de que el profesional sanitario informase de su RAM¹³³.

Calidad de las notificaciones de los pacientes

En cuanto a la calidad, se debe diferenciar entre la calidad de la notificación y la calidad del juicio clínico. La calidad de la notificación se refiere a la información que figura en la notificación. Para hacer una notificación útil se necesitan algunos elementos mínimos. Estos elementos son: las descripciones de los efectos de la RAM, tiempo de

aparición de esta reacción, el medicamento de que se trate, la medicación concomitante, la duración de la utilización del medicamento, incluidas las fechas de inicio y terminación del tratamiento, y cualquier otra información pertinente. La primera experiencia con las notificaciones de pacientes en los Países Bajos demuestra que el grado de documentación no se diferencia de las notificaciones de los médicos.

Otro aspecto es el relativo a la calidad del juicio clínico. Este tipo de calidad se refiere a la evaluación médica de las RAM. ¿Los pacientes pueden diferenciar entre eventos relacionados con los medicamentos y, por ejemplo, los asociados a las enfermedades? Hay algunas evidencias que indican que sí^{134, 135}. En una situación ideal, con un profesional de la salud con un elevado grado de implicación, este puede informar al paciente acerca de si el evento es o no una RAM, o si está bien establecida y, por tanto, la presentación de notificación por el paciente es innecesaria, y en este caso el médico es el más apropiado para notificar. Las notificaciones realizadas por los profesionales de la salud son generalmente una combinación de una interpretación de la descripción que le ha hecho el paciente de lo que le ocurre y una información objetiva. La cuestión de la calidad de las notificaciones también se plantea en relación con la notificación de farmacéuticos y enfermeras. En ambos casos, la calidad de las notificaciones mostró ser similar a la de médicos^{109, 136}.

Notificación de los pacientes, ¿más ruido que señal?

Un argumento en contra de la presentación de notificaciones por los pacientes es que las RAM de los pacientes podrían aumentar la cantidad de ruido y de esta manera hacer el descubrimiento de nuevas señales más difícil. Experiencias preliminares en los Países Bajos muestran que solo un número limitado de pacientes está dispuesto a rellenar completamente el formulario de notificación según lo solicitado en el sitio web. Hasta la fecha, no hay indicios de que un gran número de pacientes notifiquen RAM, pero aún no se dispone de un número de estudios suficiente. No todos los eventos notificados de los pacientes se traducirán en una notificación de RAM. La lucha contra la infranotificación es solo en parte un argumento válido a favor de que los pacientes puedan notificar: el SRS necesita notificaciones de buena calidad, pero no necesita que se notifiquen todos los posibles eventos conocidos o aquellos avalados con poca documentación.

Experiencias de otros países

En Holanda se ha puesto de manifiesto que existen claras diferencias entre las notificaciones de los pacientes y las de los profesionales de la salud. Se han observado diferencias de interpretación por parte de los pacientes y los profesionales de la salud, sobre todo en lo referente a la gravedad y resultado de la RAM. Sin embargo, las similitudes entre las notificaciones de los pacientes y las de los profesionales de la salud en cuanto a RAM y los medicamentos más frecuentes son sorprendentes. En Holanda después de 3 años de experiencia en que los pacientes pueden presentar notificaciones se concluye que es factible y que contribuye de manera significativa a una farmacovigilancia fiable¹³⁷. En un estudio realizado en Dinamarca comparando las notificaciones de pacientes con las de profesionales sanitarios se ha visto que los pacientes notifican diferentes categorías de RAM para distintos tipos de medicamentos¹³⁸.

En general, hay pocos estudios que evalúen la notificación de sospechas de RAM por los pacientes. Sin embargo, ahora hay una experiencia de varios países en los que los pacientes pueden notificar y en los que los pacientes han identificado posibles nuevas RAM. Ninguno de los países con sistemas de notificación de pacientes ha informado de que la calidad de las notificaciones de los pacientes suponga un problema. La notificación de los pacientes parece contribuir a paliar la infranotificación existente. Las preocupaciones sobre baja calidad y sobre el gran número de notificaciones irrelevantes parecen ser infundadas. Por lo tanto, la introducción de la presentación de notificaciones de pacientes debe ahora ser considerada por otros países, junto con un sólido proceso de evaluación¹³⁹.

MINERÍA DE DATOS EN NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA

En el pasado, la detección de señal se basaba en el análisis caso por caso de las notificaciones. En los últimos años, sin embargo, las técnicas de minería de datos se han convertido en un método más eficiente. El término 'minería de datos' se refiere al principio de análisis de datos desde diferentes perspectivas y extracción de la información pertinente. Se utilizan algoritmos para determinar los patrones ocultos de las asociaciones o acontecimientos inesperados en grandes bases de datos. Aunque la metodología de los distintos métodos aplicados en la minería difieren de la farmacovigilancia, todos comparten la característica de analizar hasta qué punto el número de casos observados a través de las notificaciones difiere del número de casos esperados¹⁴⁰.

Actualmente hay varios métodos de minería de datos. El cálculo proporcional ratios (PPR) compara la proporción de RAM notificadas de un medicamento con la proporción de RAM en los demás medicamentos. El cálculo es similar al del riesgo relativo. Utilizando la misma información, también es posible calcular una “odds-ratio de presentación de notificaciones”.

El método “Bayesian confidence propagation neural network” BCPNN posiblemente sea el más utilizado para poner de relieve las dependencias en un conjunto de datos. Este enfoque bayesiano utiliza estadísticas aplicadas en una arquitectura de red neuronal para analizar todas las combinaciones de las RAM notificadas. Mediante estos métodos se ponen de relieve relaciones inesperadas y cuantitativamente fuertes en la notificación de sospechas de efectos adversos. La OMS utiliza este método¹⁴¹. Los métodos de minería de datos actualmente no pueden distinguir entre las asociaciones que ya se conocen y las nuevas asociaciones. Además, la información clínica descrita en el caso de las notificaciones no se tiene en cuenta; por tanto sigue siendo necesario una revisión por un experto de estos acontecimientos.

MONITORIZACIÓN INTENSIVA

A finales de los años 70 y principios de los 80 se desarrolló una nueva forma de vigilancia activa en Nueva Zelanda (The Intensive Medicines Monitoring Programme), el Reino Unido (Prescription Event Monitoring) y Japon (J-PEM)¹⁴². En estos sistemas de vigilancia se utilizan los datos de prescripción para identificar a los usuarios de un determinado fármaco. El prescriptor de estos medicamentos debe registrar cualquier evento que le ocurra al paciente durante su seguimiento. Estos datos se recogen para analizar las nuevas alertas^{143, 144}.

Se basa en un seguimiento intensivo, no intervencionista, observacional de cohortes, que lo distingue de la notificación espontánea, porque solo se seleccionan determinados medicamentos durante un cierto período de tiempo. Por su carácter no intervencionista, proporciona un seguimiento intensivo en el mundo real. Ni la participación ni los criterios de inclusión y de exclusión condicionan la recogida de datos, por lo que tienen una validez externa superior a los ensayos clínicos. Otra fortaleza de la metodología es que no se basa en sospechas de los médicos y, por tanto, son capaces de identificar eventos que no eran necesariamente sospechosos. Este tipo de programas de seguimiento también permitirá calcular la incidencia de los eventos adversos, lo que permite la cuantificación del riesgo de determinadas RAM.

El programa de monitorización intensiva, sin embargo, también presenta limitaciones: (1) la proporción de efectos negativos que no registran los médicos es desconocida; (2) los estudios dan como resultado tasas de eventos notificadas en vez de verdaderas tasas de RAM; (3) en este tipo de estudios de seguimiento intensivo no hay grupo de control estándar, y por tanto no se conoce la verdadera incidencia basal de los eventos objeto de interés.

El programa de monitorización intensiva implantado en el Reino Unido se ha dirigido a la monitorización de la seguridad de los medicamentos, sobre todo a la de aquellos de reciente comercialización. Está dirigido por la Drug Safety Research Unit (DSRU) de la Universidad de Southampton, y se basa en el Sistema Inglés de Salud. En este sistema, todas las recetas con cargo al Servicio Nacional de Salud se envían al llamado PPA (Prescription Pricing Authority), el cual envía a la DSRU una copia de cada una de las 10.000 primeras prescripciones de cada uno de aquellos fármacos recientemente introducidos en el mercado. Los investigadores de esta envían un formulario (The Green Form) al médico prescriptor solicitándole toda la información sobre cualquier acontecimiento que pudiera haber observado en el paciente durante o después de la instauración del tratamiento. El acontecimiento se define como: diagnóstico nuevo, remisión a un especialista, ingreso hospitalario, empeoramiento o mejoría inesperada de una enfermedad concomitante, cualquier reacción al fármaco o queja del paciente. De hecho, y para aclararlo, en cada Green Form se incluye el siguiente ejemplo:

“Una pierna rota es un acontecimiento. Si se asocian más fracturas con ese fármaco pueden ser debidas a hipotensión, a efectos sobre el SNC o a alteraciones del metabolismo óseo”. Este sistema presenta la gran ventaja de que el prescriptor no tiene que sospechar la relación entre fármaco y RAM. Sólo tiene que notificar los acontecimientos. En el supuesto de que exista un elevado número de acontecimientos asociados a una misma prescripción, se generará la sospecha.

Aunque la metodología de seguimiento intensivo fue desarrollada hace más de 20 años, este método ha despertado un renovado interés en los últimos años. En la Unión Europea, la Comisión que elaboró el documento *Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU pharmacovigilance* menciona el seguimiento intensivo como una herramienta que puede mejorar el sistema de farmacovigilancia¹⁴⁵.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONALES

Los ensayos controlados aleatorios se consideran como el estándar de oro para la comparación de los tratamientos. En consecuencia, las recomendaciones de tratamiento dependen principalmente de los resultados de este tipo de diseños. Sin embargo, las evidencias obtenidas a través de los estudios observacionales no aleatorizados son muy relevantes, ya que en algunos casos la asignación al azar a veces no es aceptable para los pacientes -por ejemplo, cuando los tratamientos difieren cualitativamente, como en el tratamiento quirúrgico versus tratamiento médico-. Además, los estudios experimentales se realizan en condiciones muy controladas, que a menudo no son extrapolables a la práctica clínica. Por ello, muchas veces los estudios observacionales pueden ser la única fuente disponible de evidencia en condiciones reales.

Los estudios epidemiológicos observacionales se dividen en dos grandes categorías: estudios de cohorte, en el que los grupos están definidos en función de la exposición (los usuarios de un medicamento en cuestión vs no usuarios) y se siguen en el tiempo para comparar la incidencia de los eventos adversos. Los estudios de casos y controles, en que los grupos definidos en función del efecto (presencia –caso- o ausencia –control- del evento), y se valora la exposición previa. En general, los estudios de cohortes son más adecuados para el estudio de exposiciones raras y efectos frecuentes, y el de casos y controles para la evaluación de efectos de baja incidencia y exposiciones frecuentes. No son estudios experimentales, por lo que pueden estar sujetos a los posibles sesgos, como fuentes no identificadas y controlables de confusión. Aunque el sesgo debe tenerse en cuenta siempre, los estudios observacionales bien diseñados producen resultados válidos y son la única opción práctica en muchos casos en los que se necesita realizar situaciones de postcomercialización, y tienen la gran ventaja de reflejar los efectos de los medicamentos en condiciones del ‘mundo real’.

La comprensión de las diferentes medidas de efecto calculadas en la investigación epidemiológica es fundamental para la evaluación de la importancia de una RAM. (1) El riesgo relativo o razón de odds (una estimación que en general se aproxima al riesgo relativo) se refiere a la relación de la incidencia de los resultados entre los expuestos con respecto a los no expuestos. El riesgo relativo es probablemente la medida de efecto más utilizada, ya que proporciona una medida de la fuerza de asociación en términos relativos, pero puede ser engañosa

en el contexto de los resultados poco frecuentes. El exceso de riesgo absoluto (a veces llamado diferencia de riesgo o riesgo atribuible) es la proporción de la ocurrencia del evento entre los individuos expuestos que se puede atribuir la exposición. El riesgo absoluto (o atribuible) es una mejor medida del impacto y una medida más informativa para un médico a la hora de decidir acerca del riesgo de prescripción de un medicamento en particular. Además de su relevancia para el paciente, el riesgo absoluto permite la evaluación de la importancia de una reacción adversa en la salud pública.

Sin embargo desde le punto de vista metodológico, los estudios epidemiológicos aplicados a farmacoepidemiología presenta peculiaridades especiales. Uno de ellos es la posible confusión por indicación, esto es, cuando la indicación es un factor de riesgo de la enfermedad. En estos casos es necesario que el grupo control esté formado por pacientes que posean la misma indicación. Otro problema relacionado con el anterior deriva de un sesgo de selección y que los grupos expuestos y no expuestos sean diferentes por variables relevantes. Se ha propuesto la aplicación de *propensity scores* (que se define como la probabilidad de que un sujeto esté expuesto a uno u otro de los tratamientos del estudio a partir de las covariables -variables basales-recogidas en el estudio¹⁴⁶) para evitar este sesgo. Pero estudios recientes muestran que un ajuste por variables basales (covariables) puede ser tan eficiente como el ajuste por el *propensity score*^{147, 148}.

Una muestra de la complejidad de la aplicación de los estudios observacionales a los estudios de farmacovigilancia postcomercialización son los resultados contradictorios entre estudios observacionales y ensayos clínicos en la terapia de reemplazo hormonal (THS) respecto al riesgo de enfermedades coronarias. Parte de la explicación radica probablemente en lo que podría llamarse “el consumidor sano de THS”. También se ha sugerido que podría afectar que las mujeres que toman THS lo han hecho durante algún tiempo antes de que el estudio de seguimiento empezase. Esta práctica puede provocar dos tipos de sesgos que pueden haber contribuido a la discrepancia entre los estudios observacionales y aleatorizados. En primer lugar, prevalecen las usuarias que son “sobrevivientes” del período inicial del tratamiento farmacológico, que puede introducir sesgos importantes en caso de que el riesgo varía con el tiempo. En segundo lugar, determinadas covariables de las participantes se ven afectadas por el consumo del medicamento. Se ha propuesto un nuevo diseño, el de nuevo usuario que elimina estos sesgos, limitando el análisis a las personas en observación en el comienzo del curso actual de tratamiento¹⁴⁹.

ESTUDIOS CON BASES DE DATOS DE PRESCRIPCIÓN

Con el fin de poner a prueba una hipótesis se pueden diseñar estudios de casos y controles y de cohortes 'ad hoc'. Sin embargo, la utilización de estos estudios con el fin de poner a prueba una hipótesis generada por una alerta presenta varias limitaciones: (1) el limitado poder estadístico y (2) que la necesidad de recoger los datos 'ad hoc' implica que los resultados definitivos de análisis pueden tardar años.

Es posible una alternativa más eficiente: realizar estudios de cohortes retrospectivos de casos y controles con los datos que se hayan recogido de manera rutinaria y fiable en las consultas y que incluyan, para cada sujeto, datos de prescripción y de sus eventos. La base de datos más conocida es *General Practice Research Database (GPRD)*. Existen otras bases de datos y sistemas de registro disponibles con fines de investigación en Europa y en América del Norte¹⁵⁰.

La GPRD (la Base de datos de Práctica General de Investigación) abarca prácticamente a todos los pacientes de atención primaria del Reino Unido. Los datos están recogidos por el médico general y los datos obtenidos a través de esta fuente proporcionan un panorama casi completo de un paciente, sus enfermedades y su tratamiento. En un año, los médicos que participan en la GPRD recogen datos de alrededor de 3 millones de pacientes (alrededor del 5% de la población del Reino Unido). Estos pacientes son ampliamente representativos de la población general del Reino Unido en términos de edad, sexo y distribución geográfica. Los datos recogidos incluyen datos demográficos (edad y sexo), los diagnósticos médicos que forman parte de la atención habitual o derivados de las hospitalizaciones, consultas o atención de emergencia, la fecha y lugar del evento. También hay la opción de añadir texto libre, la remisión a los hospitales y especialistas, todas las recetas (incluyendo la fecha de prescripción), la formulación, la cantidad y las instrucciones de dosificación, la indicación de tratamiento para todas las nuevas recetas y los acontecimientos que condujeron a la retirada de un medicamento o un tratamiento. También se recogen datos sobre vacunaciones e información diversa como el tabaquismo, altura, peso, vacunas, embarazo, nacimiento, muerte, fecha de entrada en la práctica, dejando la fecha en la práctica y resultados de laboratorio. Una reciente revisión de los protocolos utilizando datos de GPRD mostraron que la base de datos se utiliza para la farmacoepidemiología (56%), para estudios de factores de riesgo de enfermedades (30%) y, en menor medida, para estudios de utilización de medicamentos, farmacoconomía y los peligros ambientales. Se han producido más de 250 publicaciones en revistas utilizando el GPRD^{151, 152}.

METANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

El metanálisis es una estrategia sistemática de revisión que utiliza procedimientos estadísticos para combinar los resultados cuantitativos de los diferentes estudios con el fin de evaluarlos de forma conjunta para, cuando sea posible (no existe heterogeneidad, sesgo de publicación), obtener un efecto global. Resulta especialmente útil cuando (1) los tamaños muestrales individuales son demasiado pequeños; (2) el número de eventos es muy bajo para detectar un efecto con suficiente precisión estadística; (3) identificar subgrupos de pacientes con posibilidad de responder de manera diferente al promedio; (4) cuando los resultados de varios estudios son contradictorios en cuanto a la dirección o magnitud del estudio, o (5) cuando una investigación a gran escala exige demasiado tiempo o dinero. Como todo método epidemiológico, el metanálisis tiene limitaciones. Las dos principales son el sesgo de publicación y la heterogeneidad (cuando la variabilidad entre resultados de estudios no se puede explicar sólo por el azar).

Un ejemplo muy ilustrativo del metanálisis es la reciente publicación del NEJM de un artículo sobre los riesgos cardiovasculares de la rosiglitazona. La aprobación original de la rosiglitazona se basa en la capacidad del fármaco para reducir la glucosa en sangre y niveles de hemoglobina glicosilada. Los estudios iniciales no tenían el poder estadístico adecuado para determinar los efectos de este agente en las complicaciones microvasculares o macrovasculares de la diabetes, incluida la morbilidad y mortalidad cardiovascular, ya que la incidencia de estos eventos es baja. Aun el ensayo con mayor tamaño de la muestra (el DREAM con más de 5.000 pacientes) no tuvo potencia estadística suficiente para detectarlos. El metanálisis de 42 ensayos permitió detectar que la rosiglitazona incrementaba en un 43% (IC95%: 3% al 98%; $P = 0.03$) el riesgo de infarto, y en un 64% (IC95%, 0.98% a 174%; $P = 0.06$) la mortalidad por causas cardiovasculares¹⁵³.

7. NUEVAS TENDENCIAS

AGENCIAS REGULADORAS Y REGISTRO

Europa

En 2005, los jefes de agencias de medicamentos de Europa redactaron un documento denominado *Aplicación del Plan de acción para seguir avanzando en la Estrategia Europea de Gestión de Riesgos*¹⁵⁴. En julio de 2007, la EMEA publicó un documento en el que se discutieron los logros alcanzados hasta la fecha¹⁵⁵. Estos logros incluyen la aplicación de instrumentos jurídicos para el control de la seguridad de los medicamentos y de las medidas reglamentarias. Se hizo especial hincapié en:

1. Aplicación sistemática de planes de gestión del riesgo.
2. Fortalecimiento del sistema de notificación espontánea mediante la mejora de la base de datos EudraVigilance.
3. Lanzamiento de la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP) para fortalecer la vigilancia de los medicamentos.
4. La realización de estudios multicéntricos de seguridad de medicamentos, tras la autorización del medicamento.
5. El fortalecimiento de la organización y el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia de la UE.

En el curso de los siguientes 2 años, dos áreas principales serán cubiertas por la Estrategia Europea de gestión de Riesgos: (1) la mejora del funcionamiento del sistema de farmacovigilancia de la UE y (2) el fortalecimiento científico en el que se basa la supervisión de la seguridad de los medicamentos para uso humano¹⁵⁶.

En diciembre de 2007, tras una consulta pública salió a la luz en nombre de la Comisión Europea el documento *Estrategia para una mejor protección de la salud pública mediante el fortalecimiento y la racionalización de la farmacovigilancia de la UE*. Este documento contiene las principales propuestas legislativas dentro de la Unión Europea. Áreas donde se necesitan cambios legislativos incluyen: (a) toma de decisiones sobre cuestiones de seguridad más rápidas y robustas, (b) la aclaración de las funciones y responsabilidades para la industria y los reguladores,

(c) el fortalecimiento del papel de la planificación de la gestión de riesgos, (d) la mejora de la calidad de los estudios no experimentales en seguridad, (e) simplificación de la presentación de notificación de RAM, incluyendo la introducción de la presentación de notificaciones del paciente, (f) el fortalecimiento de la seguridad de los medicamentos, aumentando la transparencia y la comunicación, incluidas advertencias claras sobre la seguridad del producto en el prospecto para mejorar la seguridad en la utilización de los medicamentos¹⁴⁵.

Estados Unidos

En los EEUU, la FDA está pasando un momento difícil desde la retirada de rofecoxib. Ello ha generado una creciente preocupación pública sobre los riesgos que plantean para la salud los fármacos aprobados en EEUU. La FDA anunció una serie de medidas para hacer frente a la seguridad de los medicamentos, como pedir al Institute of Medicine (OIM) -una organización independiente, no gubernamental, sin fines de lucro- que crease un comité para evaluar el sistema de seguridad de medicamentos en los EEUU y formular recomendaciones para mejorar la evaluación de riesgos, la vigilancia y la seguridad en el uso de medicamentos.

En su informe *El futuro de la seguridad de drogas: Promoción y protección de la salud de la población*, la comisión examinó el sistema de seguridad de los medicamentos como la suma de todas las actividades llevadas a cabo por la FDA y otras partes interesadas para supervisar, evaluar, mejorar y garantizar la seguridad de los medicamentos.

Aunque gran parte de la labor del Comité se centró en torno a la revisión de los medicamentos, la seguridad de la vigilancia y las actividades conexas del Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER), también examinó algunos de los principales aspectos de las funciones y las posibles contribuciones de la industria farmacéutica, la empresa, la investigación académica, el Congreso, el sistema de atención de salud, los pacientes y el público.

Durante su investigación, la comisión encontró que: (1) hay una percepción de la crisis que ha comprometido la credibilidad de la FDA y de la industria farmacéutica; (2) la mayoría de las partes interesadas -la agencia, la industria, las organizaciones de consumidores, el Congreso, las asociaciones profesionales, entidades de atención de salud- parecen

estar de acuerdo en la necesidad de ciertas mejoras en el sistema; (3) el sistema de seguridad de los medicamentos se ve afectado por los siguientes factores: graves limitaciones de recursos que debilitan la calidad y cantidad de la ciencia que se ejerce sobre la seguridad de los medicamentos, una cultura organizacional en CDER poco clara que no es óptima funcionalmente, y en particular la insuficiente autoridad reguladora; (4) la FDA y la industria farmacéutica no muestran transparencia al público en la comunicación de la seguridad¹⁵⁷.

La comisión propone varias medidas. La primera es aumentar los recursos económicos para actividades de seguridad de los medicamentos. Ante la percepción de la agencia de ser demasiado dependiente de la financiación del sector, algunos observadores proponen la eliminación de las cuotas de la IF. La segunda categoría de las propuestas de reforma es una nueva y mayor autoridad de la FDA, de manera que el organismo disponga de herramientas de regulación para ayudar a garantizar la seguridad de los medicamentos.

Esta autoridad se ejerce a través de una evaluación de riesgos y de una estrategia de mitigación de los mismos, con inclusión de medidas tales como la prescripción con restricciones, los límites de comercialización directa al consumidor y normas para los estudios postcomercialización. La FDA podría imponer sanciones económicas en caso de incumplimiento. Un tercer aspecto de la reforma es la mejora de la vigilancia postcomercialización, mediante la aplicación de una vigilancia activa sistemática y rutinaria que permita identificar los problemas potenciales de seguridad. Por último, también son necesarios cambios en la FDA en las prácticas de gestión y supervisión de seguridad¹⁵⁸.

En mayo de 2007, el Senado de los EEUU aprobó su versión de la reforma de la FDA. El Senado propone aumentar la cuota que paga la industria farmacéutica directamente a la FDA en cerca de 400 millones de dólares. Además, esta reforma daría más autoridad a la FDA para ordenar a las compañías llevar a cabo estudios de seguridad de los medicamentos que se comercializan, y al pago de una multa a aquellos que no cumplan con sus compromisos postcomercialización. Sin embargo cuando se trata de cambiar la estructura de la FDA, la propuesta de crear una oficina independiente para la vigilancia de la seguridad de los medicamentos fue rechazada por un voto^{159, 160, 161}.

España

En España el 1 noviembre 2007 se publica en el BOE el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Este real decreto obedece a armonizar la legislación española con las novedades introducidas en el título IX Farmacovigilancia de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo. Entre estas novedades que introduce la nueva normativa europea y que hace propias este real decreto, destaca:

Primero, la introducción del concepto de gestión de riesgos, entendiendo por tal la planificación de las actividades de farmacovigilancia con la intención de anticiparse a los problemas de seguridad de los medicamentos, así como la introducción de medidas que minimicen los riesgos conocidos de los medicamentos y que permitan su comunicación efectiva, con especial mención a la farmacoepidemiología y, en particular, a los estudios postautorización que deben contribuir a identificar y caracterizar los riesgos de los medicamentos y evaluar la efectividad de esas medidas de minimización de riesgos. En este sentido los laboratorios deberán crear planes de gestión de riesgos para determinados medicamentos. Este es un nuevo enfoque de la farmacovigilancia que ha pasado de una orientación más bien pasiva a una farmacovigilancia proactiva.

Segundo, para garantizar la independencia de los estudios de farmacovigilancia se impone el control permanente de las autoridades sobre la gestión de los fondos destinados a los estudios farmacoepidemiológicos, para que, con la independencia necesaria, se realicen desde el sector público aquellos que sean de particular interés para proteger la salud pública. Se regulan de forma especial los estudios postautorización a fin de que la evaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento autorizado sea continua. Para ello se crea un comité de Coordinación de estudios postautorización con la participación de todas las comunidades autónomas y de la Agencia Española del Medicamento, donde se establecerán acuerdos sobre directrices de los procedimientos comunes que cada comunidad ejercerá en su ámbito competencial.

Tercero, se establece el requisito de la notificación electrónica de reacciones adversas entre los diferentes agentes (industria farmacéutica, agencias nacionales y Agencia Europea de Medicamentos), a fin de hacer

posible la creación y mantenimiento de una base de datos europea de sospechas de reacciones adversas, que gestionará la Agencia Europea de Medicamentos, garantizando su accesibilidad a los estados miembros.

Cuarto, para facilitar el conocimiento a los profesionales sanitarios de los principios activos de reciente comercialización (menos de cinco años), se deberá introducir en los materiales promocionales de la industria un pictograma en forma de triángulo amarillo. El objetivo es alertar de que se trata de un medicamento nuevo y que el conocimiento de su seguridad es limitado.

Quinto, los errores en la medicación también son notificables. La definición de RAM se amplía al incluir las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso o uso incorrecto de los medicamentos, las causadas por su uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores en la medicación (fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasione o pueda ocasionar un daño al enfermo, con excepción de aquellos derivados de fallo terapéutico por omisión de un tratamiento).

TRANSPARENCIA

La farmacovigilancia y los métodos que usa deben adaptarse a las demandas de la sociedad. En los últimos años, tres publicaciones han sido de suma importancia para proporcionar orientación sobre el futuro de la farmacovigilancia. El primero es la Declaración sobre Erice sobre la transparencia en seguridad de medicamentos, que se publicó en 1997¹⁶². En esta declaración, los expertos de farmacovigilancia en todo el mundo, en representación de los diferentes sectores, destacan el papel de la comunicación en la seguridad de los medicamentos con las siguientes declaraciones: (1) la información sobre seguridad de medicamentos debe estar al servicio de la salud del público; (2) la educación en el uso adecuado de los medicamentos, incluida la interpretación de la información sobre seguridad, es esencial para el público en general, así como para proveedores de servicios de salud; (3) deben estar disponibles todas las evidencias necesarias para evaluar y comprender los riesgos y los beneficios; (4) cada país necesita un sistema de expertos independientes para garantizar que la información de seguridad sobre todos los fármacos disponibles está adecuadamente recogida, con evaluación imparcial y accesible a todos; (5) innovación en la seguridad de los medicamentos para garantizar que los nuevos

problemas en la seguridad de medicamentos sean rápidamente reconocidos y abordados de manera eficaz, y que la información y soluciones se comuniquen eficazmente. Se cree que estos principios ayudarán a evaluar los riesgos y beneficios y actuar de forma abierta y con un espíritu general que promueva la confianza.

Esta declaración fue seguida en 2007 por el Manifiesto de Erice para la reforma global de la seguridad de los medicamentos en la atención de los pacientes¹⁶³. El Manifiesto de Erice especifica los retos que deben abordarse para garantizar la continuación del desarrollo de la farmacovigilancia: (1) la participación activa de los pacientes y los ciudadanos en el núcleo del debate sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos y en las decisiones sobre su propio tratamiento y de la salud; (2) el desarrollo de nuevas formas de recopilar, analizar y comunicar información acerca de la seguridad y eficacia de los medicamentos, un debate abierto acerca de ello y las decisiones que se derivan; (3) el aprendizaje desde otras disciplinas para mejorar los métodos de farmacovigilancia, junto con la opinión de expertos y la colaboración oficial y pública; (4) la creación de un sistema de coordinación a nivel mundial de apoyo en temas de farmacovigilancia entre autoridades sanitarias, científicos, médicos, pacientes y público en general.

El tercer artículo que ha tenido un profundo impacto sobre la nueva orientación de cómo la farmacovigilancia debe trabajar en el futuro es el publicado en 2002 por Waller y Evans en el que dan su opinión sobre la conducta futura de la farmacovigilancia¹⁶⁴: (1) la farmacovigilancia debe estar menos centrada en encontrar el daño y más en la ampliación de conocimientos de seguridad; (2) debe haber un claro punto de partida de lo que ya se conoce en el momento de aprobar un medicamento y los conocimientos que es necesario ampliar de seguridad post-autorización; (3) las decisiones complejas sobre relaciones beneficio-riesgo pueden ser mejoradas aplicando análisis formales de tomas de decisión; (4) es necesario un nuevo enfoque para el suministro de información sobre seguridad que permita una mayor flexibilidad en la presentación de mensajes clave basados en múltiples niveles de información, y con acceso determinado por las necesidades de los usuarios; (5) hay una necesidad de poner en marcha medidas que indiquen el éxito o el fracaso del proceso. Estas deben incluir criterios de valoración objetivos que indiquen los efectos sobre la mortalidad y morbilidad. Aproximaciones tales como el impacto en prescripción de medicamentos, están disponibles con más facilidad y también son

valiosas; (6) se deben desarrollar auditorías sistemáticas de los procesos de farmacovigilancia y de sus resultados, aplicando normas consensuadas (“buenas prácticas de farmacovigilancia”); (7) la farmacovigilancia debe operar en una cultura del desarrollo científico. Esto requiere el justo equilibrio de las aportaciones de diversas disciplinas, una fuerte base académica, la mayor disponibilidad de formación básica y los recursos que se dedican a la estrategia científica¹⁶⁴.

APROBACIÓN CONDICIONADA

Tanto el informe de la FDA y el informe de la Unión Europea coinciden en una cosa: los titulares de las autorizaciones de comercialización deben mejorar el cumplimiento de la realización de estudios post-comercialización adicionales. Una posible solución a este problema sería una aprobación condicional del fármaco por un tiempo limitado, lo cual ejercería una presión sobre los fabricantes para llevar a cabo los informes adicionales de los estudios de seguridad

Dentro de la Unión Europea, la EMEA ha introducido la autorización condicional de comercialización. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ofrece una autorización condicional de comercialización de los medicamentos de gran necesidad. Los ejemplos incluyen los productos para enfermedades graves o que amenazan la vida, los medicamentos que deben utilizarse en situaciones de emergencia y los productos designados como medicamentos huérfanos. Una autorización condicional de comercialización se concede en ausencia de datos clínicos completos referentes a la seguridad y la eficacia del medicamento.

Sin embargo, hay una serie de criterios que deben cumplirse, incluyendo: (1) una relación beneficio-riesgo positiva del producto; (2) probabilidades de que el solicitante estará en condiciones de suministrar la totalidad de los datos clínicos; (3) que se cumplan las necesidades médicas no satisfechas; (4) el beneficio de la disponibilidad inmediata del medicamento para la salud pública es superior al riesgo inherente a la ausencia de datos adicionales.

Las autorizaciones condicionales de comercialización son válidas por un año, renovable. El titular tiene la obligación de completar los estudios en curso y llevar a cabo nuevos estudios con el objetivo de confirmar que la relación beneficio-riesgo es positiva. Además, podrán imponerse obligaciones específicas en relación con la recogida de datos de farmacovigilancia.

La autorización no está destinada a permanecer condicional indefinidamente. Más bien, una vez que se ofrecen los datos que faltan debe ser posible sustituirlo por una autorización oficial de comercialización. La concesión de una autorización de comercialización condicional permitirá que los medicamentos lleguen antes a los pacientes con necesidades médicas no satisfechas. De otro modo, esto no sería posible. Además, se asegurará que los datos adicionales generados sobre un producto sirvan para su evaluación definitiva.

PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS

Otro paso en un planteamiento más dinámico de vigilancia post-comercialización es la introducción de planes de gestión de riesgos (PGR)¹⁶⁵. Se están creando con el fin de identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos, incluida la evaluación de su eficacia. Puede ser necesario presentar un PGR en cualquier momento en un ciclo de vida del producto, por ejemplo durante la pre-autorización y las fases posteriores a la autorización. Es necesario un PGR para todas las nuevas sustancias activas, los cambios significativos en los productos establecidos (por ejemplo, nueva forma o vía de administración), cuando los medicamentos se destinan a nuevas poblaciones, nuevas indicaciones, o cuando se identifica un peligro inesperado.

El plan de Gestión del Riesgo de la UE se compone de dos partes: la primera contiene especificación de seguridad y un plan de farmacovigilancia; y la segunda parte contiene una evaluación de la necesidad de actividades de minimización de riesgos y, en caso necesario, un plan de minimización de riesgos. La especificación de seguridad contiene un resumen de lo que se conoce y lo que no se sabe acerca de la seguridad del producto. Esta especificación abarca la importancia del riesgo identificado y toda la información y las cuestiones pendientes de seguridad que merecen una investigación más a fondo a fin de mejorar la comprensión de beneficio-riesgo durante el período posterior a la autorización. Sólo se requiere un plan de minimización de riesgos en las circunstancias en las que el nivel de información -por medio del resumen de las características del producto de un medicamento- se considera insuficiente. Cuando un plan de minimización de riesgos se considera necesario, se incluyen actividades de rutina y actividades adicionales. Algunos asuntos de seguridad pueden tener más de una actividad de minimización del riesgo, cada uno de los cuales deben ser evaluados para la eficacia.

Ya se han establecido muchos PMR. Sin embargo, hasta la fecha la EMEA no ha publicado informes. La información al público acerca de PGR también ha sido escasa. Los PGR sí tienen que tener un lugar importante en la farmacovigilancia, es necesario que se haga público y fácilmente accesible a los científicos, los profesionales y pacientes.

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Otro acontecimiento importante es el reconocimiento del paciente como un actor importante en la farmacovigilancia. Los pacientes son los usuarios de medicamentos y el objetivo final de las actividades de farmacovigilancia es el uso de los medicamentos de una forma segura. En un número creciente de países (Australia, Canadá, Dinamarca, Holanda Suecia y EEUU)¹³⁹ los pacientes podrán comunicar RAM al sistema de notificación espontánea. La Comisión Europea reconoce el papel del paciente en la presentación de notificación espontánea¹⁴⁵. Pacientes y organizaciones de pacientes están cada vez más implicados en la farmacovigilancia, especialmente cuando se trata de la comunicación de riesgos¹⁶².

Después de la introducción de la presentación de informes de pacientes en el sistema de notificación espontánea en 2004¹⁶⁶ del Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos, la notificación de pacientes dio un paso más y presentó en 2006 un intenso programa de vigilancia utilizando los pacientes como fuente de información. Este programa de vigilancia intensiva sigue la metodología de seguimiento de la prescripción: los pacientes son identificados sobre la base de las prescripciones en sus farmacias cuando vienen y recogen por primera vez el fármaco en estudio. Los pacientes pueden inscribirse en la página web y durante un cierto período de tiempo reciben los cuestionarios preguntando acerca de los eventos adversos. El sistema está totalmente basado en la web y, por consiguiente, los cuestionarios pueden ser enviados por correo electrónico a los pacientes que participan en diferentes puntos, lo que permite la recopilación de datos longitudinales. El alto nivel de automatización también permite una rápida recogida y análisis de datos.

PAPEL DE LA INDUSTRIA

Después de los problemas de seguridad con muchos medicamentos en la última década –asociados a ocultación de datos, manipulación de resultados, etc- la imagen de la IF ha quedado seriamente dañada. La

percepción de que a la IF solo le interesan los beneficios económicos a corto plazo y no las RAM en pacientes ha dañado su negocio y su posible papel dentro del sistema sanitario: ahora los pacientes, los médicos, los farmacéuticos, las revistas científicas, las agencias reguladoras y hasta los representantes políticos no confían en sus actuaciones, en sus datos y en sus resultados. Ello puede tener repercusiones en la salud pública, ya que pueden existir pacientes y médicos que no confíen en la eficacia mostrada de determinados medicamentos y que no se prescriban o se realice el cumplimiento adecuado, cuando realmente sí son eficaces¹⁶⁷.

Es el momento de que la IF sea consciente de ello. En EEUU se han propuesto varias medidas que podrían facilitar a la IF su nuevo papel en la farmacovigilancia: (1) promover una actitud crítica respecto a la seguridad de los productos y promover una cultura de seguridad dentro de la empresa; (2) mantener separadas las funciones de seguridad y de comercialización, con la supervisión de un alto médico ejecutivo; (3) participar en la investigación epidemiológica de estudios de postcomercialización, en la evaluación del riesgo y en la comunicación de riesgos, y la formación y mantenimiento de un consejo de seguridad interno, interdisciplinario y de alto nivel¹⁶⁷.

PUBLICACIÓN

La investigación a través de ensayos clínicos se debe a la participación altruista de voluntarios, que confían en que su participación contribuirá a la mejora de la salud de los demás y en que los investigadores reduzcan al mínimo el riesgo de participar. A cambio los investigadores tienen la obligación de llevar a cabo investigaciones de manera ética e informar adecuadamente al paciente. La honestidad del investigador comienza con la presentación de resultados de todos los estudios clínicos, incluso los que no sean favorables al patrocinador del producto¹⁶⁸.

Lamentablemente, la presentación selectiva de resultados de los ensayos ocurre y distorsiona el conjunto de pruebas disponibles para la toma de decisiones clínicas. Por ello el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) propuso en 2004 un registro global de ensayos como solución al problema de la publicación selectiva y anunció que las 11 revistas pertenecientes a ICMJE adoptarían una política de registro de ensayos para promover este objetivo¹⁶⁸.

Por otro lado, para evitar esto la FDA estableció una norma según la cual se requiere no solo el registro de todos los EC de la fase 2 a

la fase 4 de nuevos medicamentos, sino también la presentación de resultados de un ensayo a disposición del público. El objetivo es reducir la publicación selectiva de todos los ensayos o de sus resultados¹⁶⁹.

Incluso en artículos publicados, la publicación selectiva de resultados puede estar presente y puede ser difícil de detectar. Normalmente, los revisores y editores de revistas se basan en las descripciones de estudio de métodos tales como la asignación al azar o el enmascaramiento para evaluar la calidad de los estudios. En un esfuerzo para mejorar la presentación de informes, la revista *JAMA* ha aplicado una política que exige que un estadístico académico realice el análisis para todos los ensayos. Otro enfoque implica la comparación directa entre los protocolos de diseño y el estudio final publicado. Incluso estos métodos pueden no detectar las irregularidades en la representación de los datos de los ensayos clínicos¹⁶⁹.

FARMACOGENÉTICA

El estudio de la variabilidad interindividual en la respuesta a medicamentos (la denominada respuesta idiosincrásica) es uno de los mayores desafíos de la farmacogenética y de la farmacoepidemiología¹⁷⁰. La edad, las disfunciones hepáticas o renales, el consumo de alcohol y de tabaco son algunos de los factores que pueden explicar las diferencias de respuestas entre individuos. Pero también las diferentes formas de presentación (polimorfismos) en genes responsables de la codificación de enzimas metabolizadoras y de receptores de fármacos pueden jugar un importante papel en este proceso¹⁷¹.

En una revisión de *JAMA* se evalúa el papel potencial de la farmacogenética en la reducción de las reacciones adversas a medicamentos¹⁷². Los autores concluyen que la farmacoterapia basada en marcadores genéticos puede dar como resultado una importante reducción de las RAM y de sus consecuencias clínicas, sociales y económicas. La farmacogenética permitirá hacer análisis genéticos previos a los sujetos que vayan a consumir medicamentos con estrecho margen terapéutico y así individualizar el tratamiento para, manteniendo la eficacia, disminuir el riesgo de RAM. En estos momentos ya se ha mostrado que son coste-efectivas para algunos medicamentos como la warfarina^{173, 174}. Además, es previsible que en un futuro cercano, y al ritmo que avanza la biotecnología, las nuevas técnicas de procesamiento masivo permitan reducir de forma muy importante estos costes.

MEJORANDO VIEJOS MÉTODOS

Disminuyendo la Infra-notificación

Dado que la infranotificación es la principal limitación del sistema de notificación voluntaria de RAM, revisando la literatura se pueden encontrar distintas estrategias que se han puesto a prueba para mejorar la notificación. Estas estrategias se pueden clasificar en (1) eliminadores de barreras, como facilitar tarjetas amarillas; (2) incentivos económicos, (3) intervenciones multifacéticas que combinan varias de ellas.

En cuanto a facilitar tarjetas amarillas, un estudio llevado a cabo en Cataluña constató que incrementaba la notificación de RAM en un 57%, mientras que la distribución del boletín amarillo incrementaba la notificación en un 35%⁹².

También se ha ensayado el efecto de incentivos económicos. Así, un estudio realizado en Irlanda, en el que se incentivaba con 3 libras cada notificación, constató el incremento de la notificación en 50 veces¹⁷⁵. En Suecia se realizó un estudio en el que se regalaban dos tickets de lotería a aquellos médicos que notificaban. La notificación se incrementó en un 59%¹⁷⁶. A veces, se ha fomentado la notificación ligándola a objetivos. Esto puede pervertir el espíritu original de la tarjeta amarilla.

En cuanto a las intervenciones multifacéticas, la mayoría de ellas incluyen intervenciones educativas, junto con alguna intervención adicional. Este es el caso del estudio de Perdós et al,¹⁷⁷ en el que se evalúa el efecto de incluir la notificación espontánea de RAM como uno de los objetivos de los servicios clínicos del hospital de Vall d'Hebron, acordados con los gerentes del hospital. Entonces, se inició una intervención en relación con estos acuerdos de gestión, incluyendo las reuniones periódicas de educación y los incentivos económicos. Se observó que la notificación se incrementó en más de 5 veces.

Sin embargo, ninguno de los estudios que evalúan el efecto de intervenciones para mejorar la notificación entre los profesionales sanitarios^{65, 178, 179} es un ensayo controlado aleatorio. Para los farmacéuticos ocurre algo similar. Para evaluar la efectividad de una intervención educativa para mejorar la notificación de RAM se puso en marcha en Portugal un estudio en dos fases. En la fase I se plantearon dos estudios de casos y controles para identificar los conocimientos y actitudes de médicos y de farmacéuticos asociados a la infranotificación^{122, 180}. En la fase II se realizó una intervención educativa

específicamente dirigida a modificar estos conocimientos y actitudes asociados a la infranotificación, y se evaluó su efectividad mediante un ensayo controlado aleatorio por conglomerados.

En este gran ensayo controlado por conglomerados los médicos multiplican por 10 veces la tasa de notificaciones durante el año siguiente a haber recibido una intervención educativa de una hora de duración. Este efecto es máximo (20 veces) en los cuatro primeros meses, y se mantiene en 5 veces incluso trascurrido más de un año desde la intervención. En farmacéuticos el incremento ha sido menor, pero muy importante: más de 5 veces. El efecto también es máximo en los cuatro primeros meses con magnitudes muy parecidas a las de médicos, y también se mantiene en el tiempo. La intervención produce una mejora en la relevancia de las notificaciones incrementando la notificación de reacciones graves, inesperadas, de medicamentos nuevos y de imputación de causalidad elevada, tanto para médicos como para farmacéuticos. Los resultados de este ensayo pueden tener una gran importancia tanto desde el punto de vista educacional como desde el punto de vista de la salud pública, ya que indican qué estrategias educativas pueden contribuir a mejorar de una forma muy importante la vigilancia de las RAM^{181, 182}.

Estudios postcomercialización

Es prácticamente unánime la necesidad de llevar a cabo estudios clínicos para evaluar la seguridad de todos los nuevos productos. Es necesario presentar protocolos con un tamaño de la muestra adecuado para realizar estudios de post-comercialización en el momento que un nuevo fármaco se comercializa y los estudios deben completarse al menos en los 2 primeros años después de que el nuevo medicamento se comercializa, con los estudios adicionales que considere necesarios la agencia reguladora³⁵. El desarrollo de estos estudios debería estar supervisado por el organismo independiente de medicamentos. Todos los datos de estas investigaciones, así como todas las notificaciones y datos sobre eventos adversos graves deben ser informados rápidamente y directamente a la agencia independiente por los investigadores que realizan el estudio. Estos deberían aportar un resumen de los datos a la agencia, al menos anualmente³⁵.

Las empresas que oculten o retengan datos, incluidos los datos de los estudios realizados antes o después de la aprobación de los

medicamentos, estarían sujetas a sanciones legales. Además, si se detectan efectos adversos, sobre todo después de la comercialización temprana y aunque sean de baja frecuencia, el fabricante estaría obligado a hacer que la información sobre los eventos adversos estuviera ampliamente disponible, con información clara sobre los riesgos de los medicamentos incluidos en el etiquetado del medicamento, y comunicada directamente a los médicos y otros profesionales de la salud³⁵.

También es muy importante que grupos independientes de la industria puedan desarrollar estudios de post-comercialización con financiación independiente. Para ello, las agencias de financiación de investigación de los estados y de las comunidades autónomas deberían incluir entre sus prioridades este tipo de estudios.

Hasta hace un año no se ha dispuesto de pruebas documentadas de una práctica de la que se sospechaba desde hace tiempo: la promoción de un nuevo medicamento a través de la promoción de un ensayo clínico en el que los médicos usan el fármaco a medida que aplican el protocolo del ensayo. Esta práctica, llamada ensayo de siembra, es marketing disfrazado de ciencia. El objetivo aparente es probar una hipótesis, pero el verdadero es acostumbrar a los médicos a prescribir el nuevo fármaco. El principal objetivo de un ensayo de siembra no es obtener información científica de calidad, sino modificar los hábitos de prescripción de un gran número de médicos. Un segundo objetivo consiste en convertir a estos médicos en promotores del fármaco en cuestión. La compañía ensalza al médico al seleccionarlo porque “es un líder de opinión”, y lo incorpora al equipo como “investigador”. Además le paga: una cantidad como consultor para que aconseje a la compañía sobre el uso del fármaco, y otra por cada paciente incluido en el ensayo¹⁸³.

Las pruebas las dio a conocer la revista *Annals of Internal Medicine* en un editorial reciente. En este editorial la revista manifestaba que el ensayo ADVANTAGE¹⁸⁴ que habían publicado hacía 5 años era un ensayo siembra. Conocieron el caso a través de una carta de un abogado de demandantes contra Merck por efectos indeseados cardiovasculares de Vioxx.

Hay que tener en cuenta por otra parte que los ensayos de siembra existen porque hay médicos que aceptan realizarlos. Médicos de instituciones universitarias aceptan figurar como autores de un artículo escrito por otros sobre un estudio diseñado por otros y ser pagados por ello; esto supone un prestigio considerable, poco esfuerzo y pocos riesgos. Los comités éticos tienen la responsabilidad de identificar tales estudios, y de no aprobarlos¹⁸³.

Monitorización intensiva

Aunque la metodología de seguimiento intensivo se ha desarrollado hace más de 20 años, ha recibido un renovado interés. Con este sistema, si se basa en la notificación de médicos muy motivados y si se aplican recogidas de datos 'on line', los datos que se pueden obtener son de gran calidad y rápidamente procesables y analizables. Todo ello repercutiría en que la señal de alerta sería rápida y bastante fiable.

COMUNICACIÓN DEL RIESGO

El papel de la comunicación de riesgos en el conjunto de la gestión del riesgo se refleja en recientes retiradas del mercado de los medicamentos. Con estas retiradas se percibe la incapacidad de los sistemas sanitarios para administrar riesgos bien caracterizados que pueden ser evitables¹⁸⁵. Y ante la duda de no poder gestionarlos, optan por la retirada del produ

Por ello, la comunicación del riesgo es un componente crítico de manejo de los riesgos de los medicamentos, principalmente en lo que se refiere a riesgos establecidos y prevenibles. La comunicación del riesgo puede ser mejorada sustancialmente mediante la investigación de diferentes estrategias de manejo. La combinación de distintos métodos de comunicación de riesgos mediante disciplinas e intervenciones puede maximizar la seguridad del uso de los medicamentos, que es lo que interesa desde el punto de vista de la salud pública.

Existen varias estrategias: (1) el cambio en el etiquetado del producto y la notificación a gran escala; (2) proveer de información; (3) formación de los profesionales sanitarios; (4) combinaciones de varias de ellas. La eficacia de estas intervenciones ha sido desigual dependiendo de las intervenciones.

Al igual que la combinación de métodos puede mejorar la comunicación de riesgos, hay que considerar factores sociales y psicológicos para maximizar la eficacia de la comunicación del riesgo a los profesionales y a los pacientes. También es importante limitar el posible papel de los fabricantes de los medicamentos, que a menudo contrarrestan estas comunicaciones de riesgos con campañas comerciales.

8. FUTURO

En un nivel regulador se ha avanzado durante los últimos años. Sin embargo, los resultados de estos cambios aún no se han puesto de manifiesto y, por lo tanto, aún no se ha demostrado si estos cambios han contribuido a mejorar la farmacovigilancia.

La farmacovigilancia, tal como la conocemos hoy, está orientada a la detección de nuevas RAM y a la toma de medidas reglamentarias necesarias para proteger la salud pública. Por ejemplo, cambiando la ficha técnica del producto o retirando el medicamento del mercado. No se ha hecho mucho hincapié en la generación de información para ayudar a los profesionales de la salud o a los pacientes en el proceso de toma de decisiones de usar o no un medicamento. La recopilación y comunicación de esta información es un objetivo importante de la farmacovigilancia.

Es necesaria la vigilancia activa para recibir información acerca de la seguridad de un fármaco en una etapa temprana. La notificación espontánea (método pasivo) ha demostrado ser un instrumento muy útil en la generación de señales, pero es menos útil en la identificación de las características de los pacientes y los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de una RAM en una determinada persona. Y esta información es importante para los profesionales sanitarios cuando tienen que tomar la decisión de recomendar o no a un paciente la utilización de un determinado medicamento.

Además, cuando surge una RAM, las preguntas que se pueden hacer los pacientes y el médico pueden ser: ¿la RAM va a desaparecer?; ¿cuánto tiempo pasará antes de que lo haga?; ¿qué tratamiento se necesita? Ninguno de los principales métodos utilizados hoy en vigilancia post-comercialización puede proporcionar respuestas a estas preguntas. Por lo tanto, es importante desarrollar métodos que puedan seguir a un paciente tratado con un fármaco en particular en el tiempo. Con la información obtenida mediante estos métodos será posible responder a estas preguntas.

La farmacogenética puede desempeñar un papel en la identificación de los distintos factores de riesgo para la aparición de determinadas RAM.

El papel del paciente está cambiando gradualmente. De ser una persona con poco conocimiento y poco poder, el paciente actual está muy informado sobre su enfermedad y quiere participar activamente en

su tratamiento. Como se mencionó anteriormente, en algunos países la importancia de los pacientes como fuente de información sobre la RAM ya ha sido reconocida. En estos países, los pacientes tienen la opción de la presentación de notificaciones a través de la RAM del sistema de notificación espontánea. La farmacovigilancia del futuro tiene que concentrarse en los pacientes como fuente de información, además de en los grupos más tradicionales como los profesionales de la salud.

El ámbito de la farmacovigilancia ha hecho un gran viaje desde que fue reconocida en la década de 1960 después del desastre de la talidomida. Los acontecimientos recientes de las retiradas de Cerivastatina y Rofecoxib, asociados a importantes cifras de morbilidad y mortalidad, demuestran que es un tema de interés para la opinión pública. En los últimos años ha habido un impulso importante en el intento de modificar el actual sistema de farmacovigilancia con el fin de satisfacer las demandas del futuro.

Es necesaria la evolución de la farmacovigilancia hacia una disciplina científica, contribuyendo así a la necesaria innovación en este campo. La farmacovigilancia del mañana debe ser capaz de identificar las nuevas señales de seguridad sin retrasos. Si se tiene éxito aquí, la confianza del paciente en materia de medicamentos volverá. Además, los métodos de farmacovigilancia también deben ser capaces de describir qué pacientes están en riesgo y desarrollar una solución alternativa para limitar el curso de la RAM. Una forma de hacerlo sería utilizar a los pacientes como una fuente de información. Este enfoque sería coherente con la creciente participación de los pacientes en la seguridad de los medicamentos.

9. CONCLUSIONES

1. La seguridad de un medicamento no se conoce hasta que lleva varios años en el mercado.
2. Las reacciones adversas a medicamentos son importante problema de Salud Pública en términos de morbi-mortalidad y de costes
3. Se deberían de implantar medidas para aumentar la notificación espontánea que se han visto que resultan efectivas.
4. La notificación de RAM crea una cultura respecto a la RAM y sobre la seguridad de la práctica médica en general.
5. Se debería de suprimir la notificación a través de la industria farmacéutica, ya que se ha visto que puede estar sesgada, que oculta información y que se envía con retraso.
6. Los farmacéuticos y el profesional de enfermería cada vez esta jugando un papel mas importante en la farmacovigilancia.
7. Los pacientes cada vez van a jugar un papel más importante en la farmacovigilancia, y sus notificaciones pueden ser de gran interés.
8. En necesaria un cambio en la farmacovigilancia haciéndola sistemática, proactiva y rutinaria.
9. Es imprescindible la realización de estudios de postcomercialización, ya sean ensayos aleatorios o estudios observacionales. Estos estudios deberían ser realizados por instituciones independientes, y financiados por agencias financiadoras de investigación estatales o autonómicas.
10. Es necesario la aplicación sistemática de sistemas de vigilancia como la monitorización intensiva, la minería de datos, o el análisis de bases de datos, metanálisis.
11. Es necesario el desarrollo de nuevos métodos que permitan identificar señales de seguridad sin retrasos.
12. La industria debería mirar más por sus beneficios económicos y de imagen a largo plazo mas que su rentabilidad inmediata
13. Sería necesaria una regulación o autorregulación de la IF en cuanto a los gastos destinados a promoción. Una parte importante de ellos se podría destinar a innovación

14. Sería necesario la realización de auditorías independientes de los ensayos clínicos y de los estudios de farmacovigilancia para garantizar la fiabilidad de los datos.
15. La aplicación de unos códigos de buenas prácticas en farmacovigilancia puede ser útil su aplicación en la IF.
16. Las agencias de los medicamentos deberían de estar financiadas por fondos públicos en su totalidad.
17. Estos fondos públicos deberían ser suficientes para poder evaluar los medicamentos de una forma eficiente.
18. Es necesaria una gestión de riesgo, transparencia y comunicación de los problemas de seguridad de medicamentos.
19. Las agencias de medicamentos debe de tomar decisiones independientemente de las aprobaciones de otras agencias, ni por la competencia entre ellas para obtener más recursos de la industria.
20. Los organismos encargados de valar por la seguridad postcomercialización deberían ser independientes de los de la aprobación de los registros de medicamentos.
21. La formación continuada de los médicos debería correr a cargo de instituciones independientes.
22. El sistema sanitario no debe permitir que la IF utilice sus instalaciones y el tiempo de sus profesionales para hacer promoción de sus productos.
23. Se debe de recopilar y comunicación de seguridad de los medicamentos a los profesionales sanitarios y a los pacientes para ayudar en la toma de decisiones de tomar o no un medicamento.
24. Se debería regular el sistema de incentivos de la IF a los médicos
25. Las revistas biomédicas deberían publicar solo ensayos clínicos registrados, plan de análisis ya establecido en el protocolo
26. Los análisis estadísticos de los artículos científicos y de informes a las agencia deberían ser revisados revisado por un estadístico o epidemiólogo académico
27. Los revisores y editores no deberían tener conflictos de intereses con los medicamentos que evalúan ni con los laboratorios que los fabrican.

28. Los autores que firman los trabajos de los trabajos tienen que responsabilizarse de los datos, de los análisis estadísticos y de la autoría del trabajo
29. Los autores deben declarar sus potenciales conflictos de intereses cuando envían un artículo a publicar
30. Los autores de las guías terapéuticas deberían realizar una declaración de conflicto de intereses en la elaboración de guías
31. Si se tiene éxito con estas medidas la confianza de la sociedad sobre la seguridad de los medicamentos volverá.

REFERENCIAS

1. Laporte JR. Evaluación de los efectos de los medicamentos. En: Principios básicos de la investigación clínica. Disponible en; <http://www.icf.uab.es/livre/Cap-1.htm> (28-5-2009)
2. Figueiras A. Orígenes y evolución de la vigilancia epidemiológica de reacciones adversas a medicamentos. *Apuntes de Salud Publica* 1995; 6: 9-12. Disponible en: <http://webs.uvigo.es/mpsp/rasp6.pdf> (28-5-2009)
3. Monge A. Investigación e Industria Farmacéutica. Universidad de Navarra. Disponible en: <http://www.kancer.com/teleformacion/tf-farmacos-antitumorales/sesion-8/docs/a-monge-vega-1.pdf> (28-5-2009)
4. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med.* 2000; 109: 122-130.
5. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1949-1956.
6. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997; 54: 554-558.
7. White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics.* 1999; 15: 445-458.
8. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics.* 2003; 21: 623-50.
9. Bates DW. Costs of drug-related morbidity and mortality: enormous and growing rapidly. *J Am Pharm Assoc.* 2001; 41: 156-57.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1200-5.
11. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (RAM): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci.* 2002; 24: 46-54.
12. CDC. Average annual number of deaths by cause, race, and sex. <http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/atlasres.pdf> (20-01-2007)
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green 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: 15-19.
14. Anónimo. Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social 2001;13:39-44. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT131001.pdf> (20-4-2009)
15. Anónimo. Butlll Groc. 2003; 16: 1-4. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg161.03c.pdf> (20-4-2009)

16. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52: 77-83.
17. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-11.
18. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
19. Raschke RA, Collihore B, Wunderlich TA, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events. *JAMA* 1998; 280:1317-20.
20. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-6.
21. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. Prevention of adverse drug events through computerized surveillance. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1992:437-41.
22. Couzin J. Drug safety: Gaps in the safety net. *Science.* 2005; 307: 196-8.
23. 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; 292: 2622-31.
24. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001; 286: 954-9.
25. Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1707-1709.
26. Boers M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis *Lancet* 2002; 360: 100-1.
27. Langton PE, Hankey GJ, Eikelboom JW. Cardiovascular safety of rofecoxib (Vioxx): lessons learned and unanswered questions: we need processes in place to follow up suspicions about serious adverse events. *Med J Aust.* 2004; 181: 524-5.
28. Matthew AW, Martinez B. E-mails suggest Merck knew Vioxx's dangers at early stage. *Wall Street Journal* Nov 1, 2004: A1.
29. Horton R.. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA.. *Lancet.* 2004; 364: 1995-6.
30. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004; 364: 2021-9.
31. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs?. *BMJ.* 2002; 324: 1287-8.

32. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008; 299: 1800-1812.
33. Actualidad Terapeutica Denia. <http://www.elrincondesisifo.es/rofecoxib1.pdf>
34. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*. 1999; 281: 1728-1734.
35. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance--lack of vigilance, lack of trust. *JAMA*. 2004; 292: 2647-50.
36. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and 4 safety problems. *NEJM* 2008;358:1354-61.
37. Lurie P, Sasich LD. Safety of FDA-approved drugs. *JAMA*. 1999; 282: 2297-8.
38. Cauchon D. FDA advisers tied to industry. *USA Today*. September 25, 2000:A1.
39. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1354-61.
40. McFadden DW, Calvario E, Graves C. The devil is in the details: the pharmaceutical industry's use of gifts to physicians as marketing strategy. *J Surg Res*. 2007; 140: 1-5.
41. Merck elimina a uno de los autores de un estudio sobre Vioxx. *El mundo*. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/05/24/industria/1085406313.html> (12-mayo 2009)
42. 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; 358: 252-60.
43. Anonimo. *Butll Groc* 2002; 15: 13-15. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg154.02e.pdf>
44. Honig P. Merck Sharp and Dohme versus Laporte. *Lancet*. 2004; 363: 1079-80.
45. Gibson L. Spanish drug editor wins case brought by Merck, Sharp Dohme. *BMJ* 2004; 328: 307.
46. Un juez desestima la demanda de Merck contra una revista. *El mundo*. <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2004/01/28/industria/1075283928.html>
47. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001; 285: 437-43.

48. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*. 2006; 332: 1444-7.
49. US General Accounting Office. FDA Drug Review: Postapproval Risks 1876-85. Washington, DC: US General Accounting Office; 1990:24. Publication GAO/PEMD-90-15.
50. Poole D, Bertolini G, Garattini S. Errors in the approval process and post-marketing evaluation of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 67-72.
51. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA*. 1997; 277: 1238-1243.
52. The global giants. *Wall Street Journal*. September 27, 2004:R10.
53. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961; 4:1358.
54. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 1: 45.
55. Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia. En: Principios de epidemiología del medicamento. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1993.
56. WHA resolution 15,41. Official Record. World Health Organization, 118, 18, 1962.
57. Wiholm BE, Olson S. Spontaneous reporting systems outside The United States. En: Strom L, ed. *Pharmacoepidemiology*. New York: Churchill Livingstone 1989: 119.
58. WHA resolution 23,13. Official Record. World Health Organization, 1984, 7, 1970.
59. Laporte JR, Sistema de notificación voluntaria de reacciones adversas. En: Laporte JR, Tognoni, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983: 160.
60. Laporte JR, Capellá D. El desarrollo de la farmacovigilancia en España. *Inf Ter Segur soc* 1985; 7(9): 135.
61. Tato F, Figuiras A. Hepatotoxicidad por cincofeno. *Farmacología Clínica y terapéutica*. 1994; 11:110-4.
62. 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; 165: 1363-9.
63. Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian District. *Pharmacol Res* 1997; 35: 85-8.
64. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* 1999; 21: 429-47.
65. McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N, Feely J. Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 98-100.

66. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med* 1991;84:341-344
67. Strom BL, Tugwell P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann Intern Med* 1990;113:179-181
68. Finney DJ. Statistical aspects of monitoring for dangers in drug therapy. *Methods Inf Med* 1971;10:1-8
69. Begaud B, Moride Y, Tubert-Bitter P, Chaslerie A, Haramburu F. False-positives in spontaneous reporting: should we worry about them? *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:401-404
70. Temple RJ, Jones JK, Crout JR. Adverse effects of newly marketed drugs. *N Engl J Med* 1979; 300:1046-1047
71. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* 1995;29:41-49
72. Anonimo. The Clinical Impact of Adverse Event Reporting. FDA <http://www.fda.gov/medwatch/articles/medcont/ref.htm#37> (5-5-2009)
73. Koch-Weser J, Sellers EM, Zacest R. The ambiguity of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:75-78
74. Green DM. Pre-existing conditions, placebo reactions, and "side effects". *Ann Intern Med* 1964;60:255-265
75. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazzullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions - a matter of opinion. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:489-492
76. Sachs RM, Bortnichak EA. An evaluation of spontaneous adverse drug reaction monitoring systems. *Am J Med* 1986; 81(suppl 5B):49-55
77. Weber JCP. Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Rainsford KD, Velo GP, eds. *Advances in Inflammation Research*. Vol 6. New York: Raven Press; 1984:1-7
78. Torelló Iserte J, Castillo Ferrando JR, Láinez MM, García Morillas M, Arias González A. Reacciones adversas a medicamentos notificadas por los médicos de atención primaria de Andalucía: análisis de la infranotificación. *Aten Primaria* 1994; 13: 307-11.
79. Erill S. Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas a los medicamentos. In: Laporte J, Salva JA. *Avances en terapéutica 5*. Barcelona: Editorial Salvat; 1973. p. 124-48.
80. Lawson DH, Hutcheon AW, Jick H. Life threatening drug reactions amongst medical in-patients. *Scott Med J* 1979; 24: 127-30.
81. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 1-5.
82. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 119-20.

83. Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *Lancet* 2001; 358:1872-3.
84. Strom BL. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: a counterpoint. *JAMA* 2004; 292: 2643-6.
85. Scott HD, Rosenbaum SE, Waters WJ, Colt AM, Andrews LG, Juergens JP, et al. Rhode Island physicians' recognition and reporting of adverse drug reactions. *R I Med J* 1987;70:311-316
86. World Health Organisation. Safety of Medicines – A Guide to Detecting and Reporting of Adverse Drug Reactions. Why Health Professionals Need to Take Action. Geneva: WHO 2002. Available at http://mednet2.who.int/tbs/safety/esd_safety.pdf (mayo 2008).
87. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29: 385-96.
88. Rogers AS, Israel E, Smith CR, Levine D, McBean AM, Valente C, Faich G. Physician knowledge, attitudes, and behaviour to reporting adverse drug events. *Arch Intern Med* 1988;148:1596-600.
89. Inman WHW. Assessment drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, eds. *Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses*. Honolulu, Ontario: Mcmaster University Library Press 1976:17-24.
90. Leiper JM, Lawson DH. Why do doctors not report adverse drug reactions? *Neth L Med* 1985; 28: 546-50.
91. Scott HD, Thacher-Renshaw A, Rosenbaum SE, Waters WJ, Green M, Andrews LG, Faich GA. Physician reporting of adverse drug reactions. Results of Rhode Island adverse drug reaction reporting project. *JAMA* 1990; 263: 1785-8.
92. Castel JM, Figueiras A, Pedros C, Laporte JR, Capella D. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. *Drug Saf* 2003; 26: 1049-55.
93. Eland IA, Belton KJ, Van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BHC. Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 623-627.
94. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 729-732.
95. Bateman DN, Sanders GLS, Rawlins MD. Attitudes to adverse drug reaction reporting in the Northern Region. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 421-6.

96. Belton KJ, Lewis SC, Payne S, Rawlins MD. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:223-6.
97. Figueiras A, Tato F, Fontainas J, Gestal JJ. Influence of physicians attitudes on reporting adverse drug events. *Med Care* 1999; 37: 809-814.
98. Van Grootheest AC. Improving pharmacovigilance and the role of the pharmacist. 1st ed. Netherlands, 2003.
99. Green CF, Mottram DR, Rowe P, Brown AM. An investigation into adverse drug reaction monitoring by United Kingdom hospital pharmacy departments. *Int J Pharm Pract.* 1997; 5: 202-8.
100. Sweis D. and Wong ICK. A survey on factors could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain. *Drug Saf.* 2000; 23: 165-72.
101. Green FC, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 81-6.
102. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32:19-31
103. The Centers for Education and Research on Therapeutics (CERTs). Risk Assessment Workshop Participants. Risk Assessment of drugs, biologics and therapeutics devices: present and future issues. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 653-62.
104. Fontanarosa PB, Flanagan A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005; 294: 110-1.
105. Ahmad SR. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gent Intern Med* 2003; 18: 57-60.
106. Anónimo. *Butll Groc* 2008;21: 5-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg212.08e.pdf>
107. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 22-29; 286: 954-9.
108. Pedrós C, Cereza G, Laporte JR. Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos antiinflamatorios selectivos de la COX-2. *Med Clin (Barc).* 2002; 118: 415-7.
109. Van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11: 205-10.
110. Major E. The yellow card scheme and the role of pharmacists as reporters. *Pharm J* 2002;269:25-6.

111. Griffin JP. Survey of the spontaneous adverse drug reactions reporting schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 12: 243-7.
112. Fincham JE. Adverse Drug Reaction Reporting and Pharmacists. *J Clin Pharm Therapeutics* 1989; 14: 79-81.
113. Lindquist M, Edwards IR. Adverse drug reactions reporting in Europe: some problems of comparison. *Int J Risk Safety Med* 1993; 4: 35-46.
114. Roberts PI, Wolfson DJ, Booth TG. The Role of Pharmacists in Adverse Drug Reaction Reporting. *Drug Saf* 1994; 11: 7-11.
115. Leape LL, Cullen DJ, Dempsey Clapp M, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
116. Wistanley PA, Irvin LE, Smith JC, Orme MLE, Breckenridge AM. Adverse Drug Reactions: a hospital pharmacy-based reporting scheme. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 113-6.
117. Ahmad SR, Freiman JP, Graham DJ, Nelson RC. Quality of Adverse Drug Experience Reports Submitted by Pharmacists and Physicians to the FDA. *Pharmacoepidem Drug Saf* 1996; 5: 1-7.
118. Sinclair HK, Bond CM, Hannaford PC. Pharmacovigilance of Over-the-Counter Products based in community pharmacy; a feasible option? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999; 8: 479-91.
119. Barnes J. Pharmacovigilance of herbal medicines: a UK perspective. *Drug Saf.* 2003; 26: 829-51.
120. Van Grootheest AC. Improving pharmacovigilance and the role of the pharmacist. 1.^a ed. Netherlands, 2003.
121. Lee A, Bateman DN, Edwards C, Smith JM, Rawlins MD. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. Paper in *BMJ.* 1997; 519.
122. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf.* 2006; 29: 331-40.
123. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet.* 2003; 361: 1347-8.
124. Ranganathan SS, Houghton JE, Davies DP, Routledge PA. The involvement of nurses in reporting suspected adverse drug reactions: experience with the meningococcal vaccination scheme. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56: 658-63.
125. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.

126. Rossi AC, Knapp DE, Anello C, et al. Discovery of adverse drug reactions: a comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. *JAMA* 1983; 249: 2226-8.
127. Lexchin J. Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963-2004. *CMAJ* 2005; 172: 765-7.
128. Lexchin Is there still a role for spontaneous reporting of adverse drug reactions? *CMAJ* 2006; 174: 191-2.
129. Barry Ca, Bradley Cp, Britten N, Stevenson Fa, Barber N: Patients' unvoiced gendas in general practice consultations: qualitative study. *BMJ* 2000; 320: 1246-1250.
130. Van Grootheest K, De Graaf L, De Jong-Van Den Berg Lt. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? *Drug Saf* 2003; 26: 211-217.
131. Egberts TC, Smulders M, De Koning FH, Meyboom RH, Leufkens HG: Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; 313: 530-531.
132. Gurwitz JH, Andrade SE: Risk Management in Therapeutics: When The Patient Becomes The Last Line Of Defense. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2002; 11:637-639.
133. Van Grootheest K, de Jong-van den Berg L. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3: 363-8.
134. Solovitch Bl, Fisher S, Bryand SG et al.: How well can patients discriminate drug-related side effects from extraneous new symptoms? *Psychopharmacol. Bull* 1987; 23: 189-198.
135. Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fischer R et al.: Patients as a direct source of information of adverse drug reactions. *BMJ* 1988; 297: 891-893.
136. Morrison-Griffiths S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM, Pirmohamed M. Reporting of adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 2003; 361: 1347-1348.
137. De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf* 2008; 31: 515-24.
138. Consumer Reporting of Adverse Drug Reactions: A Retrospective Analysis of the Danish Adverse Drug Reaction Database from 2004-2006. *Drug safety* (in press)
139. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 148-56.
140. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM et al. (2005) The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 4: 929-948

141. Bate A, Lindquist M, Edwards IR et al. A data mining approach for signal detection and analysis. *Drug Saf* 2002; 25:393–397
142. Kubota K. A design for prescription-event monitoring in Japan (J-PEM). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999; 8: 447-56.
143. Mackay FJ. Post-marketing studies: the work of the Drug Safety Research Unit. *Drug Saf* 1998; 19: 343–353
144. Mann RD. Prescription-event monitoring—recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:195–201
145. European Commission Enterprise and Industry Directorate-general (2007) Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU pharmacovigilance. European Commission Enterprise and Industry, Brussels
146. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41–55.
147. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods *Am J Epidemiol* 2008;167:1120–1129
148. Sturmer T, Schneeweiss S, Brookhart MA, et al. Analytic strategies to adjust confounding using exposure propensity scores and disease risk scores: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and short-term mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 891–8.
149. Schmoor C, Caputo A, Schumacher M. Evidence from nonrandomized studies: a case study on the estimation of causal effects. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 1120-9.
150. Strom BL, (Ed) (2005). *Pharmacoepidemiology*, 4th edn. Wiley, Chichester.
151. Gelfand JM, Margolis DJ, Dattani H (2005) The UK general practice research database. In: Strom BL (ed) *Pharmacoepidemiology*, 4th edn. Wiley, Chichester
152. Wood L, Martinez C. The general practice research database: role in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004; 27:871–881
153. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71.
154. Implementation of the Action Plan to Further Progress the European Risk Management Strategy: Rolling Two-Year Work Programme (Mid 2005 – Mid 2007) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/37268705en.pdf>
155. EMEA: Public Status Report on the Implementation of the European Risk Management Strategy (Reporting Period Mid 2005 – Mid 2007) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/16895407en.pdf>

156. European Medicines Agency (EMA) (2007) European risk management strategy: achievements to date. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/30816707en.pdf>.
157. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public
The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public
<http://www.iom.edu/CMS/3793/26341/37329.aspx>
158. McClellan M (2007) Drug safety reform at the FDA—pendulum swing or systematic improvement? *N Engl J Med* 356:1700–1702
159. Coombes R. FDA tightens its grip on drug regulation. *BMJ* 2007; 334:290–291
160. Zwillich T. US lawmakers tackle safety reforms at the FDA. *Lancet* 2007; 369: 1989–90
161. Hennessy S, Strom BL (2007) PDUFA reauthorization—drug safety's golden moment of opportunity? *NEJM* 356:1703–1704
162. Hugman B. The Erice declaration: the critical role of communication in drug safety. *Drug Saf.* 2006; 29:91–93
163. Adis International. The Erice Manifesto: for global reform of the safety of medicines in patient care. *Drug Saf* 2007; 30:187–190
164. Waller PC, Evans SJ. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:17–29
165. European Medicines Agency (EMA) (2005) Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. Available at <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>.
166. De Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K (2008) Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: Three years of experience. *Drug Saf* 2008; 6:515–524
167. Gibson BR, Suh R, Tilson H. The US drug safety system: role of the pharmaceutical industry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 110-4.
168. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 2004; 292:1363-4.
169. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008; 299: 1813-7.
170. Maitland-van der Zee AH, de Boer A, Leufkens HG. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 121-130.
171. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-71.

172. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001; 286: 2270-9.
173. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000; 96: 1816-9.
174. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999 Feb 27; 353: 717-9.
175. Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee. *BMJ*. 1990; 300: 22-3.
176. Bäckström M, Mjörndal T. A small economic inducement to stimulate increased reporting of adverse drug reactions--a way of dealing with an old problem?. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62: 381-5.
177. Pedrós C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, Danés I, Vidal X, Arnau JM. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. *Drug Saf*. 2009; 32: 77-83.
178. Nazario M, Feliu JF, Rivera GC. Adverse drug reactions: the San Juan Department of Veterans Affairs Medical Center experience. *Hosp Pharm* 1994; 244-6, 249-50.
179. Fincham J. A Statewide Program to Stimulate Reporting of Adverse Drug Reactions. *J Pharm Pract* 1989; 2: 239-44.
180. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf*. 2005; 28: 825-33.
181. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296: 1086-93.
182. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving Reporting of Adverse Drug Reactions: a Cluster-Randomized Trial among Pharmacists. *Drug Safety*. 2008;31:335-44
183. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say "no". *Ann Intern Med*. 2008 19;149: 279-80.
184. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. ADVANTAGE Study Group. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:539-46.
185. Goldman SA. Communication of medical product risk: how effective is effective enough? *Drug Saf*. 2004; 27: 519-34.

