

## CAPÍTULO 10

### ESTUDIOS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: METODOS PARA DETECTAR LAS REACCIONES ADVERSAS Y VALORACION DE LA RELACION CAUSA-EFECTO

JUAN A. ARMIJO

*Catedrático de Farmacología Clínica de la  
Universidad de Cantabria*

*Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital  
Universitario Marqués de Valdecilla de Santander*

MARIO GONZÁLEZ RUIZ

*Coordinador del Centro Regional de  
Farmacovigilancia de Cantabria*

#### Introducción

La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo.

En otros capítulos de esta monografía se han comentado ya los objetivos de las diferentes fases del desarrollo de un nuevo fármaco y su relación con la identificación de reacciones adversas y el establecimiento de una relación beneficio-riesgo que permita su registro y comercialización (tabla 1).

**Tabla 1**

Fases del desarrollo de un nuevo medicamento y relación con su seguridad

Fase	Objetivo
Fase 0 ó preclínica	Estudios de toxicidad y establecimiento del índice terapéutico del fármaco.
Fase I en voluntarios	Seguridad del fármaco.
Fases II y III	Eficacia y seguridad del medicamento y establecimiento de la relación eficacia-toxicidad.
Fase IV poscomercialización	Valoración de la seguridad del fármaco en las condiciones habituales de uso.

En la fase 0 ó preclínica se estudian los efectos farmacológicos del nuevo medicamento y su toxicidad y se establece un índice terapéutico que es esencial para que se inicie el estudio clínico. En la fase I se estudia la seguridad del

nuevo medicamento en voluntarios sanos y los resultados de estos ensayos clínicos pueden ser críticos para la continuidad del estudio. En los ensayos clínicos de las fases II y III se valoran conjuntamente la eficacia y seguridad del medicamento y se establece una relación eficacia-toxicidad que será decisiva para el registro del nuevo medicamento. En la fase IV o fase poscomercialización se perfilan aspectos específicos de la toxicidad del medicamento, pero pueden estudiarse también otros aspectos como la influencia farmacocinética o farmacodinámica de diversos factores fisiológicos y patológicos o de posibles interacciones con otros fármacos con el fin de establecer pautas de administración más seguras.

### ***Estudios poscomercialización***

El hecho de que se haya registrado un nuevo medicamento no significa que se conozca todo sobre él y, de hecho, hay medicamentos que se han tenido que retirar del mercado después de comercializados (tabla 2). Los ensayos clínicos de las fases I, II y III incluyen un número de pacientes excesivamente pequeño para detectar una reacción adversa poco frecuente (tabla 3) y, además, se realizan en unas condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones habituales de uso (tabla 4).

**Tabla 2**

Ejemplos de fármacos retirados del mercado en algunos países por reacciones adversas

<b>Fármaco</b>	<b>Reacción adversa</b>
Talidomida	Focomelia
Clozapina	Agranulocitosis
Terolidina	Arritmias
Fenformina	Acidosis láctica
Nomifensina	Hemólisis
Temafloxacino	Hemólisis
Cimedilina	S. de Guillain-Barré
Fenilbutazona	Stevens-Johnson y discrasias sanguíneas
Dipirona	Agranulocitosis
Zomepiraco	Choque anafiláctico
Benoxaprofeno	Hepatotoxicidad
Practolol	Fibrosis y toxicidad ocular
Clioquinol	Neuropatía mielo-óptica subaguda
Grepafloxacino	Arritmias
Astemizol	Arritmias
Cisaprida	Arritmias

Modificada de Einarson et al. (7).

**Tabla 3**

Importancia de los estudios de farmacovigilancia poscomercialización en la detección de reacciones adversas a medicamentos

<b>A) Número de pacientes que suelen participar en los ensayos clínicos antes de la comercialización</b>	
<b>Fase</b>	<b>Número de pacientes</b>
Fase I	25-50
Fase II	100-250
Fase III	150-1.000
Total	<2.500
<b>B) Número de pacientes necesarios para detectar tres casos de una reacción adversa</b>	
<b>Incidencia de la reacción</b>	<b>Número de pacientes para detectar 3 casos</b>
1 de cada 100	650
1 de cada 200	1.300
1 de cada 1.000	6.500
1 de cada 2.000	13.000
1 de cada 10.000	65.000

**Tabla 4**

Diferencias entre los ensayos clínicos y la práctica habitual

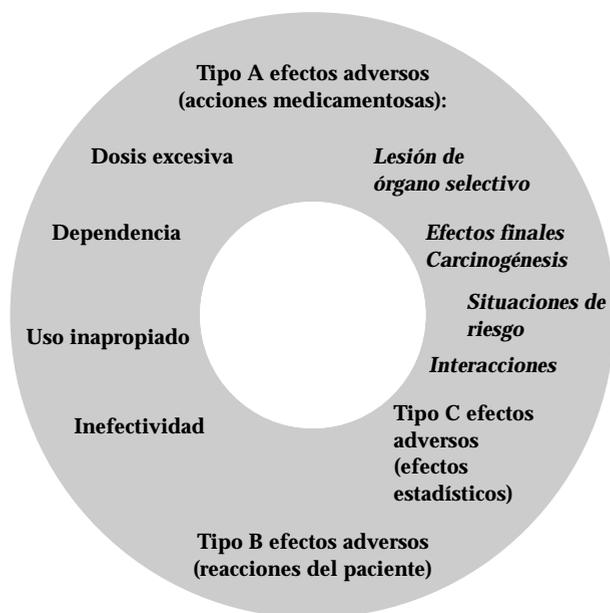
<b>Característica</b>	<b>Ensayos clínicos</b>	<b>Práctica habitual</b>
Número de pacientes	Pequeño	Mucho mayor
Duración	Corta	Larga
Tipo de pacientes	Adultos	Adultos, niños, ancianos, embarazadas
Indicaciones	Muy definida	Menos definida
Patologías concomitantes	Sin otras patologías	Con otras patologías
Posibilidad de interacciones	Limitada	Amplia
Dosis y pauta	Estandarizada	Variable
Cumplimiento terapéutico	Controlado	Descontrolado

Por ello, una vez comercializados debe continuarse vigilando su seguridad durante toda la vida del medicamento. Cuando el perfil tóxico del nuevo medicamento o de los medicamentos de su clase lo aconsejan suelen iniciarse estudios poscomercialización específicos para vigilarlos. Estos estudios pueden ser ensayos clínicos en fase IV o estudios epidemiológicos, a los que nos referiremos posteriormente, cuya finalidad es cuantificar el riesgo o establecer la eficiencia y la seguridad y, por tanto, la relación beneficio/riesgo del medicamento en las condiciones reales de utilización. Cuando no hay un motivo específico de preocupación, el medicamento entra en el sistema general de farmacovigilancia que suele realizarse mediante el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. En el caso de que se detecte una frecuencia anómala de alguna reacción adversa grave se

genera una señal o alerta que puede requerir la realización de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos específicos para cuantificar el riesgo y los factores de riesgo.

### ***Problemas relacionados con los medicamentos***

En este capítulo se comentarán los aspectos relacionados con la seguridad de los medicamentos y, más en concreto, las reacciones adversas, los métodos que sirven para detectarlas y la valoración de la relación causa-efecto. Pero, además de reacciones adversas, los medicamentos producen otros problemas como ineficacia, dependencia o intoxicaciones que también deben vigilarse ya que originan morbilidad, hospitalización e incluso muerte. Estos problemas se resumen en la figura 1 e incluyen junto a las reacciones adversas tipo A (o dependientes de la dosis) y las reacciones adversas tipo B (o idiosincrásicas), otros que ocurren durante el uso adecuado del medicamento (toxicidad directa, carcinogénesis, interacciones) o durante su uso incorrecto (intoxicaciones, dependencia, ineficacia). Estos problemas, aunque no siempre se consideren reacciones adversas, deben ser también objeto de vigilancia (1).



**Figura 1**

Problemas relacionados con los medicamentos. Las reacciones adversas dependientes están arriba y las no relacionadas con la dosis debajo, las que se producen durante el uso correcto a la derecha y las que se producen cuando se utilizan incorrectamente a la izquierda (1).

### ***La farmacovigilancia***

Puede definirse como la actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados (2). Su objetivo último es que todo medicamento se use con la máxima seguridad posible (3). Para cumplir dicho objetivo, la farmacovigilancia estudia el uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones, genera una señal o alerta sobre una posible reacción adversa de un medicamento, investiga dicha señal poniendo en marcha nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tras dicha investigación evalúa toda la información disponible y, finalmente, actúa tomando las medidas reguladoras necesarias e informando del riesgo y de dichas medidas a los profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo (3). Las medidas pueden incluir la modificación de la ficha técnica y del prospecto para el paciente, el establecimiento de una vigilancia especial, la restricción de su uso en grupos especiales de población e incluso la retirada del medicamento.

Las señales o alertas pueden proceder de cualquier fuente. Una alerta sugiere que un medicamento está relacionado con una reacción adversa inesperada (que no se cita en la ficha técnica) o que puede ser más frecuente o grave de lo sugerido por los datos existentes. Habitualmente se requieren tres o más notificaciones localizadas o dispersas para que se genere una señal (2,3). Las señales o alertas suelen generarse en los 5 primeros años de uso del medicamento y pueden obligar a restringir su uso o retirarlo (tabla 2).

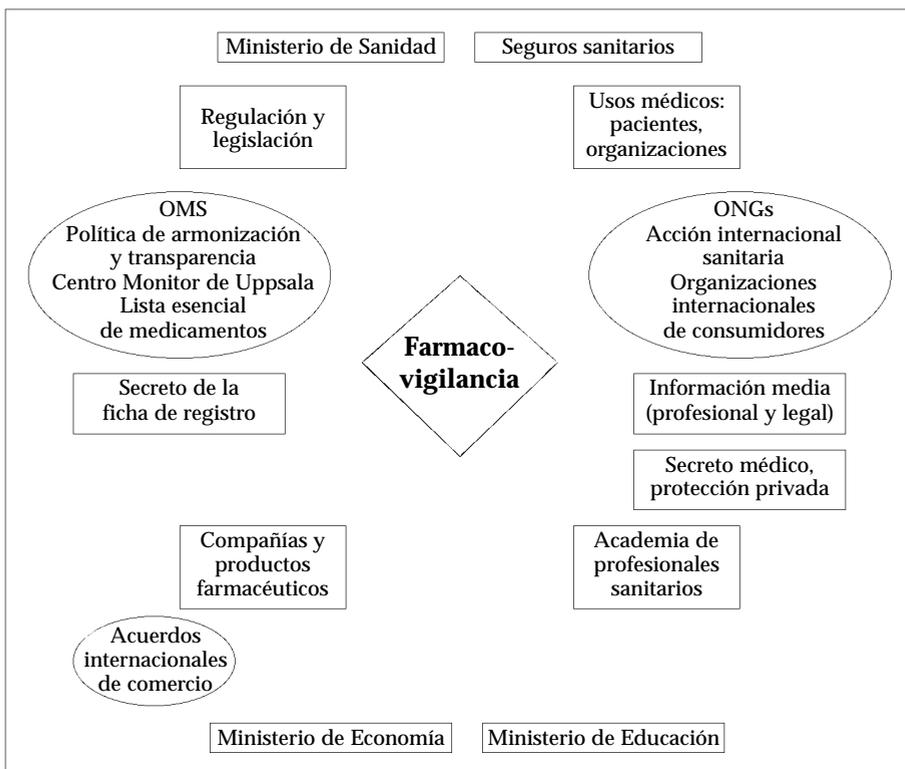
El ámbito y las relaciones de la farmacovigilancia son complejas (figura 2). La vigilancia de los medicamentos comercializados no debe limitarse a las reacciones adversas. Hay otros aspectos que se resumen en la tabla 5, que pueden afectar directa o indirectamente a la seguridad de los medicamentos, que también pueden incluirse en el concepto de farmacovigilancia (4).

### **Seguridad de los medicamentos**

Los términos utilizados para designar los efectos indeseables de los medicamentos se diferencian en matices de positividad / negatividad, relación con la dosis y causalidad.

En sentido amplio se entiende por toxicidad cualquier efecto perjudicial que ocasiona un medicamento a un individuo, a una población o a la sociedad. En este sentido amplio sería más adecuado hablar de riesgos de la medicación. Pero riesgo es también una expresión epidemiológica que indica la

probabilidad de que suceda algo, mientras que la toxicidad incluye las consecuencias; por ejemplo, el riesgo de agranulocitosis es similar al de la anemia aplásica, pero la mortalidad de la anemia aplásica es notablemente mayor que la de la agranulocitosis. La seguridad de un medicamento definiría en sentido positivo la ausencia de toxicidad o riesgos.



**Figura 2**

El contexto de la farmacovigilancia. ONGs = organizaciones no gubernamentales. OMS = Organización Mundial de la Salud.

En sentido estricto, la toxicidad de un medicamento designa los efectos indeseables dependientes de la dosis que aparecen cuando se utilizan dosis altas, cuando hay acumulación o en caso de intoxicación. Una reacción adversa es todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis de un medicamento utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de las enfermedades o la modificación de una función fisiológica (2). La definición de reacción adversa excluye las intoxicaciones propiamente dichas, pero incluye los efectos tóxicos que se produ-

**Tabla 5**

Aspectos que pueden incluirse en la farmacovigilancia

Aspecto	Implicación
Reacciones adversas	Detección, valoración y medidas reguladoras
Automedicación	Uso inapropiado, factor de confusión
Genéricos	Diferencias de excipientes y biodisponibilidad
Contaminaciones y errores de fabricación	Ineficacia o toxicidad
Resistencias	Resistencia a antibióticos
Acceso a la medicación	Limitaciones impuestas por motivos económicos
Control de la propaganda	Usos no autorizados
Estudios poscomercialización	Interferencias de los estudios de siembra.
Interacciones	Control informático de la posibilidad de interacciones
Farmacovigilancia planificada	Adquisición de datos antes de que se generen señales
Farmacovigilancia hospitalaria	Reacciones adversas graves
Monitorización de poblaciones de riesgo	Ancianos y niños
Monitorización de grupos terapéuticos	Vacunas, medicamentos anti VIH, terapia génica, plantas medicinales y remedios tradicionales

Modificada de Meyboom et al. (4).

cen con dosis terapéuticas debido a la presencia de factores fisiológicos, patológicos o iatrogenos que reducen la eliminación del fármaco. La tolerabilidad de un medicamento definiría en positivo la ausencia de reacciones adversas a dosis terapéuticas.

Otro matiz de los términos es el de la causalidad, ya que con frecuencia no es posible imputar con seguridad la aparición de una determinada sintomatología a un medicamento. Por ello, debe diferenciarse entre (2,3):

- a) *Reacción adversa* que implica una cierta seguridad de que el medicamento es su causante directo o indirecto (ya que una colitis se considera una reacción adversa a un antibiótico aunque puede deberse a una toxina bacteriana).
- b) *Sospecha de reacción adversa* en la que hay una duda sobre la causalidad que, en el Sistema Español de Farmacovigilancia, se gradúa en cinco categorías: definitiva, probable, posible, condicional e improbable.
- c) *Acontecimiento adverso* que es cualquier experiencia no deseada que le ocurre a un sujeto durante la administración de un fármaco, se considere o no relacionada con el tratamiento farmacológico.

## Reacciones adversas

Las reacciones adversas producidas por los medicamentos constituyen un problema sanitario importante. El 41% de los pacientes tratados con medicamentos y del 1,5 al 35% de los pacientes hospitalizados presentan alguna reacción adversa. Las reacciones adversas son la causa del 1,1 al 8,4% de los ingresos hospitalarios y del 0,32 % de las muertes hospitalarias. En un estudio que utilizó un sistema informático asociado a la notificación espontánea se detectaron reacciones adversas en el 12% de los pacientes hospitalizados y cada reacción adversa alargó la estancia hospitalaria en 3,5 días (5).

### *Características*

Las *causas* de una reacción adversa pueden ser efectos farmacológicos exagerados, toxicidad directa, reacción inmunológica, metabolitos reactivos y metabolitos reactivos que producen una reacción inmunológica.

Las *características* de una reacción adversa son muy variables. Puede aparecer de forma inmediata o tras años de tratamiento. Su curso temporal puede ser agudo o crónico. La mayor parte suelen ser reversibles cuando se retira el fármaco, pero en ocasiones son irreversibles. En cuanto a sus manifestaciones son similares a las de otras patologías producidas por otras causas lo que dificulta su diagnóstico.

La *importancia* de una reacción adversa depende de su frecuencia y gravedad. Una reacción adversa puede ser muy frecuente (>10%), frecuente (entre 1% y 10%), poco frecuente (entre 1% y 1 por 1.000), rara (entre 1 por 1.000 y 1 por 10.000) y muy rara (<1 por 10.000). La gravedad de una reacción puede expresarse por las repercusiones sobre la actividad cotidiana del paciente o por sus repercusiones clínicas. Una reacción adversa leve no afecta a la actividad cotidiana habitual del paciente, la moderada la altera y la intensa no la permite. La reacción adversa grave se define por su repercusión clínica, considerándose grave toda reacción mortal, que pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que motive una hospitalización o que motive una prolongación de la hospitalización (2). Además de la gravedad absoluta de una reacción debe tenerse en cuenta la gravedad relativa. Por ejemplo, no es igual una agranulocitosis por un antineoplásico que por un analgésico, ni es igual la somnolencia o inestabilidad producida en un paciente ingresado que en uno que realiza actividades peligrosas o que conduce un vehículo.

Los *factores de riesgo* aumentan la probabilidad de que se produzca una reacción adversa (tabla 6). Pueden ser farmacocinéticos cuando producen un

aumento de la concentración plasmática del fármaco que origina la reacción adversa o farmacodinámica cuando producen un aumento de la sensibilidad a los efectos del medicamento.

**Tabla 6**

Determinantes de las reacciones adversas

Fármaco	Paciente	Otros
Farmacocinética.	Fisiológicas: edad, sexo, embarazo, desnutrición.	Otros fármacos.
Formulación.	Patológicas: enfermedades concomitantes.	Alcohol.
Dosis.	Predisposición alérgica.	Contaminantes.
Vía y velocidad.	Predisposición genética.	Tabaco.

### ***Tipos de reacciones adversas***

Las reacciones adversas de *tipo A* (del inglés *augmented*) pueden deberse a efectos farmacológicos exagerados o a efectos tóxicos directos. Su aparición está relacionada con dosis o concentraciones plasmáticas elevadas y son predecibles y reproducibles y en gran parte prevenibles.

Las de *tipo B* (del inglés *bizarre*) pueden deberse a causas inmunológicas y farmacogenéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis (aunque en las de causa genética pueden estarlo) y no son predecibles ni reproducibles. Son difícilmente prevenibles salvo que se evite su uso en las poblaciones de mayor riesgo.

Otros tipos de reacciones adversas son las interacciones entre fármacos e infecciones víricas, las de *tipo C* (del inglés *continuous*) como la farmacodependencia por drogas de abuso y la discinesia tardía por neurolepticos, las de *tipo D* (del inglés *delayed*) como la mutagénesis, inmunotoxicidad, carcinogénesis y teratogénesis y las de *tipo E* (del inglés *ending of use*) como los síndromes de abstinencia y los efectos rebote al suprimir bruscamente la medicación.

Pero, además, hay reacciones adversas que se asocian estadísticamente a la medicación sin que haya una causa razonada que las explique. Por ello, se ha propuesto otra clasificación en la que además de las reacciones tipo A por efectos de los fármacos (que incluyen las de tipo A y D) y las reacciones de tipo B por reacción del paciente, se consideran unas reacciones de tipo C (que son diferentes de las C del inglés *continuous*) que corresponden a reacciones adversas identificadas epidemiológicamente. Las características y los métodos de estudio de estos tres tipos de reacciones se resumen en la tabla 7 (1,6).

**Tabla 7**  
Tipo de reacciones adversas

<b>Tipo A (efectos del fármaco)</b>	<b>Tipo B (reacción del paciente)</b>	<b>Tipo C (efectos estadísticos)</b>
<b>A) Mecanismo</b> Efectos farmacológicos exagerados. Efectos tóxicos directos. Mutagénesis, carcinogénesis.	Reacciones inmunológicas. Intolerancia metabólica.	Aumento estadístico de la incidencia de enfermedad.
<b>B) Características</b> Frecuente (>1%). Dosis-dependiente. Relacionada con el tiempo. Reproducible.	Rara (<1%). Inesperada. Causalidad dudosa. Mecanismo dudoso. No dosis dependiente. No reproducible. Puede ser grave. Relacionadas con el tiempo. Frecuencia basal baja.	Frecuencia basal alta. Son reacciones adversas poco habituales. No relacionadas con el tiempo. Las latencias pueden ser largas. Mecanismo desconocido. Difícil de reproducir.
<b>C) Métodos de estudio</b> Ensayos clínicos. Notificaciones espontáneas. Estudios en animales. Estudios hospitalarios. Monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción. Estudios de cohorte.	Notificaciones espontáneas. Monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción. Estudios caso-control. Grandes bases de datos.	Estudios de cohorte. Estudios caso-control. Monitorización de los acontecimientos ligados a la prescripción. La notificación espontánea es de poca utilidad.

Modificada de Meyboom et al. (1,6).

## Farmacoepidemiología

Hay reacciones adversas como los efectos teratógenos de los fármacos que no pueden estudiarse mediante ensayos clínicos. Tampoco pueden estudiarse las reacciones adversas de tipo B y C de la tabla 7 debido a su escasa frecuencia, por lo que debe recurrirse a estudios epidemiológicos (1,6).

La farmacoepidemiología aplica los principios de la epidemiología al análisis del uso y de los efectos de los medicamentos en las poblaciones. Se aplica tanto a los estudios de utilización de medicamentos como a los estudios de farmacovigilancia y sirve para que los pacientes, los médicos que los atienden, las autoridades sanitarias y la sociedad en general, tengan elementos de juicio sobre el beneficio y los riesgos de utilizar los medicamentos, así como para que tomen las medidas necesarias para optimizar su uso. En el caso de la farmacovigilancia se utiliza para generar una señal o alerta, cuantificar el

riesgo y verificar la hipótesis de que el riesgo de la población expuesta al medicamento es mayor que el de la no expuesta (7).

Los estudios epidemiológicos son estudios de tipo observacional, retrospectivos y prospectivos, que pueden utilizar datos de la historia clínica, entrevistas con los pacientes y médicos y bases de datos específicas o elaboradas con otros fines para cuantificar el riesgo o verificar una hipótesis. La *cuantificación* del riesgo puede ser descriptiva (si sólo incluye un grupo en el que se establece la frecuencia de la reacción) o analítica (si se comparan las frecuencias de dos grupos). La *verificación de la hipótesis* de que la población expuesta a un medicamento tiene un riesgo mayor que la que no lo está, siempre requiere comparar los resultados de dos grupos. Los métodos estadísticos indicarán si la diferencia de frecuencias se debe al azar o existe una asociación con el medicamento, pero no pueden demostrar que exista una relación causal, ya que puede haber errores de selección e información, así como factores de confusión. La relación causal sólo puede establecerse mediante estudios experimentales como los ensayos clínicos (7-12).

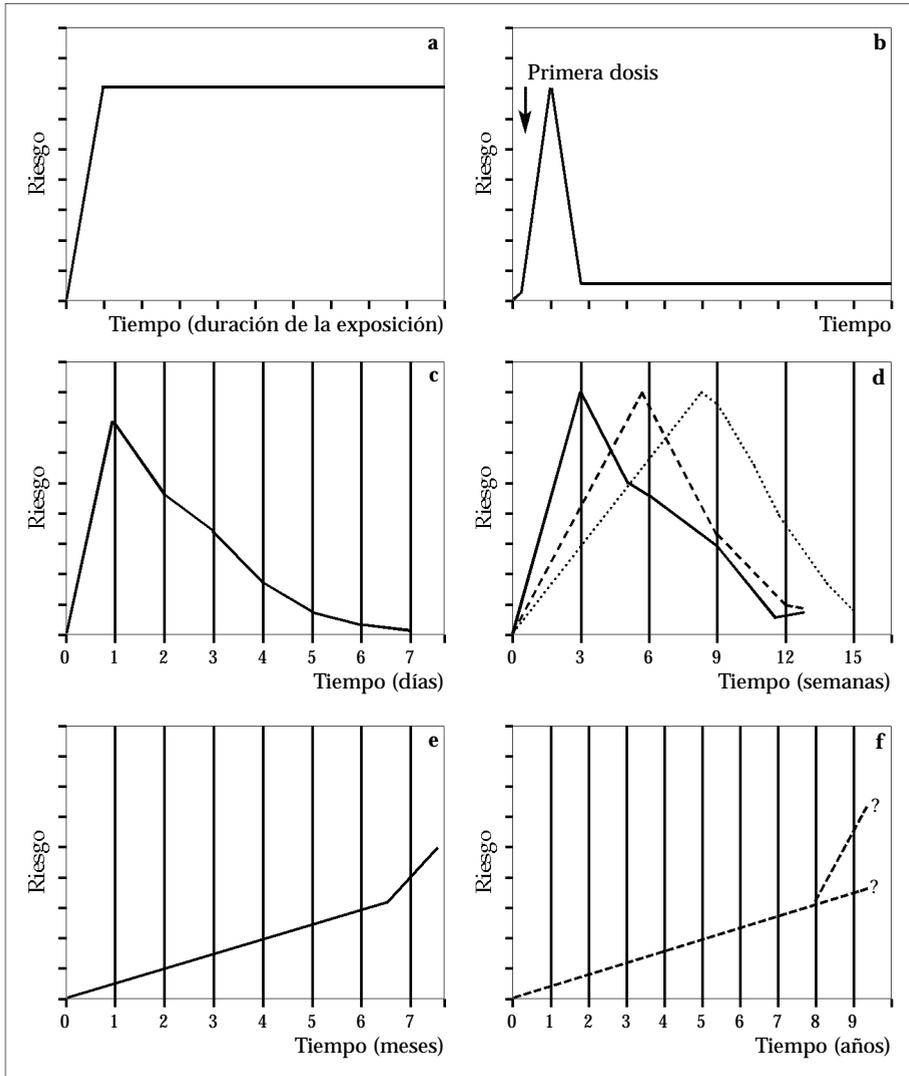
La aplicación de la epidemiología a la farmacovigilancia se inició en 1961 debido a los efectos teratógenos de la talidomida y ha permitido detectar el síndrome del niño gris por cloramfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado dietilestilbestrol durante el embarazo, los efectos teratógenos de la isotretinoína, las alteraciones del SNC por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y el tromboembolismo por anticonceptivos orales (7).

### ***Expresión del riesgo***

La cantidad de reacciones adversas puede expresarse como un número, una proporción (en la que el denominador incluye al numerador), una razón (en la que el denominador excluye al numerador) o una tasa (que siempre va referida a una unidad de tiempo). En los estudios descriptivos, el riesgo suele expresarse como prevalencia e incidencia. La *prevalencia* es la proporción de la población que tiene una determinada reacción adversa en un determinado momento (estudios transversales) y se obtiene dividiendo el número de pacientes que presentan dicha reacción adversa por el número de personas expuestas al fármaco. La *incidencia* o tasa de incidencia es el número de casos nuevos que se detectan en una población expuesta durante un tiempo determinado (estudio longitudinal).

La incidencia de una reacción adversa se expresa por unidad de tiempo, pero hay reacciones adversas cuya incidencia no es constante y varía con el tiempo debido a mecanismos compensatorios, al tiempo necesario para que se ob-

serve la respuesta y a la desaparición de los pacientes susceptibles que ya han presentado la reacción adversa. Por ello, es conveniente valorar el riesgo a diferentes intervalos y expresarlo como una función del tiempo (figura 3).



**Figura 3**

Ejemplos de curso temporal del riesgo: a) riesgo constantemente elevado (crisis convulsivas por antidepresivos); b) fenómeno primera dosis (hipotensión por clonidina); c) mecanismos compensadores precoces (microhemorragias gástricas por ácido acetilsalicílico); d) reacciones alérgicas tipo I (I), otras reacciones inmunológicas (II) y reacciones adversas por metabolitos tóxicos (III); e) reacciones de fibrosis (metotrexato), y f) cánceres (anticonceptivos) (7).

En los estudios analíticos se compara el número de pacientes que presentan o no reacciones adversas en dos grupos, uno expuesto y otro no expuesto al medicamento:

	Con reacción adversa	Sin reacción adversa
Expuestos al fármaco	a	b
No expuestos al fármaco	c	d

El *riesgo o riesgo absoluto* (R) de la población expuesta es el cociente entre los casos con reacción adversa y los casos expuestos al medicamento:

$$R = a / (a + b)$$

El *riesgo atribuible* (AR) o exceso de riesgo es la diferencia entre el riesgo que tiene la población expuesta y la población no expuesta al medicamento:

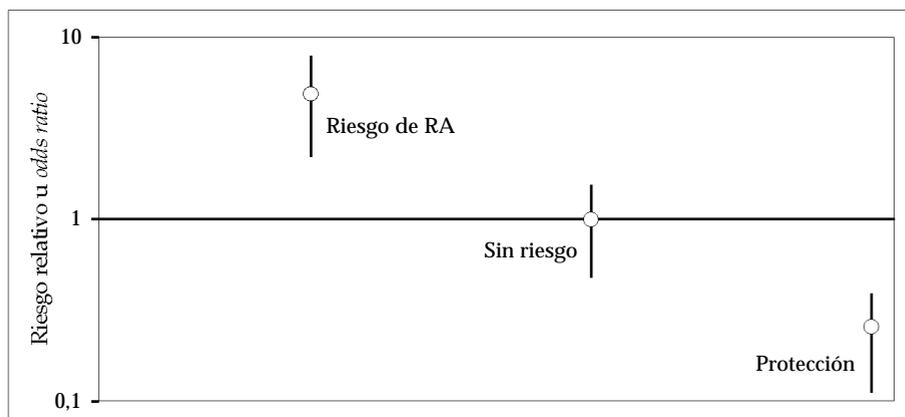
$$AR = [a / (a + b)] - [c / (c + d)]$$

Cuando el riesgo de los dos grupos es igual, el riesgo atribuible es 0. El recíproco del riesgo atribuible corresponde al número de pacientes que sería necesario exponer al fármaco para detectar una reacción adversa.

El *riesgo relativo* (RR) es el cociente entre el riesgo de la población expuesta y el riesgo de la población no expuesta:

$$RR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$$

Cuando el riesgo de los dos grupos es el mismo, el riesgo relativo es 1. Para que un riesgo relativo sea significativo es necesario que su intervalo de confianza 95% sea mayor de 1 o menor de 1; si incluye el 1 no es significativo (figura 4).



**Figura 4**

Presentación de resultados en un estudio farmacoepidemiológico analítico: riesgo relativo en los estudios de cohorte y razón de ventajas (*odds ratio*) en los estudios caso-control. Para que sea significativo es preciso que los intervalos de confianza no incluyan el 1. (7).

El riesgo relativo da una idea de la fuerza de la asociación y de su importancia clínica. Entre 1 y 2 indica que el factor aumenta ligeramente el riesgo y entre 0,5 y 1 que protege frente a él. Un riesgo relativo mayor de 2 o menor de 0,5 se consideran clínicamente importantes. Pero, para valorar la importancia clínica, debe considerarse también la frecuencia absoluta de la reacción adversa y su gravedad. Por ejemplo, un riesgo relativo de 3 en una reacción adversa grave que ocurra frecuentemente (p. ej., hemorragia por AINE en ancianos) supone un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada 1.000 pacientes expuestos, mientras que un aumento del riesgo relativo de una reacción adversa grave que suceda raramente (p. ej., la agranulocitosis por dipirona) supone un aumento del riesgo atribuible de 1 por cada 1.000.000 de habitantes.

La ventaja u “odds” (O) es la proporción de las personas que presentan la reacción adversa respecto a las que no la tienen:

$$O = a / b$$

y la razón de ventajas u “odds ratio” (OR) es el cociente de las ventajas de las personas expuestas y no expuestas:

$$OR = (a/b) / (c/d) = (a \times d) / (b \times c)$$

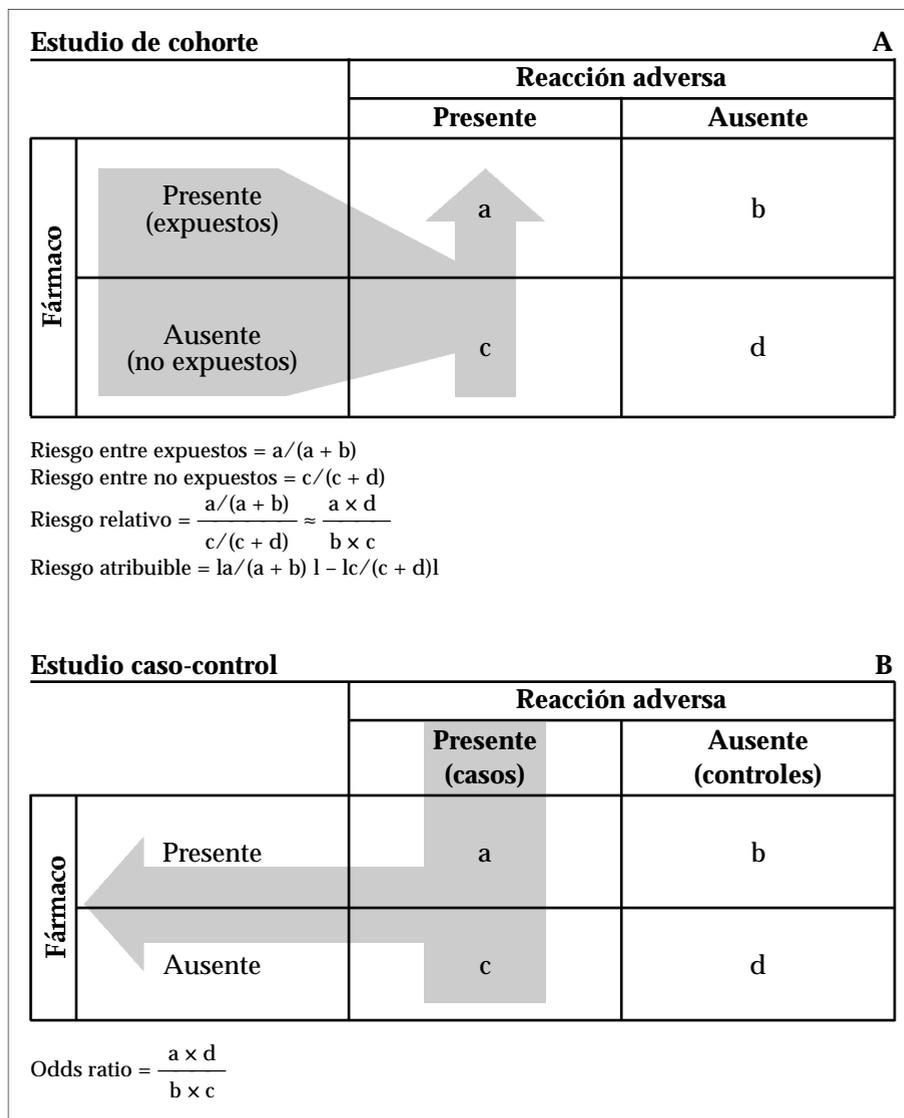
El significado de la “odds ratio” es muy similar al del riesgo relativo y de hecho es muy similar a éste cuando la reacción adversa es muy rara ya que si  $a$  es muy pequeña la suma de  $a + b$  será muy parecida a  $b$  y, por tanto:

$$[a / (a + b)] / [c / (c + d)] \text{ será similar a } (a / b) / (c / d)$$

La “odds ratio” se utiliza en los estudios de tipo caso-control en los que los sujetos se escogen en razón de que padezcan o no la reacción adversa y no en función de la exposición. En estos casos no se puede estimar el riesgo absoluto de tener una reacción adversa en los pacientes expuestos y no expuestos al fármaco ya que no se conoce la población expuesta, sino la proporción de pacientes que estuvieron o no expuestos al fármaco entre los pacientes que presentaban la reacción adversa (casos) o que no la presentaban (controles) (figura 5).

### ***Estimación del riesgo en las notificaciones espontáneas***

En un ensayo clínico controlado y en un estudio de cohorte puede cuantificarse el riesgo porque se conoce el numerador (número de pacientes con reacciones adversas) y el denominador (número de pacientes expuestos al medicamento). Sin embargo, cuando se utilizan otros métodos como la notificación espontánea de reacciones adversas, tanto el numerador como el denominador pueden ser una mera aproximación. El numerador, es decir, las sospechas de reacciones adversas notificadas no corresponden a la totalidad de las reacciones adversas producidas por la medicación. Se ha estimado que se



**Figura 5**  
Estudios de cohorte y estudios caso-control (12).

notifican aproximadamente el 10% de las reacciones adversas que se producen, pero este porcentaje varía en función del área geográfica, la gravedad de la reacción, la novedad del medicamento, las facilidades que se den para notificarlo y la información y motivación de los notificadores (3).

El denominador, es decir, la población expuesta al medicamento debe estimarse a partir de los datos de consumo. Suele estimarse indirectamente a partir del número de prescripciones o, lo que es más habitual, por el número de envases vendidos que multiplicados por el número de unidades y por el número de miligramos de cada unidad nos indicará el número de miligramos vendidos en el tiempo en el que se han notificado las reacciones adversas. Sin embargo, estos datos no aseguran que el paciente se haya tomado todas las unidades que se le han prescrito o vendido. Por otra parte, los miligramos de fármaco no nos indican cuantos pacientes han sido tratados con ese medicamento. Una forma de estimar indirectamente el número de pacientes expuestos es dividir los miligramos totales por la *dosis diaria definida* (DDD), es decir, la dosis de mantenimiento diaria media de un fármaco en su indicación principal establecida por la OMS como una unidad internacional de medida. La DDD tiene el inconveniente de que la dosis realmente consumida por cada paciente puede variar con la indicación (p. ej., la aspirina se utiliza a dosis bajas como antiagregante, a dosis medias como analgésico y a dosis altas como antiinflamatorio), es diferente en los niños o los enfermos renales o cuando se utiliza profilácticamente y también puede ser diferente por vía oral y parenteral. Por último, queda el problema de la duración del tratamiento. Si la duración del tratamiento es de un mes deberán dividirse los miligramos por 30 días para expresar el consumo por mes de tratamiento, pero con frecuencia el tiempo de tratamiento es variable y debe utilizarse un valor medio que a veces es hipotético. Por ejemplo, si se han recogido 8 notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves a un medicamento cuya DDD es de 400 mg/día en un año y durante ese año se han vendido 1.000.000 de envases de 20 unidades que contienen 200 mg del fármaco por unidad, podría estimarse de forma meramente orientativa y con las limitaciones señaladas anteriormente un riesgo de:

$$\text{Riesgo} = \frac{8 \text{ notificaciones en 1 año}}{\frac{1.000.000 \text{ envases} \times 20 \text{ unidades} \times 200 \text{ mg en 1 año}}{400 \text{ mg} \times 30 \text{ días} \times 100.000 \text{ pacientes tratados}}} =$$

$$= 2,4 \text{ sospechas de reacciones adversas graves por } 100.000 \text{ pacientes tratados y por mes de tratamiento.}$$

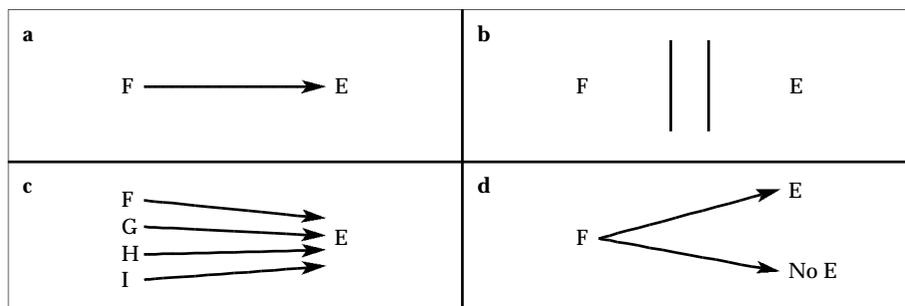
### **Relación causa-efecto**

La dificultad en establecer una relación causal viene condicionada porque una reacción adversa suele ser consecuencia de la acción conjunta de un fac-

tor que la provoca, en este caso el medicamento, y de otros factores que actuando de forma secuencial o simultánea facilitan su aparición, a los que llamamos factores de riesgo.

En la figura 6 se plantean algunas situaciones posibles aunque poco reales: en *a* se representa una situación ideal en la que el fármaco produjera un efecto patognomónico de forma que la presencia del fármaco anticipara el efecto y la aparición del efecto indicara que se ha tomado el fármaco. La situación más parecida sería la de una intoxicación característica de un medicamento como un organofosforado o un opiáceo. En *b* se plantea una situación opuesta de carácter excluyente es decir, que la presencia del síntoma descarta el medicamento, como la presencia de bradicardia en una sospecha de intoxicación por un simpaticomimético o de midriasis en una sospecha de intoxicación por un opiáceo. En *c* se plantea una situación muy habitual en la que una determinada reacción adversa puede ser producida por varios medicamentos y otros factores, pero debe tenerse en cuenta que el medicamento a dosis terapéuticas puede producir o no la reacción adversa. En *d* se plantea otra situación frecuente, la de un medicamento que produce varias reacciones adversas. La situación real suele ser una combinación de *c* y *d*, es decir, que una reacción adversa puede ser producida por varios medicamentos y otros factores, y que un mismo medicamento puede producir varias reacciones adversas o no producir ninguna. Por ello, suele quedar la duda de en que medida constituye el medicamento la causa de la reacción adversa o es un factor contribuyente que ha facilitado su aparición, en cuyo caso sería preferible hablar del medicamento no como agente causal sino como un factor de riesgo (13).

El análisis de la relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa tiene lugar a dos niveles uno en el que se plantea si el medicamento puede producir la reacción adversa en general y otro en el que se plantea si la ha producido realmente en un caso concreto (14).



**Figura 6**  
Posibilidades de relaciones de causa a efecto (13).

### ***¿Puede producir el medicamento esa reacción adversa en general?***

Esta primera pregunta debe contestarse analizando toda la información disponible sobre todos los casos observados (3,6).

En el caso de las reacciones adversas de tipo A, predecibles y reproducibles, es relativamente fácil demostrar la relación causal entre la ingesta de un medicamento y la aparición de una reacción adversa mediante estudios de laboratorio y ensayos clínicos. El hecho de que se observen en unos pacientes sí y en otros no puede depender de la presencia de factores de riesgo como la edad, la insuficiencia renal o cardíaca o interacciones que reduzcan la eliminación del fármaco que también pueden ser identificados y cuantificados.

Por el contrario, las reacciones de tipo B o idiosincráticas no son reproducibles ni pueden estudiarse mediante estudios de laboratorio y ensayos clínicos. Todavía más acusado es el problema en las reacciones adversas de tipo C en las que la relación entre medicamento y reacción adversa es una mera asociación estadística para la que cuesta encontrar una explicación razonable.

La causalidad de una reacción adversa se establece por criterios de fuerza de la asociación, consistencia, especificidad, secuencia temporal, relación con la dosis y plausibilidad biológica (15). En la tabla 8 se resumen los puntos que apoyan una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco, así como aquellos que dificultan demostrarla (6).

### ***¿La ha producido en este caso concreto?***

La respuesta a esta segunda pregunta depende de los datos y de la información disponible en ese caso concreto y de la experiencia del técnico que realiza la evaluación. La imputabilidad de una sospecha de reacción adversa a un medicamento puede variar entre expertos, por lo que ha sido rigurosamente estandarizada (14).

El Sistema Español de Farmacovigilancia analiza la relación causa-efecto mediante el algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 9) que ha modificado para cuantificar numéricamente la imputabilidad. De esta forma se definen las reacciones adversas como definitiva, probable, posible, condicional e improbable (2).

En la Unión Europea se tiene en cuenta el factor información y se consideran tres categorías: categoría A cuando hay razones y documentación que apoyan una probable relación causal (incluiría las categorías definitiva y probable), categoría B cuando hay razones y documentación que apoyan una relación causal dudosa (corresponde a la categoría posible) y categoría 0 cuando la existencia de datos contradictorios o la falta de información no permite

**Tabla 8**

Argumentos a favor y en contra de la causalidad de una señal sobre una reacción adversa

Argumentos a favor de la causalidad	Argumentos que dificultan demostrar una relación causal
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fuerza de la asociación: número de casos con relación a los expuestos</li> <li>2. Consistencia de los datos: presencia de una característica o patrón común.</li> <li>3. Patrón exposición-efecto: relación con el sitio de aparición, tiempo, dosis y reversibilidad tras la supresión.</li> <li>4. Plausibilidad biológica: posibles mecanismos farmacológicos o fisiopatológicos.</li> <li>5. Hallazgos experimentales: aparición tras reexposición, anticuerpos antifármaco, altos niveles plasmáticos o tisulares del fármaco, metabolitos anómalos.</li> <li>6. Analogía: experiencia con otros fármacos relacionados, reacciones adversas producidas frecuentemente por fármacos.</li> <li>7. Naturaleza y características de los datos: objetividad, exactitud y validez de la documentación, causalidad de cada caso.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El mismo síndrome clínico pueden producirlo muchos medicamentos y otras causas.</li> <li>2. El mismo medicamento puede producir diversos síntomas o síndromes.</li> <li>3. El fármaco que produce una determinada reacción adversa con más frecuencia varía con la edad, localización geográfica, indicación o hábito de prescripción.</li> <li>4. En un paciente concreto es con frecuencia imposible probar que el medicamento es el agente causal.</li> <li>5. La etiología, la frecuencia y la fisiopatología de muchas reacciones adversas es desconocida.</li> </ol>

Modificada de Meyboom et al. (6).

**Tabla 9**

Algoritmo de Karch y Lasagna

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al reintroducirlo	Sí	¿?	¿?	¿?

valorarla (equivale a la categoría condicional); la categoría improbable sería excluida como sospecha de reacción adversa (2,14).

En Estados Unidos deben notificarse las sospechas de reacciones adversas con una “razonable posibilidad” de haber sido producidas por un medica-

mento. En la OMS las categorías son: cierta, probable, posible, improbable, condicional/no clasificada y no valorable/inclasificable (14).

### ***Generación de señales***

Una señal o alerta es la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información (2).

Las señales suelen generarse en su mayor parte a partir del Programa de notificaciones espontáneas. La causalidad de la reacción es importante pero no esencial. Aunque es posible que una sola notificación sobre una reacción adversa grave e inesperada que haya reaparecido tras reexposición pueda generar una señal, debe tenerse en cuenta que el hecho de ser desconocida, de acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna, quita fuerza causal a la relación lo que puede enmascarar la señal. Por ello, países como Francia y Australia han excluido este punto en sus sistemas de causalidad (14). Por ello, es habitual que sea un conjunto un conjunto de al menos tres notificaciones (habitualmente entre 5 y 10) las que provoquen la señal.

Además de las alertas generadas en los Centros Regionales de Farmacovigilancia, puede realizarse una búsqueda activa de señales mediante métodos automatizados. El Centro Internacional de Uppsala ha puesto en marcha un sistema automatizado para detectar nuevas señales mediante un método Bayesiano de red neuronal (17). Un aumento del riesgo estimado a partir de las notificaciones espontáneas en comparación con otras alternativas de tratamiento puede generar una alerta sobre un medicamento. Otros procedimientos son comparar el perfil de reacciones adversas por órganos y aparatos en relación con otros medicamentos de su clase y el denominado cociente de proporciones de notificaciones, es decir, la proporción de una determinada reacción adversa frente a las de toda la base; por ejemplo, una proporción de uveítis por rifabutina de 0,75 (41 uveítis de 55 reacciones adversas) frente a 0,0013 para todos los fármacos (754 uveítis de 592.712 reacciones adversas). Se considera que puede haber una señal cuando hay al menos tres notificaciones, un cociente de las proporciones mayor de 3 y una  $c^2$  mayor de 5 (3). La Food and Drug Administration de Estados Unidos genera automáticamente señales comparando la frecuencia actual de la reacción atribuida a un medicamento con las previas y con las de otros medicamentos. En el PEM (del inglés *Prescription-Event Monitoring*) se considera que existe una señal cuando la propor-

ción entre la frecuencia de un acontecimiento en el primer mes de tratamiento y la media del periodo restante de monitorización es mayor de 3 (6)

Las reacciones adversas pueden detectarse a partir de otros estudios de farmacovigilancia. En la tabla 8 se indican los métodos que pueden utilizarse en función del tipo de reacción adversa (1,6).

### ***Investigación de la señal***

Las señales se investigan cuando son fuertes, nuevas, importantes y potencialmente prevenibles. Las señales procedentes de notificaciones espontáneas son débiles y requieren investigar la señal. Las derivadas de estudios formales son más fuertes, pero aun así pueden dar lugar a falsos positivos como el aumento de mortalidad atribuido a selegilina o el aumento de cáncer infantil atribuido a la vitamina K. Estos falsos positivos pueden deberse a casualidad, sesgo o factores de confusión. El sesgo y los factores de confusión son más frecuentes en los estudios observacionales que en los ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble-ciego, pero pueden reducirse con una cuidadosa selección de la población de control (3).

La investigación de las señales debe hacerse con estudios específicos como estudios de laboratorio, ensayos clínicos y estudios epidemiológicos. También puede realizarse mediante la monitorización intensiva hospitalaria y la monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción, pero su coste y baja sensibilidad de detección limita su aplicación (6). Los estudios epidemiológicos, además de tener un elevado coste, requieren un notable tiempo y esfuerzo por lo que cada vez se recurre más a la consulta de bases de datos (tabla 10), especialmente en situaciones que requieren tomar medidas urgentes. Las bases de datos, de forma casi inmediata, pueden reforzar o debilitar la señal y, en cualquier caso, pueden ser muy útiles para identificar posibles factores de riesgo que deban tenerse en cuenta en el diseño de estudios epidemiológicos más específicos. Un estudio epidemiológico requiere una base de datos con el tratamiento de los pacientes y una base de datos con las reacciones adversas. Ambas bases de datos pueden estar unidas (como en la General Practice Research Database) o en bases separadas que puedan unirse mediante un número de identificación del paciente (MEMO de Tayside). A partir de ellas se identifican los casos individuales y se analizan sus características mediante sus historias clínicas. Las conclusiones de los estudios epidemiológicos pueden estar afectadas por sesgos de selección y de información, así como por la presencia de factores de confusión. Una posibilidad es que el medicamento se esté utilizando en una población diferente que las demás alternativas. Por ejemplo, si se comercializa un analgésico antiinflamato-

rio con la esperanza de que sea menos gastrolesivo que otro puede utilizarse selectivamente en pacientes que tengan problemas gastrointestinales y originar un mayor riesgo que sus alternativas (3).

**Tabla 10**

Principales métodos utilizados en los estudios de seguridad de medicamentos

	<b>País</b>	<b>Ejemplos</b>
Casos		
Series de casos		
Programa de notificación espontánea	OMS	
Monitorización intensiva	Estados Unidos	Boston Collaborative Surveillance Program
Bases de datos multipropósito	Gran Bretaña	General Practice Research Database MEMO (Tayside) PEM (DSRU) MediPlus
	Holanda	Pharmo
	Italia	Friuli-Venezia-Giulia
	Alemania	MediPlus
	Dinamarca	OPED (Funen)
	Estados Unidos	GHC of Puget Sound Medicare Medicaid COMPASS VAERS
	Canadá	Saskatchewan
Seguimiento poscomercialización		
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	Gran Bretaña	PEM
Estudios de cohorte		
Estudios de caso-control		
Ensayos clínicos		

Waller y Lee (3).

## Métodos para detectar reacciones adversas

Los estudios de farmacovigilancia pueden clasificarse en experimentales (ensayos clínicos) y observacionales y, estos a su vez en analíticos (estudios de cohorte y caso-control) y descriptivos. También pueden clasificarse en estudios pre-clínicos, ensayos clínicos precomercialización (fases I, II y III) y poscomercialización (fase IV), notificaciones espontáneas de casos (casos, series

de casos, sistemas nacionales y sistemas internacionales), estudios epidemiológicos (de cohorte y caso-control), bases de datos específicas (acontecimientos ligados a la prescripción, monitorización intensiva) y bases de datos con otros propósitos (tabla 10) (3,7-12,16).

La generación de una señal suele partir de los sistemas de notificación espontánea, aunque también son importante los sistemas de monitorización intensiva y las grandes bases de datos multipropósito. La cuantificación del riesgo y especialmente la verificación de una hipótesis puede hacerse también con estas grandes bases de datos pero pueden requerir poner en marcha métodos más específicos para el estudio de la señal como estudios de seguimiento poscomercialización, estudios de acontecimientos ligados a la prescripción, estudios de cohorte y caso-control y ensayos clínicos.

En la tabla 11 se resumen los métodos más adecuados para detectar una reacción adversa en función de su frecuencia. Los ensayos clínicos suelen detectar las reacciones adversas de tipo A frecuentes, mientras que los estudios epidemiológicos suelen ser más útiles para detectar las reacciones de tipo B raras (6). Las características de los diferentes métodos de farmacovigilancia con relación a su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores precoces, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la tabla 12.

**Tabla 11**

Métodos adecuados para detectar reacciones adversas a fármacos de acuerdo a la frecuencia de la reacción adversa

Método	Frecuencia de la reacción adversa						
	>1/10	1/10 a 1/100	1/100 a 1/1.000	1/1.000 a 1/1.000	1/5.000 a 1/10.000	1/10.000 a 1/50.000	>1/50.000
Notificaciones espontáneas (internacional)	-			+	+	+	+
Notificaciones espontáneas (nacional)	-	-	+	+	+	+	
Monitorización intensiva hospitalaria	-		+	+		-	-
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción			+	+		-	-
Estudios caso-control	-	-		+	+	-	-
Fusión de registros	-	-	+	+		-	-
Estudios de cohorte	-		+		-	-	-
Comercialización monitorizada	-	+		-	-	-	-
Ensayos clínicos	+	+		-	-	-	-

**Tabla 12**

Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos

Técnica	Coste	Sensibilidad	Indicador precoz	Indicador a largo plazo	Número de fármacos monitorizados
Casos	+	+	++++	±	++++
Notificación espontánea	++	++	+++	±	++++
Estadísticas vitales	+	0	+++	+	++
Monitorización intensiva	++	+++	++	0	++
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	++++	++++	++	++	+
Estudios de cohorte	+++	++++	+	++	+
Estudios caso-control	++	+++	++	+++	+++
Fusión de registros	++++	++++	+	+++	++++

### ***Notificaciones espontáneas***

a) *Casos clínicos*. Describen casos aislados sobre la toxicidad de un determinado tratamiento. En general, un caso aislado no permite establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras explicaciones. Excepcionalmente pueden servir de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y reaparece al reintroducirla. Este método permitió sospechar la focomelia por talidomida, el síndrome oculomucocutáneo por practolol, la hepatotoxicidad por halotano, o la embolia pulmonar por anticonceptivos orales.

b) *Series de casos*. Pueden proceder de un investigador, un grupo de investigadores, un hospital, una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Generan una señal e incluso permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil de la reacción adversa. Contribuyen a confirmar la existencia de una relación, pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con la que se produce en la población expuesta.

c) *Programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas*. Es un método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de farmacovigilancia en el que participan más de 47 países y contiene más de 2 millones de notificaciones. Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por los profesionales sanitarios

a los Centros Regionales del Sistema Español de Farmacoovigilancia mediante la *tarjeta amarilla*. En algunos países hay posibilidad de que notifiquen también los propios usuarios. Los Centros regionales, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del médico notificador, codifican las notificaciones, las evalúan mediante una modificación del algoritmo de Karch y La-sagna y las envían al Centro Coordinador de la Agencia Española del Medicamento que a su vez las envía al Centro Internacional de la OMS en Uppsala. Su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas de los nuevos medicamentos y vigilar las reacciones adversas graves y raras de todos los medicamentos, alertando a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de tipo B de baja incidencia ya que, al agrupar a un gran número de países, la población bajo estudio es muy grande. Sus principales limitaciones son la infranotificación y la dificultad en valorar la relación causa-efecto ya comentadas. Una señal puede partir de un solo Centro cuando coinciden tres o más notificaciones graves o inesperadas en un bloque o cuando ante un caso grave o inesperado se consulta la base nacional FEDRA y se detectan tres o más notificaciones similares. También puede realizarse una búsqueda sistemática de señales mediante métodos automatizados ya comentados (3,17).

### ***Estudios generales***

a) *Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados*. Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria independientemente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso y las patologías presentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de la historia clínica del paciente y de entrevistas con los pacientes y médicos. Un ejemplo es el programa norteamericano *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. Es especialmente útil para el estudio de efectos agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas y valorar cuantitativamente sospechas previas.

b) *Bases de datos multipropósito*. Recogen en una gran base los datos sobre acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en régimen extrahospitalario como hospitalario. Son de dos tipos, las que fusionan bases diferentes mediante un número de identificación común (*record-linkage-databases*), como las de Group Health Cooperative of Puget Sound, Medicaid y Medicare de Estados Unidos y la de Saskatchewan de Canadá, y las que recogen en una base global los tratamientos y las patologías (*physician-office-based*) como la General Practitioner Rese-

arch Database. La GPRD recoge los datos sobre acontecimientos clínicos y tratamientos prescritos en 4 millones de personas por unos 1.800 médicos de atención primaria que los atienden y ha servido para analizar la relación entre arritmias y terolidina, intentos suicidas tras antidepresivos, riesgo de sangrado gastrointestinal y alteraciones hepáticas tras AINE, o riesgo de tromboembolismo tras anticonceptivos y tratamiento hormonal sustitutivo. Existen pequeñas diferencias entre ellas: la GPRD parte de los medicamentos prescritos en atención primaria, la MEMO de Tayside de los dispensados tanto en atención primaria como especializada; los consumidos sólo pueden conocerse mediante entrevista o estudios de cumplimiento. La base de datos Medicaid de Estados Unidos incluye solamente pacientes de beneficencia. Una de las más completas es la de Saskatchewan en Canadá que incluye datos de atención primaria y especializada de toda la población. Estas bases permiten detectar reacciones adversas de baja frecuencia, establecer su frecuencia y riesgo. Aunque es probable que permitan detectar más señales que otros métodos, las bases de datos multipropósito se utilizan más para investigar la señal que para generarla. La calidad cualitativa y cuantitativa de estas bases debe contrastarse mediante un análisis de las historias clínicas ya que una pobre calidad repercutiría en una baja capacidad de detectar una asociación más que en detectar falsas asociaciones (3,7,18,19). Es necesario y urgente desarrollar una base de datos de estas características en España que permita cuantificar el riesgo de las señales emitidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia para aumentar la solidez científica de las medidas reguladoras.

### ***Estudios específicos***

a) *Estudios de farmacovigilancia poscomercialización (Post-marketing surveillance)*. Estudian de forma sistemática la aparición de reacciones adversas en 5.000-10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento. Pueden ser transversales (en los que se recogen en muestras representativas de la población la prevalencia de reacciones adversas) y longitudinales para el estudio de la incidencia y la estimación del riesgo absoluto. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo relativo y la imposibilidad de detectar reacciones adversas raras.

b) *Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (Prescription-Event Monitoring)*. Consiste en identificar a los primeros 5.000 a 10.000 pacientes tratados con un nuevo medicamento a partir de los datos de dispensación y pedir a los médicos prescriptores que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa. Permite generar y verifi-

car hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y establecer su incidencia. Este programa tiene datos sobre más de 700.000 pacientes tratados con nuevos medicamentos y se han realizado más de 65 estudios de cohorte con una media de 11.000 pacientes por cohorte. Una de sus características más importantes es que proporciona datos sobre el riesgo de efectos teratogénos y sobre el riesgo de reacciones adversas en poblaciones especiales como ancianos y niños que habitualmente no se incluyen en los ensayos clínicos, como el riesgo de reacciones cutáneas graves por lamotrigina en niños (20).

c) *Estudios de cohorte y caso-control*. Son estudios epidemiológicos observacionales en los que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis. Los *estudios de cohorte* pueden ser prospectivos o retrospectivos, la selección de los pacientes se realiza sobre la base de la exposición o no a un medicamento y permite detectar múltiples reacciones adversas; mediante impresos específicamente diseñados, o a partir de las historias clínicas, se realiza un seguimiento de ambas poblaciones para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas que interese valorar (p. ej., la relación entre anticonceptivos y cáncer de mama o entre analgésicos y nefrotoxicidad). En los *estudios caso-control* la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada patología que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha patología. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes (p. ej., fármacos que pueden producir agranulocitosis o síndrome de Guillain-Barré), pero también ha contribuido a demostrar la relación causal de otras reacciones más frecuentes como el aumento del riesgo de hemorragia por moxalactam. Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en el caso-control se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos (figura 5). En los estudios de cohorte se estima tanto el riesgo absoluto como el riesgo relativo. En los de caso-control se puede valorar el riesgo relativo como razón de ventajas pero no el riesgo absoluto. Los estudios de cohorte de campo pueden requerir identificar los pacientes, a veces cientos de miles, expuestos y no expuestos a un medicamento mediante entrevista o análisis de sus historias clínicas y seguirlos durante años. Esto hace que este tipo de estudios sea poco frecuente. Las bases de datos multipropósito se han utilizado

para realizar tanto estudios de cohorte como de caso-control. También permiten realizar estudios caso-control en el contexto de un estudio de cohorte. La ventaja de estos estudios caso-control anidados dentro de un estudio de cohorte es que asegura que los controles son de la misma población que los casos y que permite valorar el riesgo absoluto. No obstante, estas grandes bases de datos pueden tener problemas respecto a la población incluida, la calidad de sus datos y la falta de información sobre factores de confusión característicos (3,7,16,18).

d) *Ensayos clínicos*. Los ensayos clínicos son los únicos métodos experimentales que al controlar todos los factores de confusión permiten comparar dos poblaciones que se diferencian solamente en la exposición al medicamento. Por tanto son los únicos que pueden demostrar estadísticamente una relación de causalidad. Sin embargo, como se ha comentado, tienen importantes limitaciones que impiden su uso más habitual en farmacovigilancia. De hecho, hay estudios como los de los efectos teratógenos que no pueden realizarse mediante ensayos clínicos. Los ensayos clínicos encaminados a investigar posibles reacciones adversas deben incluir un número de pacientes suficientemente grande como para detectar reacciones adversas poco frecuentes y su duración debería permitir detectar las reacciones adversas que aparecen con una exposición prolongada. En cuanto a la selección de los pacientes deberían hacerse en las poblaciones de riesgo como ancianos, niños o pacientes con otras patologías o que toman determinados medicamentos que aumentan el riesgo. En estos ensayos clínicos es importante que haya un grupo independiente de seguridad con capacidad para analizar los acontecimientos adversos que se vayan produciendo en relación con el tratamiento (3).

e) *Metaanálisis*. Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones válidas, con el fin de llegar a una única conclusión sobre la eficacia y toxicidad de un determinado tratamiento (p. ej., la eficacia y toxicidad de los aminoglucósidos en una toma al día frente a tres tomas al día). En estos metaanálisis deben valorarse los estudios que se han incluido y excluido, la calidad de dichos estudios, la forma de expresar los resultados y la homogeneidad de la población estudiada. Uno de sus problemas es el sesgo de que sólo se publiquen los ensayos con resultados positivos. El metaanálisis es cada vez más utilizado y aceptado para valorar conjuntamente los resultados de diversos ensayos clínicos pero todavía no está bien establecida su utilización con estudios epidemiológicos. Ha permitido detectar un aumento de mortalidad asociado al uso profiláctico de lidocaína intravenosa en pacientes con infarto de miocardio (3,16).

## Resumen

El hecho de que se haya registrado un nuevo medicamento no significa que se conozca todo sobre él y debe continuarse vigilando su seguridad durante toda la vida del medicamento. Tras presentar los problemas que puede plantear un medicamento después de su comercialización y definir los términos más habitualmente manejados como reacción adversa y señal, se describen los tipos de reacciones adversas y los procedimientos epidemiológicos utilizados para cuantificar el riesgo y verificar una hipótesis. Se comentan los criterios para valorar la relación causa-efecto en general y en un caso concreto y las principales características, ventajas e inconvenientes de los métodos que se utilizan para generar e investigar una señal. Las señales o alertas suelen generarse en los 5 primeros años de uso del medicamento y pueden obligar a restringir su uso o retirarlo. Además de las alertas generadas en los Centros Regionales de Farmacovigilancia, puede realizarse una búsqueda activa de señales mediante métodos automatizados. Los estudios epidemiológicos que se utilizan para investigar las señales, además de tener un elevado coste, requieren un notable tiempo y esfuerzo, por lo que cada vez se recurre más a la consulta de bases de datos que permiten reforzar o debilitar la señal de forma inmediata. Las bases multipropósito pueden, además, utilizarse para generar señales. Es necesario y urgente desarrollar una base de datos de estas características en España.

## Bibliografía

1. Meyboom, R.H.B., Lindquist, M., Egberts, A.C.G.: *An ABC of drug-related problems*. Drug Safety 2000, 22:415-423.
2. Madurga, M., Soucheiron, C.: *Buenas prácticas de farmacovigilancia: una propuesta*. En: Grupo IFAS (ed.): "Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea". Jarpyo, Madrid, 1998, pp. 113-130.
3. Waller, P.C., Lee, E.H.: *Responding to drug safety issues*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 1999, 8: 535-552.
4. Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G., Gribnau, F.W.J., Hekster, Y.A.: *Pharmacovigilance in perspective*. Drug Safety 1999, 21: 429-447.
5. Dormann, H., Muth-Selbach, U., Krebs, S., Criege-Rieck, M., Tegeder, I., Schneider, H.T., Hahn, E.G., Levy, M., Brune, K., Geisslinger, G.: *Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting*. Drug Safety 2000, 22: 161-168.
6. Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G., Edwards, I.R., Hekster, Y.A., Koning, F.H.P., Gribnau, F.W.J.: *Principles of signal detection in pharmacovigilance*. Drug Safety 1997a, 16: 355-365.
7. Einarson, T.R., Bergman, U., Wiholm, B.E.: *Principles and practice of pharmacoepidemiology*. En: Speight, T.M., Holford, N.H.G. (ed.): "Avery's drug treatment: a guide to the properties, choice, therapeutic use and economic value of drugs in disease management", 40 ed., ADIS International, Auckland, 1997, pp. 371-392.

8. Vallvé, C.: *Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia*. J.R. Prous, Barcelona, 1987.
9. Inman, W.H.W.: *Monitoring for drug safety*, 20 ed., MTP Press, Lancaster, 1986.
11. Laporte, J.R., Tognoni, G.: *Principios de epidemiología del medicamento*, 20 ed. Masson-Salvat, Barcelona, 1993.
12. Armijo, J.A.: *Farmacología clínica: objetivos y metodología*. En: Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. (ed.): "Farmacología humana", 3ª ed., Masson, Barcelona, 1997, pp. 177-202.
10. Strom, B.L.: *Pharmacoepidemiology*, 2ª ed., John Wiley, Chichester, 1994.
13. Laporte, J.R., Carné, X.: *Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia*. En Laporte, J.R., Tognoni, G. (ed.): "Principios de epidemiología del medicamento", 20 ed., Masson-Salvat, Barcelona, 1993, pp. 111-130.
14. Meyboom, R.H.B., Hekster, Y.A., Egberts, A.C.G., Gribnau, F.W.J., Edwards, I.R.: *Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance*. Drug Safety 1997b, 17: 374-389.
15. Hill, A.B.: *The environment and disease: association or causation?* Proceedings of the Royal Society of Medicine 1965, 58: 295-300.
16. Brewer, T., Colditz, G.A.: *Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs*. JAMA 1999, 281: 824-829.
17. Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I.R., Olsson, S., Orre, R., Lansner, A., De Freitas, R.M.: *A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation*. European Journal of Clinical Pharmacology 1998, 54: 315-321.
18. Pérez-Gutthann, S., Castellsagué, J.: *Aplicación de la epidemiología y uso de las bases de datos informatizadas en la investigación farmacéutica. Bases de datos informatizadas en Europa*. En: Grupo IFAS (ed.): *Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea*. Jarpyo, Madrid, 1998, pp. 131-146.
19. Currie, C.J., MacDonald, T.M.: *Use of routine healthcare data in safe and cost-effective drug use*. Drug Safety 2000, 22: 97-102.
20. Mackay, F.J.: *Post-marketing studies: the work of the drug safety research unit*. Drug Safety 1998, 19: 343-353.