

---

# La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias

FJ. de Abajo Iglesias\*, M. Madurga Sanz\*\*,  
D. Montero Corominas\*, G. Martín-Serrano García\*\*

\*\*Médico.

\*\*Farmacéutico.

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española del Medicamento.

---

Rev Pediatr Aten Primaria 2003; 5: 683-706

## Resumen

Se describen los pasos históricos que fundamentan la farmacovigilancia como actividad con impacto en la Salud Pública. Se revisa la estructura y funciones del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), un sistema descentralizado con una única base de datos con acceso desde los 17 centros del SEFV, y con un centro coordinador. Se desarrollan las fases de gestión de riesgos de los medicamentos. Finalmente se describen las características específicas de la farmacovigilancia en Pediatría.

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, Reacciones adversas, Farmacovigilancia en niños.

## Abstract

The Pharmacovigilance is an activity in Public Health. We describe the scientific bases of this subject, and the structure and functions of the Spanish Pharmacovigilance System: a decentralized system, with 17 operational regional centres, and a co-ordinating centre. There is an only one database, and all regional centres have on-line access to all data. This paper describes the steps in the risk management with drugs. There is a review of specific aspects of Pharmacovigilance for medicines used by Children.

**Key words:** Pharmacovigilance, Adverse reactions, Pharmacovigilance for Children's Medicines.

La farmacovigilancia es una actividad de Salud Pública destinada analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. El análisis de riesgos engloba tres etapas secuenciales: la identificación, la cuantificación

y la evaluación de la aceptabilidad social del riesgo. La gestión de riesgos se encargaría de la adopción de medidas administrativas, la comunicación y, finalmente, su prevención. Gran parte del artículo irá destinado a exponer las es-

trategias propias de cada una de estas fases. Previamente se reconstruirán los momentos históricos que dieron origen a la farmacovigilancia, se teorizará sobre su justificación en torno a la predicción de los riesgos de los medicamentos y se darán algunos datos sobre la repercusión social de las reacciones adversas a medicamentos. Se revisarán los aspectos específicos de la farmacovigilancia de los medicamentos usados en los niños.

### **Origen de la farmacología**

Los medicamentos son venenos útiles. De esta manera tan simple como efectiva describe el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nobel de Medicina, las dos caras indivisibles que poseen todos los medicamentos, capaces de aliviar o curar enfermedades, pero también de causar daño. Aunque esta dualidad del medicamento se conoce desde muy antiguo, no es hasta bien avanzado el siglo XX, que tanto la sociedad como los propios científicos y los gobiernos toman verdadera conciencia de los efectos nocivos de los medicamentos como un problema de Salud Pública, precisamente cuando la industrialización de los medicamentos permite la difusión de los mismos a amplias capas de la sociedad como un producto más de consumo.

La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tiene lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfonamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación<sup>1</sup>. Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el que se crea la *Food and Drug Administration*, la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo.

La segunda advertencia tiene a Europa como escenario. Estamos a comienzos de la década de los sesenta, cuando la llamada "revolución de los medicamentos" se encuentra en pleno apogeo y la confianza en ellos y en las posibilidades del hombre para combatir las enfermedades parecen ilimitadas. Nada menos que 70 principios activos nuevos se introducían cada año (hoy no suelen ser más de 30). En este clima de optimismo, tiene lugar en Alemania un brote epidémico de una malformación congénita que hasta entonces era extraordinariamente rara, llamada meromelia o focomelia. Se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de las

cinturas escapular y pélvica, a modo de aletas de foca. En 1958 se describía el primer caso; en 1959 eran ya 17; 126 en 1960 y 477 en 1961. El brote no parecía confinado a Alemania y empezaron a describirse casos también en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos: infecciones víricas, radiaciones, alimentos. En noviembre de 1961, W. Lenz, en una reunión de la Sociedad de Pediatría de Renania, sugirió la asociación entre la malformación y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida. Era este fármaco un hipnótico no barbitúrico que había alcanzado por la época una enorme popularidad debido a que presentaba un margen de seguridad en sobredosisificación mucho más elevado que los barbitúricos. Tan seguro parecía que se recomendaba su uso incluso en niños y también en mujeres embarazadas, aprovechando en ellas un cierto efecto antiemético. Lenz llegó a la conclusión de la asociación después de un estudio en el que entrevistó a 46 mujeres que habían tenido niños malformados (casos), y a 300 mujeres con niños normales (controles) y les preguntó sobre la ingestión de talidomida entre la cuarta y la novena semana del embarazo.

De los casos, 41 mujeres contestaron afirmativamente y ninguna entre los controles. La asociación parecía por tanto fortísima. El 27 de noviembre de 1961 se retiraba el medicamento de Alemania y sucesivamente después en otros países.

No se conocen con precisión las consecuencias de este accidente pero se estima que nacieron en todo el mundo más de 10.000 niños malformados, la mitad de los cuales murieron por malformaciones incompatibles con la vida. El desastre de la talidomida, como ha quedado acuñado este trágico episodio para la historia, tuvo otras consecuencias, esta vez positivas: 1) los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas; 2) los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad; 3) se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy conocemos como farmacovigilancia. Otros episodios desgraciados, bien de menor entidad, como el síndrome óculo-muco-cutáneo inducido por practolol, o la toxicidad múltiple asociada a benoxaprofeno, vinieron a subrayar la importancia de continuar el estu-

dio de la seguridad de los fármacos después de su comercialización. En el período de 20 años comprendido entre 1974 y 1993, se retiraron en Estados Unidos, el Reino Unido y España, el 3-4% de todos los principios activos introducidos en dicho período por razones primarias de seguridad<sup>2</sup>. Esta proporción ha aumentado con toda seguridad en los últimos 10 años. ¿Por qué ocurren estos accidentes? ¿No hay modo de predecir y prevenir los efectos adversos de los medicamentos? Contestar a estas preguntas es el propósito del siguiente apartado.

### **El riesgo de los medicamentos**

Cuando un medicamento se autoriza hoy día para su comercialización se sabe mucho de él. Su actividad farmacológica y su toxicidad potencial se han probado exhaustivamente en diversas especies de animales, con distintas dosis y tras diversos tiempos de exposición. Asimismo se ha ensayado en un promedio de 2.000-3.000 seres humanos para demostrar su eficacia a corto y medio plazo ( $\leq 1$  año) en indicaciones médicas concretas y habitualmente a diferentes dosis<sup>1,3</sup>. Estos ensayos clínicos, que consumen las dos terceras partes del tiempo y de los recursos destinados al desarrollo de un medicamento, permiten identificar y cuantificar

una buena parte de sus efectos adversos: aquellos que ocurren con una frecuencia superior a 1 de cada 500 pacientes expuestos y que se presentan tras períodos de exposición relativamente cortos (normalmente menos de 3 meses). Pero estos datos tienen también otra lectura, y es que aquellos efectos adversos que ocurren con una frecuencia inferior a 1: 500 o tienen una incidencia basal alta o requieren para producirse períodos de exposición o inducción prolongados, o bien ocurren especialmente en subpoblaciones que habitualmente no participan en los ensayos clínicos, o aparecen fundamentalmente en condiciones de uso diferentes a las estudiadas, son poco conocidos o totalmente desconocidos cuando el fármaco alcanza el mercado y, sin embargo, pueden ser lo suficientemente graves como para desequilibrar su relación beneficio-riesgo.

La seguridad de un medicamento, que es un requisito legal para la autorización de un medicamento, como lo son la eficacia y la calidad, no es un concepto absoluto y estático, sino relativo y dinámico: debe evaluarse en el contexto del beneficio potencial y de las alternativas terapéuticas existentes y cambia o puede cambiar con el tiempo<sup>4</sup>. No es que la toxicidad del medicamento se modifique (que también puede ocu-

rrir a medida que conocemos cómo utilizar mejor el medicamento), lo que se modifica es el conocimiento que tenemos de la toxicidad o de la seguridad del medicamento. Por tanto, cuando se autoriza un medicamento por una Agencia reguladora, se está queriendo decir que en el momento de la autorización los datos disponibles indican que la relación beneficio-riesgo es favorable. Para la inmensa mayoría de los medicamentos que se autorizan la relación beneficio-riesgo se mantendrá favorable a lo largo del tiempo, aunque a veces es necesario modificar sus condiciones de uso autorizadas; pero para una minoría la relación beneficio-riesgo se revelará como desfavorable cuando se tenga un cuadro más completo de su potencial tóxico.

### **Reacciones adversas a medicamentos: definición y tipos**

Una reacción adversa es un efecto nocivo y no intencionado que ocurre en el hombre a dosis empleadas para el diagnóstico, la profilaxis o la terapéutica; se excluyen por tanto las sobredosificaciones, ya sean accidentales o con intención suicida. Esta es la definición del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, sin duda la más aceptada.

Los términos efecto adverso y efecto indeseable se pueden considerar sinónimos del primero. No lo son, en cambio, los términos efecto colateral, efecto secundario o efecto tóxico y debe rechazarse su uso. El término acontecimiento (que no "evento") adverso hace referencia a cualquier suceso que sea nocivo para el paciente y que ocurre una vez iniciada la administración de un fármaco, tenga o no relación causal con él; es una práctica habitual recoger acontecimientos adversos en los ensayos clínicos, pero su utilización en estudios no controlados es una práctica poco aconsejable.

Hoy día es ya una costumbre distinguir entre dos grandes tipos de reacciones adversas, siguiendo la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson en 1977<sup>5</sup>: las reacciones adversas de tipo A (del inglés *Augmented*) y las de tipo B (del inglés *Bizarre*). En la Tabla I se recogen sus características más importantes. Las de tipo A serían aquellas reacciones adversas explicables por el mecanismo de acción farmacológica del medicamento y que, por tanto, tendrían una relación directa con la dosis; un ejemplo podría ser la hipotensión ortostática producida por algunos antihipertensivos. Las de tipo B, en cambio, no serían explicables por el mecanismo de

**Tabla I.** Las características de las reacciones adversas tipo A y B, según Rawlins y Thompson<sup>5</sup>

Tipo A	Tipo B
<ul style="list-style-type: none"><li>- Relacionadas con mecanismo de acción</li><li>- Dosis-dependientes</li><li>- Predecibles</li><li>- No graves</li><li>- Frecuentes</li><li>- Conocidas antes de la autorización</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- No relacionadas con mecanismo de acción</li><li>- No dosis-dependientes</li><li>- Impredicibles</li><li>- Graves (a veces mortales)</li><li>- Infrecuentes</li><li>- Suelen no ser conocidas antes de la autorización</li></ul>

acción del fármaco y aparecerían con independencia de las dosis administradas, siendo por lo tanto atribuibles a una respuesta idiosincrásica del organismo; sirvan como ejemplo las reacciones anafilácticas y, en general, las mediadas por mecanismos inmunológicos.

Esta clasificación es interesante porque explica de forma sencilla el problema de la predicción de los efectos adversos. Es fácil ver, por ejemplo, que las pruebas de toxicidad en animales básicamente pondrán de manifiesto las reacciones adversas de tipo A, y no todas, sino aquellas que sean objetivables; reacciones de carácter subjetivo como las alucinaciones o la alteración del gusto, pasarán desapercibidas. Para las reacciones adversas de tipo B su capacidad predictiva es aún menor, de tal manera que son frecuentes los falsos negativos y los falsos positivos (nótese que si los primeros conducen a probar en el hombre medicamentos que después se demuestran inseguros, los últimos llevan a

rechazar un número incalculable de fármacos que podrían ser eficaces y seguros para el hombre). Siguiendo el mismo razonamiento, durante el desarrollo clínico del medicamento lo que debe esperarse es poner de manifiesto la mayoría de las reacciones adversas de tipo A, pero sólo aquellas de tipo B que sean frecuentes, que ocurran tras períodos cortos de exposición y que no sean específicas de subpoblaciones con escasa o ninguna representación en los ensayos clínicos.

Esta clasificación de las reacciones adversas es eminentemente práctica, y no tiene pretensiones de exhaustividad; por ello es relativamente fácil encontrar reacciones adversas que no se ajustan estrictamente a ninguno de los dos tipos o que tengan características de ambos o, incluso, que siendo primero etiquetadas de tipo B pasen a ser de tipo A cuando se conoce su naturaleza. Algunos autores queriendo dotar de academicismo a esta clasificación han ido añadiendo letras a la

misma<sup>6</sup>: C (del inglés *Cumulated*, reacciones que se producen con dosis acumulativas), D (del inglés *Delayed*, reacciones que aparecen con un decalaje tras la exposición), pero restan claridad a la original, aunque le añaden más precisión.

Desde el punto de vista de la Salud Pública tiene interés distinguir entre reacciones adversas *evitables* y *no evitables*. Las primeras ocurren por mediación de un error que puede estar situado en alguno de los siguientes pasos: fabricación, suministro, prescripción, dispensación o administración del medicamento, o bien por la no aplicación de medidas preventivas disponibles, por ejemplo la solicitud del nivel plasmático de un fármaco o el seguimiento frecuente de recuentos hematológicos cuando tales pruebas se hayan demostrado útiles para prevenir o reducir la toxicidad. Algunas reacciones adversas consideradas inicialmente como no evitables, se convierten en evitables a lo largo de la vida del fármaco, gracias al mayor conocimiento que se posee de su naturaleza y de sus factores de riesgo.

### **El coste sociosanitario de las reacciones adversas a medicamentos**

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son responsables del 1-3% de las consultas de Atención Pri-

maria, el 3-4% de las consultas a los servicios de urgencias de los hospitales y el 4-6% de todos los ingresos hospitalarios<sup>4-6</sup>. Entre los pacientes hospitalizados, una proporción que oscila según los estudios entre el 10 y el 30%, presenta reacciones adversas durante su estancia en el hospital, lo que con frecuencia tiende a prolongarla. Asimismo, entre el 18 y el 29% de las readmisiones hospitalarias precoces son causadas por reacciones adversas<sup>4-6</sup>. En la población general los datos son menos precisos y varían mucho de unos estudios a otros, pero podemos asumir una incidencia de reacciones adversas entre los individuos expuestos a medicamentos de entre el 5 y el 20%, en su mayor parte de carácter leve<sup>4-6</sup>.

Muy pocos estudios han tratado de estimar la morbilidad evitable causada por reacciones adversas; los datos disponibles apuntan a que al menos un tercio de los episodios clínicos relacionados con reacciones adversas que ocurren serían evitables, en su mayoría debidas a errores de prescripción, lo cual subraya la importancia de la educación en farmacología clínica y terapéutica durante el pregrado y el postgrado de medicina.

Otra forma de medir el impacto sociosanitario de las reacciones adversas es a través de lo que le cuestan a los servicios de salud en términos económicos.

Se ha estimado, por ejemplo, que en un hospital de tercer nivel de 700 camas, las lesiones debidas al uso correcto e incorrecto de los medicamentos tienen un coste anual en los Estados Unidos de 3,8 millones de dólares, de los cuales 1 millón se deberían a lesiones evitables. En la población general, Johnson y Bootman<sup>7</sup> han calculado que los problemas relacionados con medicamentos (y aquí incluyen, además de las reacciones adversas, la morbilidad derivada del uso inapropiado en general, del no tratamiento farmacológico cuando está indicado, de la sobredosis y de las interacciones con otros medicamentos, con alimentos o con pruebas de laboratorio) suponen en los Estados Unidos unos 76.600 millones de dólares al año en gastos directos (sin contar, pues, la pérdida de productividad y costes intangibles), lo cual les sitúa entre los problemas médicos que más recursos consumen, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes o la obesidad.

## **El análisis de riesgos en farmacovigilancia**

En epidemiología se denomina *riesgo* a la probabilidad de un acontecimiento (un daño, por ejemplo) tras la exposición a un determinado agente. Sin embargo, en el lenguaje coloquial riesgo

tiene además otra dimensión: la magnitud del daño (su gravedad y duración), de tal manera que solemos aceptar que el riesgo aumenta no solo cuando aumenta su probabilidad, sino también cuando aumenta su magnitud. En esta revisión se entenderá riesgo en este sentido amplio, aún reconociendo que el componente científicamente más relevante es su probabilidad.

El análisis de riesgos que se realiza en farmacovigilancia no difiere esencialmente del que se realiza en otras áreas donde se incorporan nuevas tecnologías que inciden de un modo u otro sobre la salud humana. El primer paso del análisis consiste en la *identificación del riesgo*, el segundo en su *cuantificación* y el tercero en la evaluación de su aceptabilidad social.

### **La identificación del riesgo**

Por identificación de un riesgo se entiende aquí la detección de un nuevo problema de seguridad desconocido antes de la comercialización del medicamento, o al menos, la sospecha razonable de su existencia. Son diversas las fuentes de información que ayudan a identificar nuevos riesgos de los medicamentos una vez comercializados. En general, cualquier estudio puede aportar información relevante, desde pruebas realizadas en animales

como las de cancerogénesis hasta estudios formales en grandes poblaciones; pero sin duda, el procedimiento más habitual de identificación de nuevos riesgos tras la comercialización es la detección clínica de casos individuales o series de casos en los que se sospecha que la enfermedad pudiera estar asociada al uso de un fármaco. Encauzar de forma estructurada esta fuente de información tan relevante es lo que se proponen los programas de notificación espontánea, como el de *tarjeta amarilla* en España.

#### *Notificación espontánea de casos individuales*

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte del profesional sanitario ha demostrado ser el método más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos<sup>1,4,6,8</sup>. Por ello, en muchos países se han creado sistemas permanentes de información que pretenden: (a) facilitar al profesional sanitario la notificación de sospechas de reacciones adversas a través de un sencillo formulario, (b) recoger y validar dicha información y (c) registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de "señales", manteniendo siempre la confidencialidad del paciente y del notificador<sup>1,4,6,8</sup>.

Las "señales" están constituidas por un grupo más o menos numeroso de sospechas de una reacción adversa cuya asociación con el medicamento no es conocida en su naturaleza o gravedad. En ocasiones una frecuencia de notificación mayor a la esperada puede ser origen también de una señal (por ejemplo, la rabdomiólisis asociada a cerivastatina).

Sospechar de un medicamento como causa de una enfermedad es una tarea no exenta de dificultades. La mayor parte de las reacciones adversas que se detectan como nuevas tras la comercialización son de tipo B. En ocasiones, cuando la enfermedad que aparece es típicamente inducida por medicamentos, como algunas reacciones cutáneas graves (vgr. síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), o hematológicas (vgr. agranulocitosis), el grado de sospecha del médico es elevado. Sin embargo, con mucha frecuencia las reacciones adversas constituyen cuadros o enfermedades que no son típicamente inducidos por fármacos ni distinguibles de los que aparecen por otro tipo de causas. Es aquí donde la cuidadosa observación, la perspicacia clínica y la mente crítica del médico juegan un papel fundamental. Tras considerar la etiología yatrogénica cuando se realiza el diag-

nóstico diferencial de cualquier cuadro clínico y de valorarla como plausible, es necesario que el médico notifique dicha sospecha.

Los principales valores de este método son su sencillez y su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. La infranotificación, por otra parte, es su talón de Aquiles. Las causas de la infranotificación han sido objeto de diversos estudios y encuestas realizadas a los profesionales sanitarios. La Tabla II muestra los motivos identificados por Inman<sup>8</sup> hace ya algunos años, quien los describe como "los siete pecados capitales del potencial notificador". Es importante que el profesional sanitario conozca que toda la información que envía es de utilidad, y que solo la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico, es suficiente para notificarla. El centro de farmacovigilan-

cia donde llega dicha notificación se encargará de evaluar el grado de relación causal, sin entrar a valorar ni enjuiciar la actuación médica. La notificación espontánea de una sospecha de reacción adversa es totalmente compatible con la publicación del caso. Cada vez es más frecuente notificar antes de remitir el caso para su publicación. Algunas revistas exigen incluso al autor un contacto previo con el centro de farmacovigilancia. Conscientes de la sobrecarga de trabajo en todos los ámbitos asistenciales, los centros de farmacovigilancia hacen hincapié en que el médico priorice la notificación de sospechas de reacciones adversas graves, y las que involucran a medicamentos comercializados en los últimos cinco años. En España, en julio de 2002 se ha publicado un decreto<sup>9</sup> que recoge todos estos procedimientos: (a) la obligación de notificar que tienen todos los profesionales sanitarios las sospechas de reacciones adversas que identifiquen en su práctica profesional, mediante las "tarjetas amari-

**Tabla II.** Los siete pecados capitales del potencial notificador, según Inman<sup>8</sup>

- Complacencia o falsa idea de que únicamente se comercializan medicamentos seguros.
- Miedo de sufrir denuncias por parte de los pacientes.
- Culpabilidad al pensar que el daño del paciente es debido al medicamento prescrito.
- Ambición de recoger y publicar series de casos.
- Ignorancia del procedimiento.
- Vergüenza a notificar meras sospechas.
- Pereza, una mezcla de falta de tiempo, falta de interés, falta de tarjetas amarillas.

llas"; (b) la obligación de colaborar con el Sistema Español de Farmacovigilancia a través de sus centros proporcionando la información complementaria necesaria; (c) la obligación de mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren; (d) la obligación de colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los laboratorios titulares de los medicamentos relacionados con una sospecha de reacción adversa; (e) colaborar como expertos con las autoridades sanitarias (Agencia, Consejerías) en la evaluación de problemas de seguridad de los medicamentos.

### *El Sistema Español de Farmacovigilancia*

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) integra las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan en España para recoger y elaborar información sobre reacciones adversas a los medicamentos. El SEFV lo componen actualmente 17 centros autonómicos, uno por Comunidad Autónoma, de las que dependen orgánicamente, y por un centro coordinador ubicado en la Agencia Española del Medicamento, en nuestra División (ver Tabla III). Todos los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) integran el Comité Técnico del SEFV, foro

de discusión científica sobre nuevas señales, aspectos metodológicos, etc. Un reciente decreto<sup>9</sup> establece la estructura, los agentes que participan en el SEFV y sus obligaciones. Desde 1990 se puso en marcha una base de datos central, denominada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), con acceso telemático desde cada centro. Permite acumular la información que se notifica, una vez evaluada y codificada. Toda la información es accesible en línea, desde cada Centro de Farmacovigilancia. Cada profesional sanitario puede disponer de su Centro respectivo para comunicar las notificaciones de sospechas de reacciones adversas mediante las "tarjetas amarillas", o por teléfono, o por correo electrónico o, incluso a través de su web (ver Tabla III). Los Centros actúan también como puntos de información de medicamentos en general, y de seguridad de medicamentos en particular.

Los laboratorios farmacéuticos cumplen las normativas europeas y españolas sobre farmacovigilancia<sup>9</sup>, que les obliga a notificar en un plazo máximo de 15 días desde la recepción, las sospechas de reacción adversa graves que reciben de los profesionales sanitarios, de la literatura científica y de los estudios que realicen. Durante el año 2002, las notificaciones procedentes de la indus-

**Tabla III. Los Centros Autonómicos y Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia**  
(ver actualizaciones en: [www.msc.es/agemed/docs/dir\\_sefv\\_070403.pdf](http://www.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_070403.pdf))

<b>Andalucía</b> Hospital Univ Virgen del Rocío. Sevilla Telf: 95 501 3176/5/4 Correo-e: <a href="mailto:cavf.hvr.sspa@juntadeandalucia.es">cavf.hvr.sspa@juntadeandalucia.es</a>	<b>Extremadura</b> Fac. de Medicina, Dpto. de Farmacología y Psiquiatría Badajoz Telf: 924 28 94 57/8 Correo-e: <a href="mailto:gervasi@unex.es">gervasi@unex.es</a>
<b>Aragón</b> Facultad de Medicina, Dpto de Farmacología Zaragoza Telf: 976 76 16 94/6 Correo-e: <a href="mailto:fvigilan@posta.unizar.es">fvigilan@posta.unizar.es</a> Web: <a href="http://wzar.unizar.es/cfva">http://wzar.unizar.es/cfva</a>	<b>Galicia</b> División de Farmacia y Productos Sanitarios, SERGAS Santiago de Compostela Telf: 981 54 36 77/ 92 Correo-e: <a href="mailto:dfps.dirección@sergas.es">dfps.dirección@sergas.es</a>
<b>Asturias</b> Fac. Medicina, Dpto. de Medicina (Farmacología) Oviedo Telf: 98 510 50 00 Correo-e: <a href="mailto:favastur@correo.uniovi.es">favastur@correo.uniovi.es</a>	<b>Comunidad de Madrid</b> Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Madrid Telf: 91 426 92 26/ 31 / 17 Correo-e: <a href="mailto:cfv.cm@salud.madrid.org">cfv.cm@salud.madrid.org</a> Web: <a href="http://www.madrid.org/sanidad/consejeria">http://www.madrid.org/sanidad/consejeria</a>
<b>Islas Baleares</b> Dirección General de Farmacia. Palma de Mallorca Telf: 971 17 69 68 Correo-e: <a href="mailto:fvigilan@dgfarmacia.caib.es">fvigilan@dgfarmacia.caib.es</a>	<b>Región de Murcia</b> Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia Telf: 968 36 23 04/ 93 50 Correo-e: <a href="mailto:claram.rueda@carm.es">claram.rueda@carm.es</a>
<b>Canarias</b> Facultad de Medicina, Dpto. de Farmacología Hospital Univ. de Canarias, La Laguna (Sta Cruz de Tenerife) Telf: 922 31 93 41/3 Correo-e: <a href="mailto:centrofv@ull.es">centrofv@ull.es</a> Web: <a href="http://www.fitec.ull.es">http://www.fitec.ull.es</a>	<b>Comunidad Foral Navarra</b> Hospital de Navarra. Pamplona Telf: 948 42 25 84 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es">farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es</a> Web: <a href="http://www.cfnavarra.es/bif/default.html">http://www.cfnavarra.es/bif/default.html</a>
<b>Cantabria</b> Hospital Marqués de Valdecilla. Santander Telf: 942 20 16 33 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@unican.es">farmacovigilancia@unican.es</a> Web: <a href="http://www.farmacovigilanciacantabria.com">http://www.farmacovigilanciacantabria.com</a>	<b>País Vasco</b> Hospital de Galdakao Galdakao (Bizkaia) Telf: 94 400 70 70 Correo-e: <a href="mailto:gafarmcv@hgda.osakidetza.net">gafarmcv@hgda.osakidetza.net</a>
<b>Castilla y León</b> Instituto de Farmacoepidemiología. Valladolid Telf: 983 26 30 21 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es">farmacovigilancia@ife.uva.es</a> Web: <a href="http://www.ife.med.uva.es">http://www.ife.med.uva.es</a>	<b>La Rioja</b> Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios. Logroño Telf: 941 29 11 00 (ext 5095) Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@larioja.org">farmacovigilancia@larioja.org</a>
<b>Castilla-La Mancha</b> Servicio de Epidemiología. Toledo Telf: 925 26 72 11 Correo-e: <a href="mailto:farmacovigilancia@jccm.es">farmacovigilancia@jccm.es</a>	<b>Comunidad Valenciana</b> Servicio de Ordenación y Control del Medicamento Valencia Telf: 96 386 80 65/ 82 05 Correo-e: <a href="mailto:navarro_margos@gva.es">navarro_margos@gva.es</a> Web: <a href="http://www.gva.es">http://www.gva.es</a>
<b>Cataluña</b> Institut Català de Farmacología Ciudad Sanitaria Vall d'Hebrón. Barcelona Telf: 93 428 30 29/ 31 76 Correo-e: <a href="mailto:xp@icf.uab.es">xp@icf.uab.es</a> Web: <a href="http://wwwicf.uab.es">http://wwwicf.uab.es</a>	<b>Centro Coordinador</b> División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia Agencia Española de Medicamentos y Prod. Sanitarios Majadahonda, Madrid Telf: 91 596 77 11 Correo-e: <a href="mailto:fvigilancia@agemed.es">fvigilancia@agemed.es</a> Web: <a href="http://www.agemed.es">http://www.agemed.es</a>

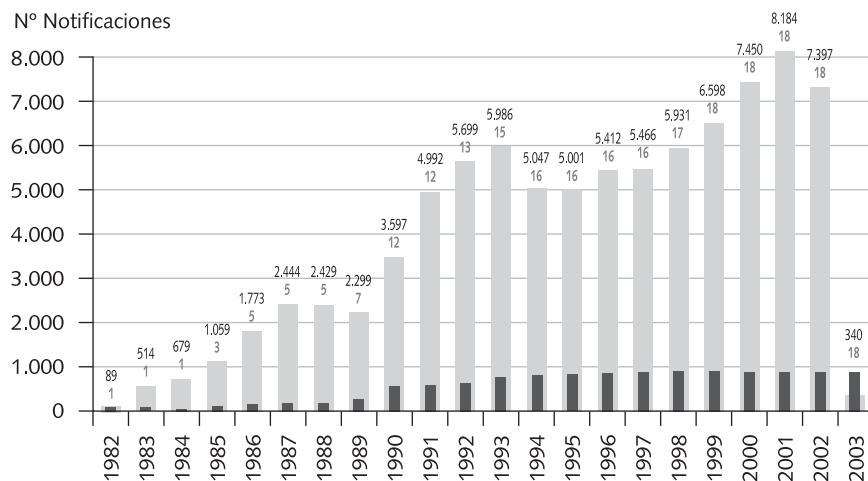
tria han supuesto el 12% del total de notificaciones recibidas en el SEFV, que fueron algo más de 9.100 notificaciones.

Los CAFV centran su actividad en la interlocución con los profesionales sanitarios de su correspondiente área. Los centros editan y distribuyen las "tarjetas amarillas" y publican boletines periódicos con información sobre farmacovigilancia, reacciones adversas de interés y medidas reguladoras adoptadas. Los Centros también organizan, colaboran y participan en cursos, conferencias, sesiones, etc... sobre farmacovigilancia en universidades, centros de salud, hospitalares, asociaciones científicas y colegios profesionales. En este período de más de 15 años de actividad del SEFV, hasta febrero de 2003, se han recogido un total de 88.412 notificaciones de sospechas de RA. Contienen información sobre 158.716 sospechas de reacciones adversas, asociadas con un número total de 102.790 fármacos sospechosos. Un 63% de las RA han sido evaluadas como "leves", un 28% como "moderadas", un 8% se han valorado como "graves" y el 1% restante han sido "mortales". Del número total de notificaciones, un 49% se han notificado por médicos de familia; un 29% ha sido por médicos de otras especialidades; un

19% por farmacéuticos y el 3% restante se ha notificado por personal de enfermería. En cuanto al nivel asistencial, un 64% han tenido origen extrahospitalario y el restante 36% ha sido intra-hospitalario. En la Figura 1 se puede observar la evolución de las notificaciones al SEFV.

España, como miembro de la Unión Europea, debe hacer partícipe a los demás Estados Miembros de todos aquellos problemas de seguridad relacionados con medicamentos en los que pueda verse involucrado al menos otro país de la Unión. En la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) existen foros de discusión como el *Pharmacovigilance Working Party*, constituido por expertos en farmacovigilancia de todas las agencias reguladoras nacionales, y el propio *Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP)* al que reporta el primero y en el que se adoptan las decisiones de alcance comunitario. También existen procedimientos elaborados para tal finalidad y un marco legal cada vez más preciso. España, desde 1984, forma también parte del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, junto a otros 70 países de los 5 continentes; como país miembro envía periódicamente todas

**Figura 1.** Evolución de notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia, según la fecha de entrada.



(Los datos están actualizados a 18 de febrero de 2003). La barra interior indica el número de Centros de Farmacovigilancia

las notificaciones de reacciones adversas detectadas en nuestro país al Centro Colaborador del Programa Internacional de la OMS, que se encuentra en Uppsala, Suecia ([www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)). En la actualidad reúne datos de casi 3 millones de notificaciones de sospechas de reacciones adversas desde 1968, cuando se inició el Programa Internacional con la participación de 10 primeros países.

**Otras estrategias para la identificación del riesgo**  
La notificación espontánea es el método más eficiente conocido para identifi-

car nuevos riesgos asociados a medicamentos, pero no es infalible. Ello ha propiciado la puesta en marcha de otras estrategias que ayuden a identificar riesgos de forma precoz. La "vigilancia caso-control" ha sido una de ellas. Básicamente consiste en el establecimiento de un registro de casos de una determinada enfermedad combinado con la recogida de una serie de controles<sup>1,4</sup>. En ambos se estudia después la exposición a factores de interés (entre ellos, los medicamentos consumidos) en un período de ventana previo a la aparición de la enfermedad. En España existen dos programas de vigilancia caso-control que merecen ser

destacados: el estudio de agranulocitosis y anemia aplásica que se lleva a cabo en el área metropolitana de Barcelona y el estudio colaborativo español de malformaciones congénitas, éste de ámbito nacional. La limitación más importante de la vigilancia caso-control es que, naturalmente, no permite detectar otras reacciones adversas diferentes a las incluidas en la vigilancia.

También es posible aplicar la estrategia propia de los estudios de seguimiento o de cohorte a la identificación de nuevos riesgos<sup>1,4,6</sup>, pero lamentablemente, esta vía ha derivado con mucha frecuencia en "pseudoestudios", mal llamados de farmacovigilancia o de fase IV que, bajo la supuesta pretensión científica de identificar nuevos riesgos, ocultan la intención torticera de inducir la prescripción del médico: se contactan 1.000 o 2.000 médicos que se comprometen a prescribir y llenar una ficha de seguimiento, la mayoría de las veces sin un protocolo de estudio, por lo cual el médico recibe una compensación. Normalmente se siguen entre 3.000 y 5.000 pacientes en tratamiento con el medicamento en períodos cortos de observación, lo que suele añadir poco a la información que se dispone en el momento de la autorización. En un plano exclusivamente científico se estima que estos estudios deberían multiplicar al

menos por 5 la experiencia de exposición (número de pacientes y tiempo de observación) obtenida durante el desarrollo clínico para tener posibilidades reales de detectar nuevos riesgos, si existen. El problema es su ineficiencia: mucho coste y poca sensibilidad para detectar problemas nuevos. Por otra parte, la habitual ausencia de un grupo control dificulta la atribución de las posibles reacciones adversas al medicamento.

Diversos países, entre ellos el nuestro, han publicado directrices que tratan de poner límite a estos "pseudoestudios", al tiempo que se estimula a sus promotores a emprender investigaciones que pretendan responder a cuestiones científicamente relevantes. La Agencia Española del Medicamento, en coordinación con las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas, ha elaborado unas directrices específicas para este tipo de estudios en la que se incluye un procedimiento de autorización previa por parte de las Comunidades Autónomas para los estudios de seguimiento prospectivos<sup>10</sup>.

### **La cuantificación del riesgo**

Una vez que un presumible nuevo riesgo de un medicamento ha sido identificado, el siguiente paso consiste en intentar cuantificar la fuerza de la asocia-

ción entre la reacción adversa y el fármaco (su riesgo relativo) y su probabilidad de aparición (su riesgo absoluto). Si bien la notificación espontánea ofrece a menudo una aproximación razonable al problema de la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa, no permite cuantificar la fuerza de la asociación. Tampoco permite estimar la incidencia con la que aparece la reacción adversa debido, por un lado, a la infranotificación, que impide conocer el número real de casos (el numerador) y, por otro, a que no proporciona una estimación de la población expuesta (el denominador). Los datos de consumo de medicamentos se utilizan con frecuencia como una aproximación del denominador (expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media), pero el valor de la "incidencia" así estimada es muy limitado (por ello, y para evitar confusiones, es mejor llamar a esta medida "tasa de notificación").

En muchas ocasiones este segundo paso del análisis de riesgos solo podrá hacerse con rigor a través de estudios epidemiológicos analíticos<sup>1,6,11</sup>: básicamente estudios de cohorte y estudios de casos y controles. No obstante, la incorporación de estos estudios a la labor ordinaria de la farmacovigilancia ha sido muy infrecuente, debido a que el tra-

jo de campo que requieren consume muchos recursos (materiales y humanos) y se tarda mucho tiempo (varios años) en dar una respuesta. Afortunadamente, este panorama ha empezado a cambiar gracias a la utilización creciente de bases de datos sanitarias informatizadas como fuente primaria de información<sup>12</sup>.

En las bases de datos sanitarias informatizadas se recoge de forma sistemática información individualizada sobre el uso de recursos sanitarios de grandes grupos de población (prescripción de medicamentos, visitas ambulatorias, ingresos médicos con sus diagnósticos de alta). Los responsables de su gestión son compañías de seguros médicos, sistemas nacionales de salud o colectivos médicos. Esta información permite la identificación de cohortes de expuestos y no expuestos, de casos y controles, o bien adoptar estrategias de selección híbridas como ocurre en los estudios de casos y controles anidados en una cohorte (*nested case-control studies*). Al investigador se le proporciona siempre la información de forma anónima preservando de este modo la confidencialidad de los datos del paciente.

Existen dos tipos de sistemas<sup>12</sup>: las bases de datos múltiples enlazadas por un identificador personal único, y bases de

datos globales que registran todos los datos de un mismo paciente, y que generalmente son gestionadas por el médico general o de familia. Aunque, como cualquier herramienta, no carece de problemas, las ventajas superan a sus inconvenientes. Por ejemplo, la información sobre la exposición a los medicamentos de interés suele ser más completa y fiable que en los estudios tradicionales ya que lo que se registra en la base de datos es su prescripción o su dispensación en vez de confiar en la memoria del paciente. Las bases de datos han permitido realizar estudios de cohortes con cientos de miles de individuos, algo realmente impensable con trabajos de campo. Por otra parte, simplifican de forma muy notable el procedimiento de selección de controles en los estudios de casos y controles. En España se está llevando a cabo un proyecto (BIFAP) liderado por la Agencia Española del Medicamento y el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica que pretende conocer la viabilidad de una base de datos global con datos de médicos de Atención Primaria con fines de investigación farmacoepidemiológica (los interesados pueden acceder a la página web del proyecto: <http://www.bifap.org>). La propia Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) participa en

el proyecto, junto a otras sociedades médicas de Atención Primaria.

### Evaluación del riesgo

El tercer paso del análisis es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial y los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas cuando existan. En definitiva, procurar establecer si la llamada relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable. El problema está en que es difícil, si no imposible, cuantificar esta relación, entre otras razones porque beneficio y riesgo no suelen poderse expresar en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el tratamiento *versus* muertes inducidas por reacciones adversas. Pero incluso en esta situación particular, es muy probable que el número de muertes no recoja enteramente el beneficio del medicamento (la calidad de vida, por ejemplo) ni tampoco todos sus riesgos (incapacidad, por ejemplo). Para hacer las cosas aún más difíciles, no hay una definición clara respecto al límite que separaría lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo. En suma, la evaluación de la relación beneficio-ries-

go es un proceso que requiere datos, por supuesto, cuantos más mejor, pero que normalmente no puede resolverse con el puro dato, hay que añadirle un elemento de valor.

Por todo ello, es oportuno preguntarse: ¿quién ha de realizar la evaluación de la aceptabilidad social de los riesgos asociados a medicamentos? Lo habitual es que sean expertos o comités de expertos (como en España, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento), pero hoy día empieza a discutirse sobre si esto es suficiente. Así como la identificación y la estimación del riesgo pertenecen fundamentalmente al ámbito científico, ya que en ambos pasos del análisis se dirimen fundamentalmente cuestiones de hecho, en la evaluación de la aceptabilidad social entran en juego además cuestiones de valor, las cuales exceden los márgenes de la ciencia. El problema estriba en que los valores no se pueden objetivar como los hechos, no se perciben sino que se estiman por el sujeto, y es claro que un mismo riesgo puede ser aceptable para un individuo y no para otro. Este argumento nos lleva a considerar que si bien los expertos podrían bastarse por sí solos para las dos primeras etapas del análisis de riesgos (las cuestiones de hecho), su criterio resulta necesaria-

rio pero insuficiente para la tercera (las cuestiones de valor), a menos que los miembros de los comités de expertos representen verdaderamente a la sociedad para la que toman las decisiones. De algún modo sería necesario dar entrada en el proceso a las preferencias de los ciudadanos que van a beneficiarse de los medicamentos y sufrir sus riesgos. Solo así se podrá conseguir que la decisión tenga además de calidad científica, calidad ética. No está exenta de problemas esta propuesta, por supuesto. Además de la dificultad práctica de hacer presentes en la decisión las preferencias de los individuos, está el problema de la llamada "percepción del riesgo" y de su racionalidad. Se sabe que los sujetos, llevados por factores de tipo psicológico, toman con frecuencia decisiones que podrían ser consideradas como no racionales (aseveración de la que no se libran los expertos, por supuesto). El desafío, pues, está planteado.

### **La gestión del riesgo en farmacología**

Concluida la fase de análisis todo queda dispuesto para llevar a cabo las acciones oportunas, lo que globalmente denominamos como gestión del riesgo (*risk management*). Desde el punto de vista específico de la farmacovigilancia tres son las acciones relevantes<sup>1,6,11</sup>: 1) Adoptar

medidas administrativas de reducción del riesgo; 2) Comunicar a los profesionales sanitarios y a los pacientes la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto; y 3) Establecer estrategias específicas de prevención.

### **Medidas administrativas de reducción del riesgo**

La administración sanitaria y las compañías farmacéuticas, como responsables de la autorización y de la comercialización del medicamento respectivamente, son las encargadas de tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. La decisión de tomar una medida de carácter regulador no es fácil. Debe tener básicamente en cuenta la aceptabilidad social del riesgo en función del beneficio que procura, si bien

otros factores de variada índole (económicos, industriales...) pueden entrar en juego cuando la información de que se dispone es insuficiente o dudosa. Las medidas pueden ser diversas, oscilando entre únicamente informar del nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento del mercado (Tabla IV). Un elemento consustancial a la adopción de una medida reguladora es el seguimiento de su impacto en el uso del medicamento.

### **Comunicación del riesgo**

Los individuos tienen derecho a ser informados verazmente y de forma completa sobre los riesgos que para su salud comportan las nuevas tecnologías y solo excepcionalmente, para evitar un mal mayor, podría justificarse la no comuni-

**Tabla IV. Medidas administrativas de reducción del riesgo**

Aceptabilidad del riesgo	Medidas reguladoras
– Riesgo aceptable en las condiciones de uso autorizadas	– Información sobre la reacción adversa y medidas para prevenirla (si se conocen)
– Riesgo aceptable en ciertas condiciones	– Restricción de indicaciones – Introducción de contraindicaciones – Restricción a ciertos grupos de población – Realización de pruebas clínicas o analíticas – Restricción del ámbito de la prescripción <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico hospitalario</li><li>• Uso hospitalario</li><li>• Prescripción por especialista</li></ul> – Restricción de ciertas presentaciones
– Riesgo inaceptable en cualquier situación	– Retirada <ul style="list-style-type: none"><li>• Inmediata</li><li>• Progresiva</li></ul>

cación total o parcial de la información. Este planteamiento, que es radicalmente ético, constituye también el modo más eficaz de gestionar las situaciones de riesgo. Es un hecho bien conocido que los seres humanos aceptamos niveles de riesgo más altos cuando hay una elección voluntaria del mismo que cuando es impuesto. Compartir la información y hacer partícipe a los ciudadanos en el proceso de evaluación y toma de decisiones consigue, precisamente, esto, transformar un riesgo involuntario, muy mal aceptado, en un riesgo autónomamente asumido.

Qué grado de información dar, cómo hacerlo y cuándo son las tres cuestiones clave que deben responderse toda vez que se haya de comunicar un riesgo. Quizá cabe distinguir de partida dos situaciones diferentes: a) cuando se trata de un riesgo conocido, o b) cuando es un riesgo emergente. La primera debe formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. La cuestión más ardua de resolver en este contexto, es qué grado de información suministrar. El debate ético y jurídico a este respecto es muy amplio y excede las pretensiones de este texto. Como norma se puede decir que la información debería ser lo más completa posible, dentro de lo que el paciente sea capaz de asumir, partiendo

desde luego de unos mínimos que serían los riesgos considerados evitables (vgr. interacciones de los IMAO con otros medicamentos o alimentos) y los graves impredecibles. La información complementaria por escrito, especialmente cuando no exista un prospecto genuino dirigido al paciente, puede ayudar mucho en esta labor.

En relación con la segunda situación, un riesgo emergente, se ha discutido mucho sobre el modo de informar a los ciudadanos para que tomen decisiones consecuentes sin crear innecesarias situaciones de pánico y alarma social, pero de momento no existen unas directrices asumidas por todos que sirvan de guía y eviten las improvisaciones, siendo todavía una asignatura pendiente para la mayoría de las agencias reguladoras de medicamentos. El sentido de la responsabilidad y la prudencia son los parámetros maestros que deben orientar a los diferentes agentes. En farmacovigilancia existe un cierto consenso en considerar que el procedimiento más apropiado, salvo en casos de verdadera urgencia, es el que involucra a los profesionales sanitarios como receptores primarios de la información, lo que les permite actuar como referencia para el ciudadano potencialmente afectado. Solo después de esta primera fase es

cuando la noticia del riesgo debiera, en su caso, ponerse en conocimiento de la población, bien sea a través de los medios de comunicación de masas o de otros procedimientos.

### Estrategias de prevención del riesgo

Una proporción nada desdeñable de reacciones adversas se consideran evitables. Su prevención es el objetivo último de la farmacovigilancia. La prevención debe realizarse de forma rutinaria extremando la vigilancia para evitar la comisión de errores. Los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeros), los usuarios, las compañías y las autoridades sanitarias tienen su parcela de responsabilidad. La comunicación franca entre estos agentes juega un papel clave para evitar o detectar precozmente los errores. Además de esta prevención rutinaria cabe hablar de una prevención *ad hoc* que se ejerce mediante programas específicos sobre determinados fármacos (ej. el programa de seguimiento de clozapina) o bien sobre determinados grupos de riesgo (ej. mujeres embarazadas).

Con respecto a las reacciones adversas consideradas como no evitables se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño. La in-

formación tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes constituye sin duda la mejor estrategia. Los farmacólogos clínicos y los farmacéuticos integrados en los equipos asistenciales tanto en Atención Primaria como en los hospitales pueden jugar un papel crucial en la prevención de riesgos.

### La farmacología en Pediatría

La eficacia y la seguridad de los medicamentos pueden ser diferentes en los niños si las comparamos con las de los adultos. En el momento de la autorización de los medicamentos suele haber escasa información respecto a su uso en niños. Puede ser necesario esperar un tiempo para reunir información que nos permita clarificar el perfil de seguridad en los niños, y en particular para detectar toxicidades a largo plazo o retardadas en el niño en crecimiento. Por este motivo, se necesita establecer cuidadosamente cómo debemos actuar en farmacovigilancia en Pediatría y si existen aspectos de la farmacovigilancia que se necesiten potenciar para conseguir una adecuada protección de la Salud Pública. Además de todo lo anterior, muchas veces se utilizan medicamentos en los niños en indicaciones para las que no se ha autorizado en niños (*off-label use*) o incluso medicamentos todavía no auto-

rizados (*unlicensed use*). Todo esto pue-  
de limitar la notificación de sospechas de  
reacciones adversas a los sistemas de  
farmacovigilancia.

La situación específica que tiene la uti-  
lización de medicamentos en Pediatría ha  
llevado a las autoridades reguladoras eu-  
ropeas a tomar distintas iniciativas: el  
*Committee of Proprietary Medicinal Pro-  
ducts*, comité científico de la EMEA ha  
designado un grupo de expertos (*Pae-  
diatric Expert Group, PEG*) y la Comisión  
Europea ha realizado propuestas para  
una Regulación Pediátrica. Pero estas ac-  
tividades deberán verse complementa-  
das por una robusta vigilancia de la segu-  
ridad post-autorización.

La farmacovigilancia efectiva del uso  
de los medicamentos en los niños debe-  
rá tener en cuenta ciertos aspectos dife-  
rentiales que presenta este grupo de  
población<sup>13</sup>:

- Las enfermedades infantiles pue-  
den ser cualitativamente y cuanti-  
tativamente diferentes a las enfer-  
medades de los adultos.
- La eficacia en los niños no se pue-  
de asumir siempre a partir de los  
datos de eficacia en adultos.
- Los niños pueden tener diferentes  
farmacocinéticas y farmacodiná-  
micas a las de los adultos y, por lo  
tanto, pueden presentar una vul-  
nerabilidad particular a las reaccio-  
nes adversas.
- Los recién nacidos prematuros pue-  
den presentar riesgos mucho mayo-  
res (debido a la inmadurez de sus  
órganos metabolizadores, de sus  
barreras de distribución y las funcio-  
nes reguladoras fisiológicas) y será  
necesario, por lo tanto, intensificar  
la farmacovigilancia.
- Los niños pueden tener diferentes  
metabolismos de los medicamen-  
tos y, por lo tanto, un perfil de in-  
teracciones farmacológicas dife-  
rente comparado con el de los  
adultos. Debido a consideraciones  
éticas específicas, la información  
sobre metabolismo de fármacos  
en niños puede ser muy escasa en  
el momento de la autorización.
- Los niños crecen y, por lo tanto,  
pueden ser susceptibles a altera-  
ciones del desarrollo, o a reaccio-  
nes adversas que no se han detec-  
tado en adultos.
- Algunas reacciones adversas solo  
se pueden ver en niños.
- La inexistencia de ensayos clínicos  
en niños limita la disponibilidad de  
información sobre la seguridad de  
los medicamentos.
- La falta de información sobre ciné-  
tica puede ocasionar tanto infra-

dosificación como sobredosificación en algunos grupos etarios.

- Las infradosificaciones pueden provocar una falta de respuesta terapéutica o resistencias si son antiinfecciosos.
- Las sobredosificaciones pueden provocar un mayor número de reacciones adversas de tipo A.
- La inexistencia de formulaciones adecuadas puede ocasionar una dosificación incorrecta y el uso de preparados de una calidad menos controlada.
- Los niños pueden ser más susceptibles a reacciones adversas a excipientes específicos.
- Los medicamentos utilizados en condiciones de uso no autorizadas en niños (*off-label*) pueden tener una información del producto inadecuada para poder usarlo en niños con seguridad.

Todo esto motiva que, para optimizar la farmacovigilancia en Pediatría, se deba dar un mayor protagonismo a los padres en la detección de signos y síntomas, que puedan ser después catalogados por el facultativo como una posible reacción adversa. Dado que la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas sigue siendo el método más eficiente de farmacovigilancia, se

deberá dar participación a los padres y familiares del niño en la identificación de los posibles síntomas. En la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas se debe recoger siempre la edad exacta del niño, para que en el tratamiento posterior de la información se puedan recuperar y analizar los datos por grupos de edad.

La publicación en las revistas médicas de casos de reacciones adversas es otra fuente importante de información en farmacovigilancia. Se deberían tener en cuenta las directrices propuestas por la Agencia Española del Medicamento como Buenas Prácticas de Publicación<sup>10</sup> de casos de reacciones adversas en general, con particular interés si los pacientes son niños.

Los estudios de seguridad post-autorización son también de gran importancia en Pediatría, ya que pueden permitir demostrar la seguridad en un amplio número de pacientes, o para identificar nuevos riesgos, o para evaluar los efectos detectados en las fases de pre-autorización.

La farmacovigilancia del uso de las vacunas en niños es de gran interés. A diferencia de otros medicamentos biológicos y de los medicamentos químicos que se utilizan en niños enfermos, el uso de las vacunas en Pediatría se lleva a cabo en grandes cohortes de niños sanos. Debe-

mos ser sensibles en la valoración de la relación beneficio-riesgo de las vacunas en los niños sanos, especialmente cuando la incidencia de las enfermedades infecciosas en estas poblaciones es baja, o muy reducida, como resultado de las campañas de vacunación. Por otra parte, si bien algunas de las reacciones adversas asociadas al uso de las vacunas no son graves, debemos ser conscientes de que pueden tener impacto en la aceptación

por la sociedad y empañar las campañas de vacunación.

Para finalizar, dejamos abierta la puerta de la esperanza ante las actividades europeas citadas anteriormente. Quizá el futuro inmediato nos ofrezca unas normativas y guías europeas que nos permitan tener mejores medicamentos en Pediatría y una farmacovigilancia más eficiente. Los trabajos del PEG de la EMEA llevan una buena andadura<sup>13</sup>.

## Bibliografía

1. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento, 2<sup>a</sup> ed Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
2. Bakke OM, Manocchia M, De Abajo FJ, Kaitin K, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 108-117.
3. Asscher AW, Parr GD, Whitmarsh VB. Towards the safer use of medicines. *BMJ* 1995; 311: 1003-1005.
4. Carvajal A. Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1993.
5. Davis DM. Textbook of Adverse Drug Reactions, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
6. Strom BL. Pharmacoepidemiology, 3rd ed. Chichester: John Wiley and Sons, 2000.
7. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-1956.
8. Inman WHW. Monitoring for Drug Safety. Lancaster, England: MTD Press Ltd, 1996.
9. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE, 20 julio 2002.
10. Agencia Española del Medicamento. Circular 15/2002, de 30 de septiembre. Procedimientos de comunicación en materia de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en la página de Internet: <http://www.msc.es/agemed/>
11. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. Pharamacoepidemiology. An introduction. 3rd ed. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1998.
12. Elguero J, Pérez Gutthann S. Bases de datos en farmacología y terapéutica. Monografías Dr. Antonio Esteve (nº 18). Barcelona: Ediciones Doyma, 1996.
13. CPMP Paediatric Expert Group (PEG). Concept Paper: Conduct of Pharmacovigilance for Medicines used by Children (EMEA/19253/03). Disponible en Internet: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/1925303en.pdf>