

ORGANIZACION Y METODOS PARA GARANTIZAR EL PRINCIPIO DE BENEFICENCIA EN LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

Dr. Luis Matos Espiño

Servicio Farmacovigilancia, SERGAS, Santiago.

I. INTRODUCCION:

"Primum non nocere"

El principio de beneficencia obliga en primer lugar a "no hacer daño" y en segundo término a "maximizar los beneficios posibles y minimizar los riesgos e incomodidades".

Para defender y garantizar el principio de beneficencia en la utilización de medicamentos, las autoridades sanitarias nacionales e internacionales desarrollaron una serie de estrategias organizativas y métodos de detección y evaluación, que son objeto de revisión y estudio en el presente trabajo.

La terapia farmacológica está inevitablemente expuesta a la aparición de reacciones adversas, efectos colaterales y efectos secundarios. Se considera "**reacción adversa**" a cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con dosis normalmente utilizadas en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. "**Efecto colateral**" es aquel que forma parte de la misma acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de su aplicación. El "**efecto secundario**" es aquel que surge como consecuencia de la acción fundamental del fármaco pero que no es parte inherente a ella.

Ciñéndonos a los antecedentes situados dentro del periodo científico de la farmacología,

Wade recuerda que ya en 1877 se inició el primer estudio sobre reacciones adversas de un medicamento, al ser creado un comité encargado de estudiar los casos de muerte súbita observados en el periodo de inducción de la anestesia con cloroformo.

Hasta el término de la segunda guerra mundial se sucedieron algunos episodios relativos a algunos efectos directamente atribuibles al empleo de ciertos medicamentos: la observación de necrosis hepáticas consecutivas a tratamiento antilúético con arsenicales, el descubrimiento de la acción hepatotóxica del cincofeno, la demostración de que la aminopirina era capaz de provocar agranulocitosis, el centenar de muertes consecutivas a la infusión de un jarabe de sulfamidas que contenía como excipiente dietilenglicol, etc. Se trataban en todo caso de cuadros muy llamativos que difícilmente podían escapar a una observación rutinaria de los pacientes afectados.

Con la llamada "explosión farmacológica" ocurrida en la década de los cincuenta, al disponer el médico de un gran número de medicamentos altamente activos y, por tanto, potencialmente tóxicos, la aparición de reacciones adversas se han convertido en un fenómeno epidemiológico. En 1960-62, todavía no se disponía en Europa Occidental de métodos sistemáticos para el estudio de las reacciones adversas producidas por medicamentos. La primera alarma fue dada por un médico en una carta al director del *Lancet*. Poco después un pediatra alemán escribió a la misma sección de la citada revista para presentar 52 casos adicionales de focomelia, junto a datos que responsabilizaban a la talidomida en la producción de esta grave malformación congénita y de otras. El carácter

ter explosivo de la epidemia, la frecuencia extraordinariamente baja de la malformación antes de la comercialización de la talidomida, el hecho de que la talidomida había sido recientemente comercializada junto a otros factores sugerían una relación causal entre la ingesta de talidomida en los primeros meses del embarazo y la aparición de graves malformaciones en las extremidades.

La tragedia de la talidomida constituyó una trágica ilustración de las graves consecuencias que puede llegar a tener la ingesta de medicamentos. La organización de sistemas nacionales para la notificación espontánea y la monitorización de las reacciones adversas fué una de las medidas extensamente discutidas que podían prevenir o al menos limitar catástrofes similares en el futuro.

La OMS asumió un activo papel en estas discusiones, en particular en la organización de reuniones de varios grupos de expertos. Durante los años 60 se organizaron sistemas de monitorización de notificaciones espontáneas de reacciones adversas en Australia, Canadá, Checoslovaquia, Estados Unidos, Irlanda, Japón, Nueva Zelanda, los Países Bajos, los Países Escandinavos, el Reino Unido y la República Federal Alemana. En la actualidad existen centros de este tipo en más de 25 países.

En general los sistemas de monitorización desarrollados en cada país han seguido el mismo esquema. Se ha organizado un centro nacional para animar la notificación espontánea de reacciones adversas, recoger y procesar las notificaciones y finalmente elaborar y distribuir los resultados más interesantes. En la mayoría de los casos, el centro ha estado formado por una parte ejecutiva con personal

médico y/o de otro tipo que realiza el trabajo cotidiano, que en gran parte es de rutina. Este personal es apoyado por un Comité Consultivo de expertos con responsabilidad general sobre el sistema y con responsabilidad concreta sobre las acciones que haya que emprender, como por ejemplo información sobre problemas específicos detectados por el sistema, compilaciones periódicas sobre estadísticas nacionales sobre reacciones adversas o propuestas al organismo nacional responsable del registro de medicamentos sobre acciones específicas que han de emprenderse en relación con posibles riesgos graves relacionados con la administración de determinados fármacos.

II. PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS):

En resoluciones adoptadas por la Asamblea Mundial de la Salud en 1962 y 1963 se encargó al Director General a iniciar un programa para la promoción de la seguridad y la eficacia de los medicamentos. Se recomendaba a los Estados miembros que recogieran información sobre reacciones adversas a medicamentos. A consecuencia de las intenciones expresadas en estas resoluciones, la OMS convocó a diversos grupos de expertos en 1964 y 1965 para que analizaran las maneras y los medios con los que podían realizar las citadas resoluciones.

En 1968 comenzó un programa piloto de investigación de la OMS. Diez países miembros acordaron enviar las notificaciones sobre reacciones adversas a medicamentos recibidas mediante sus respectivos sistemas nacionales de notificación voluntaria a un

Centro de Monitorización de Medicamentos de la OMS que fué organizado en Alejandría (Virginia, EEUU). Durante los tres años siguientes en el centro de la OMS se desarrolló la metodología necesaria para el procesamiento, almacenamiento, explotación y difusión de los datos internacionales sobre reacciones adversas a medicamentos.

Cuando el proyecto fue evaluado en 1970, la Asamblea Mundial de la Salud, llegó a la conclusión de que debía establecerse un sistema de monitorización permanente. El Centro de Monitorización de Medicamentos de la OMS se trasladó a la sede de la OMS en Ginebra en 1971, por razones de relación coste/eficacia.

La creciente opinión internacional favorable a la necesidad de la comunicación entre diferentes países en el campo de la monitorización de reacciones adversas llevó a que un número cada vez mayor de países se adhieren al programa de la OMS. Durante los años 60, el número de países participantes aumentó hasta 23. A consecuencia de esta expansión, el número de notificaciones que llegaban al centro de la OMS también aumentó. Luego de numerosas reuniones se contrataron especialistas con el fin de evaluar las seriales y la información originada por el sistema de monitorización de la OMS. Aunque se reforzó el valor del programa, también se pusieron de manifiesto algunas insuficiencias, como:

- No se cubrieron totalmente las esperanzas iniciales de que este programa pudiera dar una alarma precoz efectiva sobre reacciones adversas anteriormente insospechadas.

- El archivo de datos acumulados no daba una información fiable sobre la incidencia absoluta o relativa de reacciones específicas.

Debido a algunos cambios de prioridades que se registraron en la OMS a mediados de los años 60, esta organización consideró cada vez más difícil el funcionamiento del programa de monitorización de fármacos. Para evitar su suspensión por falta de recursos económicos, la OMS ofreció al gobierno sueco hacerse cargo de los aspectos operativos del programa. Esta propuesta fué aceptada en enero de 1978, y el gobierno sueco fundó un Centro Colaborativo de la OMS para el Programa Internacional de Farmacovigilancia. Este Centro se encuentra en Upsala, en el mismo edificio que el gobierno responsable del registro de medicamentos en Suecia. En todos los demás aspectos, el centro está separado del organismo encargado del control de los medicamentos en Suecia. La OMS sigue teniendo la responsabilidad de las decisiones referentes la política y las actividades del Centro.

Las funciones del Centro Colaborativo son:

1. Recoger, analizar, almacenar, explotar y tabular los informes sobre sospechas de reacciones adversas a fármacos recibidos de centros nacionales que participan en el programa de la OMS.

2. Hacer un seguimiento de la literatura científica en el campo de las reacciones adversas a medicamentos.

3. Desarrollar métodos para valorar la incidencia y la significación de las reacciones adversas y para obtener señales de aviso precoces sobre reacciones adversas a medicamentos.

4. Iniciar y realizar estudios científicos sobre la aparición de reacciones adversas a medicamentos.

5. Suministrar a la OMS los resultados obtenidos de las actividades citadas en los

puntos anteriores y ayudarla en la preparación de información relevante para su distribución a los centros nacionales y a otros centros.

6. Ayudar al establecimiento y desarrollo de centros nacionales de farmacovigilancia en países en vías de desarrollo y al mejoramiento de sus programas de farmacovigilancia.

7. En colaboración con la OMS, organizar reuniones científicas para revisar y valorar la información recogida por el centro.

A. FUENTES Y CANALES PARA LOS DATOS SOBRE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

Los sistemas de notificación voluntaria dependen de profesionales médicos atentos que estén bien informados sobre la posibilidad de que los medicamentos puedan producir efectos indeseables y que estén preparados para informar a otras personas sobre sus observaciones. Cada país tiene sus propias normas sobre lo que debe ser notificado por los profesionales médicos al centro nacional de monitorización. Para los fines del programa de la OMS, una reacción adversa ha sido definida como la que es perjudicial e indeseada, y que se presenta a las dosis normalmente utilizadas en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. En algunos países se ha pedido a los médicos que concentren sus notificaciones en reacciones graves o inesperadas y en reacciones a medicamentos de reciente comercialización.

En cada uno de los centros nacionales se ha diseñado un modelo de ficha para la notificación. Estas fichas son distribuidas por

medios diversos a los potenciales notificadores, por ejemplo como páginas intercaladas en la revista médica nacional.

La mayoría de las notificaciones de reacciones adversas llegan al centro nacional de monitorización directamente de los médicos u otros profesionales sanitarios. En algunos países la mayoría de las notificaciones llegan a través de la industria farmacéutica. Una pequeña proporción de notificaciones proceden de ensayos clínicos o de estudios especiales de farmacovigilancia, pero cuando es así esta circunstancia se indica específicamente en las notificaciones. En la mayoría de los países, cada una de las notificaciones es sometida, tras su recepción a una valoración médica de la posible relación de causa a efecto entre el fármaco administrado y la reacción adversa. A menudo esta valoración se hace con la ayuda de un Comité Consultivo formado por especialistas sanitarios. La información contenida en la notificación es examinada en cada centro nacional y constituye la base para una valoración de la situación del país en el campo de las reacciones adversas. Los datos son transmitidos al Centro de Monitorización de la OMS de manera periódica. Esto se puede realizar bien en un impreso especial de la OMS para la notificación de reacciones adversas o bien en forma de información computerizada en una cinta magnética.

B. INFORMACION TRANSMITIDA AL CENTRO DE LA OMS.

Puede dividirse en cuatro bloques:

1. Identificación del caso y datos del paciente.
2. Descripción de la reacción adversa.

3. Información sobre los fármacos administrados.

4. Datos básicos y comentarios del centro nacional.

Puesto que un análisis de las notificaciones almacenadas en el centro de la OMS demostró que muchos apartados de la hoja de notificación eran utilizados muy raramente, en 1980 se decidió utilizar un nuevo modelo de notificación, simplificado y mejorado. Este nuevo modelo se introdujo a lo largo del año 1981. También se distribuyeron normas sobre la correcta utilización de los impresos.

Cada notificación es identificada por un código indicativo del país y un número de identificación nacional. Se da información sobre el origen de la notificación (hospital, médico general, ...) y sobre la edad, sexo y origen étnico del paciente.

La reacción adversa se describe con los términos preferidos de la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS. En la descripción de la medicación que el paciente ha tomado antes de que comenzara la reacción, es preferible indicar el nombre comercial. Sin embargo, si este no es conocido, se puede indicar el nombre genérico internacional. En el impreso hay espacio para indicar la pauta de dosificación, la vía de administración, la duración y la indicación del tratamiento, hasta para un máximo de seis medicamentos. Si el paciente ha tomado más de seis fármacos, se debe indicar la cantidad total. Cada notificación debe contener, además una indicación de 1 fármaco o fármacos que se consideran sospechosos de haber producido la reacción.

Si el fármaco sospechoso ha sido retirado (desesposición) y reinstaurado (reexposición), se puede transmitir información sobre la posi-

ble mejoría y/o repetición de los síntomas. Además, también se pueden indicar cuadros predisponentes o contribuyentes, como insuficiencia renal o alcoholismo, así como el curso del cuadro descrito (recuperación, secuelas o muerte). Finalmente se indica la evaluación de la relación causal fármaco-reacción que ha hecho cada centro nacional.

C. TRATAMIENTO DE LAS NOTIFICACIONES EN LA OMS

El Banco de Datos Informático INTDIS:

La gran cantidad de información sobre reacciones adversas que se guarda en el Sistema Internacional y en otros registros parecidos hace que sea necesario emplear técnicas avanzadas de informática para su tratamiento. En Alejandría (EE UU) se prepararon programas y archivos computerizados durante la primera fase de operatividad del programa y que posteriormente fueron desarrollados en Ginebra en la década de los 70.

Cuando el programa de Farmacovigilancia fue trasladado a Upsala, se consideró que era necesario modernizar los medios informáticos. Se han mantenido la estructura y el contenido originales de los registros, pero se ha desarrollado un nuevo banco de datos que permite acceder a los datos a través de una terminal de computadora y que acelera el tiempo necesario de procesamiento.

El banco de datos INTDIS (International Drug Information System) comprende diferentes archivos que están conectados a través de determinados campos comunes. Todos los tipos de información pueden ser conectados con cualquier otra sección del banco de datos. Eso significa que la misma información sólo debe ser almacenada en un archivo.

La información sobre las nuevas notificaciones se almacena en la sección de Notificaciones, que se divide en cuatro ficheros que se corresponden con los cuatro bloques de información del impreso de notificación. En la sección de notificaciones se almacena la información sobre todos los casos notificados durante los trece años de funcionamiento del programa. Con el fin de ahorrar tiempo de procesamiento, toda la información contenida en la sección de notificaciones, así como en el resto de las secciones, se almacena en sólo en forma de números codificados. En la sección de terminología hay una traducción de los códigos de reacciones adversas en texto, y en la sección de medicamentos se encuentra la traducción de los números de registro de los medicamentos en sus nombres. Desde la sección de medicamentos hay una conexión con la sección de sustancias, que da el nombre genérico y la clasificación química de todos los productos almacenados en la sección de medicamentos sólo en forma de su número del Servicio de Chemical Abstracts (número CAS). Esta disposición del banco de datos permite disponer de un proceso complejo y flexible. La complejidad es una ventaja cuando se tabulan informes de resultados y se responden a cuestiones específicas planteadas desde los centros nacionales y la flexibilidad simplifica los cambios en la estructura de un fichero o la adición de nuevos ficheros en cualquiera de las secciones, sin influir sobre la estructura básica del banco de datos.

Los informes sobre reacciones adversas se reciben desde los centros nacionales al centro internacional, bien en forma de impresos o bien en forma de cintas magnéticas. Puesto que la mayoría de los centros disponen de

modernas técnicas informáticas para cubrir sus necesidades locales de monitorización de reacciones adversas la mayoría de las notificaciones de los centros a la OMS se realiza a través de cintas magnéticas lo que facilita el tratamiento de las notificaciones en el centro internacional.

La estructura del banco de datos INTDIS es aplicable a cualquier país. Antes de ser introducidas en el fichero computerizado central, las notificaciones son sometidas a un programa de validación con el fin de asegurar que han sido correctamente formuladas según las instrucciones de la Guía suministrada a los centros nacionales para la codificación de las notificaciones de reacciones adversas. Los términos de reacciones adversas y los nombres de los medicamentos también son comprobados por el programa, y los nuevos términos para reacciones adversas y para fármacos anteriormente no notificados son codificados por separado, con el fin de ser introducidos en sus respectivos diccionarios.

Terminología de reacciones adversas:

La terminología de reacciones adversas fue creada en 1968 por la amalgama de términos procedentes de diccionarios relevantes que ya se utilizaban en algunos países. Se trata de una terminología abierta, a la que se añaden nuevos términos según las necesidades y que en la actualidad comprende más de 1.100 denominados "términos preferentes o preferidos". La terminología de reacciones adversas está construida como una estructura ramificada. Todos los términos que pertenecen al mismo sistema orgánico se agrupan en una clase de Sistemas Orgánicos. En conjunto hay 30 clases de sistemas orgánicos. Los ter-

minos preferentes (incluidos junto a otros términos sinónimos con el fin de ayudar a los centros nacionales a encontrar el término preferido adecuado) son los únicos que se utilizan en el input de información. Los términos preferidos se agrupan en términos de alto nivel, que son grupos de términos para cuadros cualitativamente parecidos, pero diferentes desde un punto de vista cuantitativo.

Diccionario de medicamentos:

El diccionario de medicamentos contiene términos referentes a todos los medicamentos citados en las notificaciones de reacciones adversas desde comienzos del programa en 1968, independientemente de que hayan sido citados como fármaco sospechoso o no. En general los medicamentos se citan por su nombre comercial. Los medicamentos que contienen el mismo o los mismos ingredientes se agrupan bajo un nombre de "medicamento preferido". Para los medicamentos con un solo principio activo se emplea el nombre genérico internacional como nombre preferido, mientras que para las combinaciones de dos o más principios activos se elige el primer nombre de las especialidades farmacéuticas que aparecen en la notificación, junto al laboratorio fabricante, el catálogo nacional en el que está descrito y la clasificación farmacológica y terapéutica.

Recirculación de la información:

La recirculación de la información a los centros de los países participantes se realiza con diferentes compilaciones que son esencialmente las mismas de Ginebra. Cada tres meses se preparan las listas de señales que tienen el objeto de llamar la atención sobre

reacciones adversas nuevas, graves o inesperadas. La lista de items "nuevos para el sistema" comprende todas las combinaciones de fármacos con reacciones adversas que no habían sido previamente notificadas. Existen cuatro listas que corresponden a diferentes tipos de reacciones adversas que requieren una atención especial:

- Alteraciones fetales.
- Muertes
- Neoplasias
- Dependencia de drogas

A estas listas se han añadido datos sobre el número de veces que una misma reacción costa en el archivo y sobre el país que ha sido notificada, con el fin de facilitar el contacto entre los centros nacionales. A través de la lista de "posible interés" se pueden cubrir peticiones de seguimiento de la frecuencia de reacciones adversas de interés particular para un centro nacional. En esta lista también se incluyen referencias bibliográficas con el fin de detectar las primeras señales de nuevas reacciones adversas por publicaciones médicas. Como suplemento de las listas cuatrimestrales de señales se producen documentos anuales de referencia. El documento-informe de tipo A presenta todas las sospechas de reacciones adversas a todos los fármacos notificadas durante el año. Se suministran datos de frecuencia referentes a los últimos cuatro años junto con el número total de notificaciones correspondientes a cada combinación medicamento-reacción adversa. Anualmente también se producen listados de la totalidad del contenido del Diccionario de Reacciones Adversas a Medicamentos.

Se mantiene una estricta confidencialidad

en relación con todo el material producido a partir de los datos que llegan al Centro Internacional, ya que algunas notificaciones pueden no ser evaluadas de manera individual, personas que trabajan fuera del programa y que no tengan experiencia en la monitorización de reacciones adversas pueden interpretar mal los datos examinados. Sin embargo, la lista de referencia de medicamentos y la Terminología de Reacciones Adversas son distribuidas a personal externo y resultan útiles para la industria farmacéutica y para los nuevos centros nacionales para poner en marcha sistemas de monitorización de las reacciones adversas.

A petición de los centros nacionales se realizan búsquedas especiales de información en el archivo de datos. Se pueden realizar compilaciones individuales de cualquier tipo de información con el fin de facilitar una respuesta rápida a los tipos de preguntas más frecuentes. Uno de estos programas básicos da todas las reacciones a un fármaco en particular en el mismo formato que el documento de referencia-informe de tipo A.

Un Centro Nacional puede tener acceso a la información almacenada en el centro de Upsala a través de una terminal de ordenador situada en el mismo centro, conectada con el computador de Upsala a través de una línea telefónica ordinaria o de internet. Se han diseñado programas para dar respuestas a algunas consultas frecuentes. A través de estas terminales externas no se pueden hacer adiciones o subtracciones de los archivos de datos. Además se realiza un seguimiento de las notificaciones de reacciones adversas aparecidas en la literatura médica, tanto para captar las primeras señales de nuevas reacciones

adversas que deben ser incluidas en la lista de posible interés como para complementar los resultados de búsquedas especiales realizadas en respuesta a consultas específicas.

La confidencialidad de la información recogida en el centro de la OMS ha sido motivo de cierta controversia. Puesto que una proporción elevada de las notificaciones constituyen sospechas no confirmadas, que ulteriormente se puede demostrar que eran infundadas, una distribución acrítica de los datos podría tener serias consecuencias negativas para fármacos que a menudo tienen un elevado valor terapéutico. Por otra parte, se podría argumentar que los países que más podrían beneficiarse de los datos de la OMS son precisamente los que no disponen de los sistemas más activos.

III. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA COMUNIDAD EUROPEA

El Tratado de Roma reconoce la libre circulación de mercancías entre los países que integran la Comunidad Europea. El artículo 36 prevé, no obstante, cláusulas de protección para aquellos productos, que como los medicamentos, puedan tener serias repercusiones en la salud pública. Las prohibiciones o restricciones no deben suponer una discriminación arbitraria ni una restricción encubierta del comercio entre los Estados miembros.

Para garantizar la protección de la salud pública en la utilización de los medicamentos se considera imprescindible el desarrollo de una farmacovigilancia supranacional europea que desde la coordinación de los respectivos sistemas nacionales tienda a una integración progresiva.

MARCO LEGAL EN LA COMUNIDAD EUROPEA

La primera directiva comunitaria sobre especialidades farmacéuticas data del año 1965 (65/65/CEE). En los 26 años siguientes, los resultados de la coordinación en el marco de la CEE sobre temas farmacéuticos se han plasmado en otras seis directrices básicas (dos de ellas afectan exclusivamente a productos veterinarios). A lo largo de toda la legislación farmacéutica comunitaria es patente la intención de guardar un equilibrio entre la expansión de la industria farmacéutica y la protección de la salud pública. En ninguna directiva se menciona de forma expresa el término farmacovigilancia, aunque se establecen especificaciones para coordinar las acciones reguladoras derivadas de esta actividad.

IV. EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

A. ANTECEDENTES Y EVOLUCION

En España los primeros pasos para organizar un programa de farmacovigilancia se dan en 1973 con la publicación de una orden del Ministerio de la Gobernación, al que pertenecía la Dirección General de Sanidad que era en aquel momento el departamento gubernativo que abordaba temas de salud pública.

En dicha Orden se establecían las finalidades del Programa, el origen de las notificaciones de reacciones adversas, el tipo de reacciones adversas que debían comunicarse y el procedimiento de notificación, de forma que se asegurase la confidencialidad de los datos. La recogida de notificaciones se hacía a través de las Jefaturas Provinciales de Sanidad y

el Centro Nacional de Farmacobiología era el organismo encargado de las funciones de farmacovigilancia. También se preveía la formación de una Comisión de Farmacovigilancia en el seno de la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas que coordinara el intercambio de información con otros centros internacionales y mantuviera actualizados los estudios en esta materia.

Esta Orden, sentaba las bases para un Sistema de Farmacovigilancia organizado. Sin embargo los resultados fueron muy pobres: alrededor de doscientas notificaciones en doce años. Cabe pensar que el hecho de que la administración sanitaria no se dotara de una estructura técnica adecuada para cumplir las finalidades que la Orden le encomendaba, junto con una baja conciencia social y profesional con respecto de las reacciones adversas a medicamentos así como un formulario y procedimiento de notificación poco agil y complejo determinaron esta baja tasa de notificación.

Durante este periodo de tiempo surgieron iniciativas particulares. Entre ellas la que tendría continuidad fué el programa de notificación voluntaria del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. En 1982, con una ayuda del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social se inició este Programa en el ámbito geográfico de Cataluña. En 1983, el Ministerio de Sanidad y Consumo asumió la financiación del Programa y designó a la división de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, como Centro Nacional para su participación en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS; a su vez tra la visita de un experto de

la OMS se establecieron dos fases:

- Un primer periodo de tres años para la adquisición de experiencia y valoración de la viabilidad del proyecto.

- Un segundo periodo de generalización del programa a todo el país.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobó en 1988 el establecimiento de un programa permanente de Farmacovigilancia de la seguridad de los medicamentos que debe trabajar con una metodología científica unida y en el que colaboren las Administraciones Central y Autónoma del Estado. Se decidió además:

1. Optar por un modelo descentralizado, acorde con la estructura autonómica del Estado. Para ello se crearon Centros Especializados de Farmacovigilancia, con plenitud de competencias técnicas en cada comunidad Autónoma, con proximidad a los profesionales sanitarios y pacientes y con fácil acceso a las Autoridades Sanitarias Autonómicas. De esta forma se obtuvo una mayor eficiencia tanto en la detección de los problemas acerca de la seguridad de los medicamentos, como en la divulgación de los mismos en el entorno práctico de utilización.

2. Se iniciaron las actividades de farmacovigilancia con un programa no estructurado, como es el de la Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos, considerado como programa base de los sistemas nacionales y del sistema internacional de farmacovigilancia de la OMS. Este tipo de programa permite una rápida implicación de los profesionales sanitarios en las actividades de farmacovigilancia ya que las acciones requeridas no difieren de la práctica clínica habitual y favorece el establecimiento de relaciones

permanentes que posibiliten la realización de una actividad integrada de valoración de la seguridad del medicamento.

3. Se optó por un desarrollo progresivo del Sistema que permitiese un crecimiento autocontrolado: cada Centro Autonómico, desarrollaría a partir del programa base, programas específicos en relación a su experiencia y recursos.

B. ESTRUCTURA Y ORGANIZACION.

El Sistema Español de Farmacovigilancia recoge información sobre la

seguridad de los medicamentos y productos sanitarios. Se nutre de diferentes

fuentes tales como las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y productos sanitarios comunicados a través de casos individualizados, así como de otros métodos de farmacovigilancia bien sean de tipo descriptivo o analítico.

Los agentes con vinculación institucional al Sistema son:

- El Instituto de Salud Carlos III que, a través del Centro Nacional de Farmacobiología, asume las funciones de Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia.

- Los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas que actúan como Centros de Farmacovigilancia o delegan esta función en Hospitales o Universidades.

- La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios que actúa como tutora y administradora del Sistema Español de Farmacovigilancia.

- La Dirección General de servicios del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Subdirección de Sistemas y Tecnologías de la Información, asume la gestión tecnoló-

gica del sistema.

C. CENTROS AUTONOMICOS DE FARMACOVIGILANCIA

Los Centros Autonómicos o Regionales de Farmacovigilancia son unidades técnicas de vigilancia farmacológica, vinculadas al sistema sanitario, a través de los Servicios de Salud de las correspondientes Comunidades Autónomas. Están formados por personal cualificado en el área del medicamento.

Entre las funciones más relevantes que realizan estos centros cabe destacar:

- Recibir, valorar, procesar y explotar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y/o productos sanitarios, garantizando la estricta confidencialidad del enfermo y el profesional sanitario que notifica.

- Hacer un seguimiento de la literatura científica en el campo de las reacciones adversas a medicamentos y/o productos sanitarios.

- Desarrollar métodos para valorar la incidencia y significación de las reacciones adversas, así como obtener señales de alarma precoces.

- Proponer e iniciar estudios farmacoepidemiológicos.

- Suministrar a la Administración Central el resultado de las actividades citadas y colaborar con el Centro Coordinador en la preparación de información relevante para su distribución a otros Centros Autonómicos y/o internacionales.

- Difundir los resultados obtenidos de las actividades mencionadas a los profesionales sanitarios.

D. CENTRO COORDINADOR DE FARMACOVIGILANCIA

El centro Coordinador del Sistema Espa-

ñol de Farmacovigilancia, es el órgano técnico-científico del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de Farmacovigilancia, y cuyos objetivos principales son la integración de las actividades de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y de otros programas concertados de Farmacovigilancia en un sistema único.

Las funciones más relevantes del Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia son:

- Coordinar la actividad de los Centros de Farmacovigilancia dependientes de las Administraciones Autonómicas y programas concertados, unificar criterios sobre el método de trabajo y prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, carga, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y productos sanitarios.

- Definir, diseñar, y desarrollar los sistemas de tratamiento de la información, establecer sus condiciones generales de funcionamiento y administrar las bases de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

- Depurar y validar la información contenida en la base de datos central (FEDRA), de forma que se integren criterios, actualicen contenidos y se asegure la calidad de sus datos.

- Recibir, valorar, procesar, y emitir información sobre sospechas de reacciones adversas a productos procedentes de la Industria Farmacéutica.

- Colaborar con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, centros de otros países y organismos internacionales en la generación de señales de alarma que afecten a productos comercializados en España.

- Prestar apoyo científico-técnico a la

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en el seguimiento de las especialidades farmacéuticas de especial control médico y en la evaluación de los acontecimientos adversos ocurridos durante los ensayos clínicos.

- Realizar o coordinar estudios científicos sobre la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios y elaborar informes para la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y las Autoridades Sanitarias.

- Intercambiar información con Organismos Internacionales en materia de Farmacovigilancia y representar al Sistema Español ante ellos.

- Suministrar información de retorno a los laboratorios titulares de los productos sospechosos de haber producido reacciones adversas.

- Formar personal en materia de farmacovigilancia, en colaboración con Universidades y otras entidades públicas o privadas.

E. COMITE TECNICO DE FARMACOVIGILANCIA

El Comité Técnico es un órgano de coordinación, cuyo objetivo es promover la operatividad y la calidad del trabajo realizado por el Sistema

Español de Farmacovigilancia. Está integrado por representantes de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, del Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia y de los agentes institucionales de la Administración Sanitaria.

Son funciones del Comité Técnico:

- Mantener la coordinación científica de los trabajos realizados por los Centros Autonómicos y de los programas amparados por

convenios específicos.

- Garantizar la aplicación de los mismos métodos de trabajo e idénticos criterios de codificación y evaluación.

- Informar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de los trabajos realizados en materia de Farmacovigilancia.

- Presentar a la Comisión Nacional de Farmacovigilancia propuestas sobre temas relacionados con los efectos adversos o tóxicos de los medicamentos.

- Proponer medidas a adoptar cuando exista un problema relacionado con la seguridad de los medicamentos.

- Informar sobre cualquier otra cuestión en materia de efectos adversos que pueda ser consultada por las Autoridades Sanitarias.

- Informar a la Comisión Nacional de Farmacovigilancia sobre la acreditación de centros o programas.

El Comité Técnico es un foro interno de discusión, que permite contrastar los diversos puntos de vista de los distintos agentes del Sistema, con la finalidad de alcanzar en aquellos aspectos que requieran un comportamiento unitario, un acuerdo que sea asumible por todos los participantes.

F. COMISION NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

La Orden Ministerial de 25 de Junio de 1985 constituye la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, como máximo órgano consultivo del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos, pero también con competencias en el ejercicio de la función de coordinación de estudios de investigación.

Los dos objetivos básicos que debe cum-

plir la Comisión son:

- Asesorar al Ministerio de Sanidad y Consumo en los problemas concretos relacionados con la aparición de reacciones adversas a los medicamentos que existen en el mercado.
- Garantizar que el desarrollo del Sistema de Farmacovigilancia iniciado en 1985 según las recomendaciones de la OMS, tenga lugar con los suficientes criterios de homologación internacional y racionalidad metodológica.

V. METODOS DE DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Exponemos brevemente, por falta de espacio los aspectos metodológicos de los distintos métodos. Todos presentan ventajas e inconvenientes, que no podemos desarrollar con amplitud.

ESTUDIOS DE COHORTE

Aspectos metodológicos:

Los estudios de cohorte se realizan en general de forma prospectiva: el investigador debe esperar a que en una población se produzcan determinados diagnósticos, asignándose los pacientes a determinadas formas de tratamiento. Se distinguen de los ensayos clínicos de fase IV porque en estos los tratamientos se distribuyen aleatoriamente. En los estudios de cohorte los pacientes son observados durante un tiempo prolongado (generalmente más de cinco años) y se registran todas las manifestaciones patológicas que puedan observarse.

Estos estudios pueden detectar múltiples tipos de reacciones adversas asociadas con el uso de un solo fármaco. Comparando la frecuencia de las mismas, es posible determinar

su riesgo relativo.

En otras ocasiones los estudios de cohorte son de carácter retrospectivo, obteniendo información de registros o de historias clínicas relativas a pacientes tratados con anterioridad mediante diferentes esquemas terapéuticos. Para considerar el número de pacientes necesario para efectuar un estudio de cohorte se deben considerar cuatro factores:

1. La incidencia de la reacción adversa en la población, representada específicamente por el grupo control.
2. La magnitud del riesgo relativo que se considera clínicamente significativo.
3. La probabilidad de que se obtenga un resultado falso negativo, es decir que se detecte una asociación que en realidad es debida al azar.
4. La probabilidad de que se obtenga un resultado falso negativo, es decir, que no se reconozca una asociación que exista en la realidad.

En general los estudios de cohorte tienen poca tendencia a sufrir errores sistemáticos (sesgos). El análisis de los datos suele ser muy complejo ya que debe considerar el factor tiempo. Al plantear un estudio cohorte se deben considerar todos los factores que pueden influir en su desarrollo. El número de pacientes se debe de elegir de acuerdo con los objetivos del proyecto teniendo cuidado de que el número de abandonos no llegue a enmascarar los resultados.

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.

Aspectos metodológicos:

Los estudios casos y controles son estudios observacionales retrospectivos que se

realizan generalmente para verificar una hipótesis acerca de la asociación entre una manifestación patológica y un medicamento. Estas hipótesis pueden surgir a partir de observaciones clínicas individuales, acwunulación de comunicaciones voluntarias o comprobación de determinadas tendencias en la frecuencia de enfermedades. Fundamentalmente se distinguen tres tipos de estudios:

1. Identificación de todos los casos que han tenido lugar en un determinado periodo de tiempo y selección retrospectiva de sus controles, procediéndose a estudiarlos en forma global.

2. Identificación de casos y controles de forma prospectiva, hasta alcanzar el número necesario para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

3. Vigilancia caso-control, aplicada generalmente a enfermedades que son demasiado poco frecuentes para ser detectadas por estudios de cohorte.

Los resultados de los estudios caso-control se expresan en forma de riesgos relativos que se definen como el cociente entre el riesgo de un determinado proceso patológico existente entre los pacientes expuestos al fármaco y el riesgo del mismo que existe entre los que no han sido expuestos. El riesgo relativo indica también la fuerza de la asociación entre la utilización de un fármaco y la aparición de una reacción adversa.

En los estudios caso-control es preciso prestar atención especial a la aparición de errores sistemáticos especialmente al:

- Sesgo de popularidad: cuando la inclusión de pacientes puede estar influido por el interés que despierta estudiar las posibles causas del diagnóstico efectuado.

- Sesgo de sospecha de exposición: al

conocer el diagnóstico del paciente pueden intensificarse las medidas adoptadas para comprobar la presencia del factor desencadenante sospechado.

- Sesgo de memorización: Se efectúan varias preguntas acerca de una exposición específica a los casos, pero los controles son interrogados en una sola ocasión.

- Sesgo de señales de detección: una determinada exposición puede considerarse sospechosa si causa un signo o un síntoma que determina efectuar una exploración cuidadosa a fin de diagnosticar la enfermedad estudiada.

La interpretación de los resultados de un estudio caso-control debe considerar: a) si el diseño experimental aplicado era el adecuado, b) si el estudio se ha realizado correctamente, y c) si la valoración de los resultados es estadísticamente aceptable. En el caso de que la asociación entre la manifestación patológica y la utilización del fármaco estudiado no sea atribuible al azar puede suponerse que existe una relación de causalidad. Para establecer esta relación de causalidad hay que considerar:

- Si la magnitud del riesgo relativo observada es suficiente.

- Si se han obtenido resultados semejantes en estudios realizados por otros investigadores.

- Si existe una correlación positiva con la dosificación o con la duración de la exposición.

- Si los resultados obtenidos en estudios experimentales efectuados en animales explican la asociación existente.

- Si puede explicarse la supuesta asociación por las características de la manifes-

tación patológica estudiada.

VIGILANCIA INTENSIVA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Aspectos metodológicos:

Es un método de vigilancia intensiva en el que se registran las reacciones agudas a medicamentos en pacientes hospitalizados, en concreto se recoge la siguiente información:

- Datos personales del paciente.
- Toxicomanías y consumo de alcohol y tabaco.
- Anamnesis farmacológica, referida a los medicamentos administrados durante los tres meses previos a la hospitalización.
- Esquemas terapéuticos administrados en el hospital.
- Reacciones adversas observadas en el hospital.
- Diagnóstico clínico.

La recogida de datos es efectuada por una enfermera adecuadamente entrenada, obteniéndolos bien directamente del paciente, bien de la historia clínica, bien del propio médico.

Dada la escasa frecuencia de reacciones adversas graves es preciso monitorizar un número muy elevado de pacientes, lo que en ocasiones requiere efectuar estudios de tipo multicéntrico. Los datos por su gran cantidad deben procesarse electrónicamente. Los medicamentos se identifican mediante un código de dígitos. Los diagnósticos se deben codificar siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Los costos de mantenimiento de este tipo de programas es elevado, además es necesario disponer de colaboradores altamente cualificados. La realización de un estudio de este tipo solo puede justificarse cuando existe la

posibilidad de considerar un amplio espectro de problemas relacionados con la utilización de medicamentos.

MONITORIZACION DE ACONTECIMIENTOS LIGADOS A LA PRESCRIPCION

La Drug Surveillance Research Unit constituida en 1980 en la Universidad de Southampton desarrolló un nuevo método de monitorización de reacciones adversas a medicamentos. El Programa de Monitorización de Acontecimientos Ligados a la Prescripción esta estructurado en las siguientes etapas de funcionamiento:

- a.- Se determinan los fármacos que deben ser estudiados: por ejemplo un nuevo antiinflamatorio no esteroideo y un medicamento ya conocido del mismo grupo terapéutico.
- b.- La Prescripcion Pricing Authority, responsable del pago de las prescripciones, proporciona a la Drug Surveillance Research Unit fotocopias de las prescripciones referidas a los fármacos estudiados.
- c.- Desde dicha unidad se envía a los médicos que han efectuado las prescripciones de los medicamentos en estudio un "formulario verde" en el que se les solicita información sobre determinados acontecimientos que hayan podido observar en sus pacientes.
- d.- Una vez cumplimentado, el formulario es remitido a la Unidad de Farmacovigilancia de Southampton.

Para identificar cohortes de pacientes suficientemente numerosas y poder enviar los formularios verdes a sus médicos transcurren en general de tres a seis meses, a partir del momento en que el medicamento ha sido comercializado.

En este Programa, la definición de acon-

tecimiento resulta de primordial importancia: un acontecimiento es cualquier nuevo diagnóstico, cualquier motivo para remitir al paciente a consulta con un especialista o para hospitalizarlo, así como el empeoramiento o la mejoría inesperados de una enfermedad concomitante, cualquier reacción adversa esperada o cualquier síntoma que se considere de importancia suficiente como para ser registrado en la historia clínica del paciente.

El formulario es muy sencillo, de manera que exige poco tiempo para cumplimentarlo. Una de las ventajas del Programa estriba en que los médicos desconocen cuales son los medicamentos estudiados, de forma que se evita inducir cambios en los hábitos de prescripción. No se estudian más de tres medicamentos simultáneamente. Cada médico recibe como máximo tres formularios, destinados a proporcionar información acerca de tres de sus pacientes.

La ventaja principal consiste en el elevado grado de participación de los médicos. Consideran positivamente el centrar su atención en solo unos pocos pacientes y el que no se les exija dar juicio alguno acerca de la relación de causalidad. La Monitorización de Acontecimientos Ligados a la Prescripción permite también establecer la incidencia de las reacciones adversas observadas.

Sus inconvenientes estriban en que sólo puede aplicarse a un número limitado de medicamentos, en que solo permite detectar reacciones adversas cuya frecuencia sea superior a 1:1000 y en que entre la introducción del medicamento y las primeras comunicaciones puede transcurrir un periodo de tres a doce meses, durante el cual no se obtiene información alguna. Este Programa solo

puede utilizarse cuando la Seguridad Social dispone de estructuras para procesar las prescripciones efectuadas por los médicos.

PROGRAMA DE NOTIFICACION VOLUNTARIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Objetivos y características:

Los objetivos concretos del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos son:

- Recoger, analizar, almacenar, explotar y tabular las reacciones adversas a medicamentos comunicadas.

- Establecer la imputabilidad (relación de causalidad entre fármacos y medicamentos).

- Desarrollar métodos para valorar la incidencia y la significación de las reacciones adversas con el fin de obtener señales de aviso precoces.

- Valorar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos comercializados.

- Contribuir y servir de base a nuevos estudios científicos sobre la aparición de reacciones adversas a medicamentos, factores predisponentes, prevención y posible tratamiento.

- Facilitar a los profesionales sanitarios y a la población en general formación e información relativa a la seguridad de los fármacos.

La confidencialidad considerada una característica básica del Programa, garantiza el anonimato del agente notificador y del paciente para evitar interferencias en la relación médico/paciente, la utilización de medidas de control o posibles influencias en la prescripción. Otra importante característica es el carácter voluntario, condicionado por la Ley del medicamento promulgada en

1990, que establece en su artículo 57 la obligación que tienen los profesionales sanitarios de comunicar con celeridad los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por medicamentos.