



Jueves 19 de octubre de 2006

Mesa redonda:

“Uso racional de medicamentos”

Moderador:

José Mengual Gil

Pediatra, CS Oliver, Zaragoza.

■ **La resistencia a antibióticos:
un problema pediátrico**

José Campos Marqués

Laboratorio de Antibióticos. Centro Nacional
de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Majadahonda, Madrid.

■ **Alertas y reacciones adversas
de medicamentos**

Alfonso Rodríguez Pascual

División de Farmacoepidemiología
y Farmacovigilancia. Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios.

■ **Uso racional de fármacos.
Influencias y conflictos
en la prescripción**

Alfredo Cano Garcinuño

Pediatra, CS Villamuriel de Cerrato, Palencia.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Rodríguez Pascual A. Alertas y reacciones adversas de medicamentos. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006. p. 69-76.



Alertas y reacciones adversas de medicamentos

Alfonso Rodríguez Pascual

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
arodriguezp@agemed.es

RESUMEN

En esta ponencia se aborda el tema de las alertas sobre reacciones adversas a medicamentos con especial referencia a aquellas que afectan al uso de medicamentos en pediatría. Se introduce el procedimiento de comunicación desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y desde las Compañías Farmacéuticas. También se introduce a las actividades de evaluación de la seguridad de los medicamentos comercializados previa a toda alerta de farmacovigilancia (FV), haciendo una breve revisión de las fuentes de información para obtener datos sobre seguridad de los medicamentos.

INTRODUCCIÓN

El perfil de reacciones adversas de un medicamento y la información sobre su seguridad clínica están en permanente actualización desde el inicio de la comercialización hasta que podemos considerar a éste como un veterano en la práctica clínica.

Ha de tenerse en cuenta que cuando un nuevo medicamento se pone a disposición de clínicos y pacientes para su uso terapéutico, la información clínica de que disponemos procede fundamentalmente de los resultados de ensayos clínicos. Esto significa que se ha evaluado su eficacia y seguridad en unos cuantos cientos de pacientes, seleccionados, bajo condiciones controladas en estudios de duración limitada. Estas circunstancias en muchas ocasiones no reflejan o no coinciden con las que acompañan su utilización real en la práctica clínica, tanto por los pacientes que los van a utilizar, como por las condiciones terapéuticas que se pueden presentar.

Por lo tanto, los ensayos clínicos son la mejor herramienta de que disponemos para conocer los efectos y la eficacia de un tratamiento, pero este hecho no tiene la misma representación en cuanto a las potenciales reacciones adversas. Esto es así no sólo porque eficacia y seguridad son dos dimensiones diferentes, sino porque no se pueden medir y valorar de la misma manera. De esta forma, cabe esperar que la eficacia a corto o a medio plazo se mantenga, sin embargo no es así en el caso las reacciones adversas, ya que en estudios a corto plazo, con un número más o menos reducido de pacientes, sólo podremos detectar las reacciones adversas que son frecuentes y que tienen tiempo de latencia corto.

Todo esto se refleja en los problemas de seguridad y la nueva información que a su respecto se va incorporando durante la vida de un medicamento. Todos estos nuevos datos de seguridad deben ser identificados, evaluados y finalmente incorporados a la valoración del balance beneficio-riesgo del medicamento. La evaluación permanente del balance beneficio-riesgo puede concluir en varias alternativas, desde la incorporación de una nueva reacción adversa, interacción, contraindicación, etc., a la información disponible sobre la alternativa terapéutica concreta, hasta su suspensión de comercialización. Este proceso no es ni más ni menos que el cometido de la farmacovigilancia (FV).

Fuentes de información sobre reacciones adversas

La pregunta de base sobre todo este asunto es: ¿dónde se puede consultar la información actualizada sobre las potenciales reacciones adversas y, en general, sobre la seguridad de los medicamentos?

Como todos sabemos, las fuentes habituales de donde podemos obtener información sobre reacciones adversas de los medicamentos son:

1. Los manuales de consulta, compendios, etc.
2. La ficha técnica del medicamento y sus actualizaciones.
3. Las alertas o comunicaciones urgentes.
4. Las cartas de las compañías farmacéuticas enviadas directamente a los profesionales sanitarios.
5. Los artículos de revistas científicas en sus diferentes formas.
6. Los programas específicos en colaboración con sociedades científicas.

Los manuales de consulta y guías terapéuticas recogen la información más evaluada y asentada en la bibliografía, se basan también en la información autorizada del producto (ficha técnica).

La ficha técnica es la información que recoge las condiciones de uso autorizadas. Respecto a la información de seguridad, incluye la conocida hasta la fecha de su elaboración, propuesta por la compañía farmacéutica responsable del producto con la revisión y autorización de las agencias reguladoras. Como es fácil comprender, está en casi permanente actualización, siendo una fuente de información de gran relevancia para los nuevos medicamentos, sobre los que no es fácil encontrar información de seguridad publicada por tener aún una reducida experiencia en la práctica clínica.

El objetivo de esta ponencia no es más que exponer de forma resumida los procedimientos de los puntos 3 y 4 y la información de seguridad con la que se trabaja previamente a la distribución de una alerta de FV.

Lo que denominamos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como "nota informativa" es un sistema habitualmente utilizado por las agencias reguladoras de medicamentos, aunque su contenido, frecuencia y forma de distribución pueden variar según los distintos países. El más conocido por su difusión a través de internet (y por su impacto mediático) es el utilizado por la FDA, muy similar al canadiense.

Antes de entrar a discutir los criterios y los procedimientos utilizados en la AEMPS para la elaboración de

las notas informativas sobre comunicación de riesgos (las denominadas alertas), es necesario recordar brevemente el trabajo previo que hay detrás o antes de la elaboración de este tipo de comunicaciones y en qué datos se basan.

Fuentes de datos en farmacovigilancia¹⁻³

Ensayos clínicos (EC): constituyen la fuente de datos que da lugar a la información de base cuando un medicamento es autorizado; sin embargo, en ocasiones se recurre a esta metodología en busca de la confirmación o cuantificación de un problema de seguridad. También se realizan metaanálisis de los EC existentes con objeto de aumentar la potencia en la identificación y la cuantificación de reacciones adversas o bien se analiza el efecto adverso objeto de estudio en los EC ya realizados o en marcha.

Notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (NE): sistema de todos conocido, constituye la base de la farmacovigilancia. Como sabemos, el objetivo de este sistema es la generación de señales que den lugar a hipótesis de trabajo sobre nuevos datos de seguridad, las cuales se contrastan, cuando es posible, mediante estudios analíticos específicos.

Una señal de farmacovigilancia está constituida por un grupo de notificaciones de sospechas de reacciones adversas indicativas de que un problema de seguridad desconocido hasta el momento puede estar presentándose. Cuando decimos desconocido (o inesperado) nos referimos a datos de reacciones adversas tanto en su naturaleza como en su gravedad o frecuencia.

El sistema más conocido y utilizado es la tarjeta amarilla (TA), aunque también se recogen notificaciones de profesionales sanitarios a través de la industria farmacéutica y de los casos publicados en la literatura biomédica.

Evidentemente, ya que constituyen una pequeña fracción de los casos que se pueden estar presentando, no es un sistema útil para estimar la incidencia de la reac-

ción adversa, aunque en ocasiones se recurre a la tasa de notificación con relación a la exposición de la población al fármaco calculada en base a los datos de consumo. Sin embargo, éstas son estimaciones groseras de la frecuencia de aparición de la reacción adversa.

Aunque la NE tiene inconvenientes y debilidades inherentes al propio sistema de notificación, es un sistema fundamental ya que es sumamente eficiente dada su utilidad en la identificación de reacciones adversas poco frecuentes, porque es universal al abarcar todos los medicamentos comercializados y porque la colaboración de los profesionales sanitarios requiere poco esfuerzo. Sigue siendo la base de la FV y en muchas ocasiones se deben tomar decisiones basándose en la NE como única fuente de datos, motivo por el cual estamos viviendo una etapa en la FV en la que se están introduciendo elementos para que ésta sea más proactiva y menos reactiva y basada en la NE.

Estudios observacionales: junto con los EC son la base de la cuantificación (estudios analíticos) de la frecuencia y asociación de las reacciones adversas. Aunque criticados por estar sometidos a sesgos y factores de confusión, tienen la gran ventaja de analizar la situación en condiciones reales de uso del medicamento; se pueden sacar conclusiones sobre la influencia de factores de riesgo específicos y complementar la información procedente de otras fuentes de datos como los resultados de EC.

Uno de sus mayores inconvenientes es la dificultad, coste y tiempo necesarios para realizar el trabajo de campo. Por este motivo se han desarrollado las bases de datos sanitarias con fines farmacoepidemiológicos, con las cuales en un período razonablemente corto de tiempo se pueden obtener los datos y los resultados que de otra manera podrían tardar años en obtenerse ya que en numerosas ocasiones, debido al tiempo que lleva realizar estudios epidemiológicos, es necesario tomar decisiones por razones de salud pública basándose en los datos de NE.

Por la gran importancia de los estudios farmacoepidemiológicos para la cuantificación de las reacciones

adversas (y por tanto para valorar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y tomar decisiones), en España se ha desarrollado la base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), la cual está muy avanzada y está teniendo resultados muy interesantes. Apoyar y potenciar este tipo de bases de datos debe considerarse un elemento clave para el futuro de la FV.

Registros específicos: sin entrar en detalle sobre ellos, el mantenimiento de registros o estudios específicos continuados tiene gran utilidad, especialmente para reacciones adversas poco frecuentes y graves. Ejemplo de ello son el registro de hepatopatías coordinado por la Universidad de Málaga, el registro de aplasia medular de la Universidad Autónoma de Barcelona o el estudio Biobadaser sobre los inhibidores del factor antitumoral, desarrollado en colaboración con la Sociedad Española de Reumatología.

Estudios publicados en la bibliografía biomédica: es evidente que cuando se evalúa un problema de seguridad no se puede pasar por alto la correspondiente revisión bibliográfica en busca de estudios publicados al respecto, especialmente por investigadores independientes.

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO ANTE UN NUEVO PROBLEMA DE SEGURIDAD

La aparición de un problema de seguridad puede ocasionar que el balance beneficio-riesgo de un medicamento se considere desfavorable en su totalidad, en algunas de sus indicaciones, en grupos de población específicos, etc. Ésta es una cuestión que debe ser valorada de forma objetiva y meticulosa sobre la base de toda la información procedente de las fuentes de datos indicadas anteriormente.

Esta evaluación suele llevarse a cabo mediante comités de expertos en evaluación y seguridad de medicamentos.

En España trabajamos con dos comités de este tipo: uno nacional y otro europeo. Éstos son el Comité de Seguridad

de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que es el comité científico de la European Medicines Agency (EMA), el cual dispone del apoyo de varios grupos de trabajo, entre ellos el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP).

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano: asesora a la AEMPS en materia de seguridad de medicamentos. Está formado por 15 vocales: tres por razón del cargo, seis nombrados por las administraciones sanitarias de las comunidades autónomas y seis de libre designación. En sus reuniones evalúan problemas de seguridad que surgen con los medicamentos ya comercializados, proponiendo medidas encaminadas a reducir el riesgo detectado. Para cada uno de los temas se designa a un ponente (experto miembro del comité o a ajeno a éste), quien elabora un informe de evaluación que expone en el seno del comité para su discusión.

Además de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad, el comité tiene otras funciones como la de proponer estudios e investigaciones en materia de FV, colaborar en la coordinación, la planificación y el desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia y en la evaluación de estudios postautorización, así como prestar asesoramiento técnico a los representantes de la AEMPS que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la Unión Europea sobre asuntos de FV.

El Grupo de trabajo de Farmacovigilancia del CHMP de la EMA: es el foro europeo para evaluar problemas de seguridad que surgen con medicamentos y también sobre temas organizativos en FV. Está formado por un representante de cada estado miembro (EM) y en su seno se discuten temas a requerimiento del CHMP, de los EM y temas organizativos. Se reúne una vez al mes. Sus decisiones científicas o bien son adoptadas por el CHMP (medicamentos de registro centralizado) o por los EM para adoptar decisiones administrativas/reguladoras homogéneas y coordinadas de aplicación a nivel nacional.

El resultado final de la evaluación por estos comités es un dictamen o recomendación, que aunque no vinculante suele ser adoptado por las agencias nacionales o la europea. Las posibles decisiones reguladoras basadas en la evaluación científica se resumen en la tabla I.

ACTUACIONES DE LA AGENCIAS: LA GESTIÓN DE RIESGOS EN FV

Una vez adoptadas las decisiones por las agencias, basándose en las recomendaciones de los comités de expertos, se ponen en marcha las actuaciones para ejecutar las decisiones, que de forma resumida se encuadran en las siguientes:

Ejecución de medidas administrativas: desde la incorporación de los nuevos datos de seguridad a la información del producto (ficha técnica y prospecto) hasta la suspensión de comercialización, pasando por posibles medidas restrictivas como supresión de indicaciones, contraindicación en ciertas poblaciones o situaciones clínicas concretas, cambio del ámbito de prescripción, etc.

Comunicación de los nuevos riesgos a los profesionales sanitarios: se desarrolla a continuación.

Medidas de prevención o de minimización del riesgo: aquí se encuadran desde los programas específicos de prevención de riesgos (clozapina, isotretinoína) o la exigencia de pruebas clínicas antes y durante el tratamiento (vigabatrina y otros).

COMUNICACIÓN DE RIESGOS: ALERTAS DE FV DE LA AEMPS

Como ya se ha comentado al principio, en mayor o menor medida, las agencias reguladoras de medicamentos disponen de un sistema de comunicación a profesionales sanitarios sobre riesgos emergentes de medicamentos y de las medidas adoptadas con relación a éstos^{4,6}.

En ocasiones la mayor dificultad de la comunicación de riesgos es acertar con el cuándo, con el cómo, con qué nivel de información y a quién comunicar. Por un lado se trata de evitar alarmas innecesarias y por otro de trabajar con la máxima transparencia posible.

Los puntos clave que hay que destacar en esta fase de la gestión de riesgos son la forma y el contenido de la comunicación, el procedimiento de elaboración y transmisión y la evaluación del sistema de comunicación.

Tabla I. Medidas administrativas de reducción del riesgo

Decisiones científicas	Medidas reguladoras
<ul style="list-style-type: none"> Riesgo aceptable en las condiciones de uso autorizadas 	<ul style="list-style-type: none"> Información sobre la reacción adversa y medidas para prevenirla (si se conocen)
<ul style="list-style-type: none"> Riesgo aceptable en ciertas condiciones 	<ul style="list-style-type: none"> 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"> – Diagnóstico hospitalario – Uso hospitalario – Prescripción por especialista Restricción de ciertas presentaciones
<ul style="list-style-type: none"> Riesgo inaceptable en cualquier situación 	<ul style="list-style-type: none"> Retirada <ul style="list-style-type: none"> – Inmediata – Progresiva

1. La forma y el contenido de la comunicación: las agencias suelen realizar este cometido mediante notas informativas (NI) o bien mediante cartas distribuidas por la compañías farmacéuticas (Direct Health Professional Communication-DHPC), las cuales en ocasiones son conjuntas entre la agencia y la compañía; no es éste el caso de España y suele utilizarse este sistema conjunto más en América que en Europa, donde las agencias hacen su propia comunicación si lo estiman necesario.

En nuestro caso, las notas informativas de la AEMPS se elaboran bajo unos criterios generales que se basan en las siguientes premisas:

- Las comunicaciones (notas informativas: NI o alertas) deben ser seleccionadas de manera que no se aborde innecesariamente al profesional sanitario con demasiadas NI, aunque no debe dejarse un tema relevante sin comunicar.
- Las NI deben referirse a temas urgentes o de suficiente relevancia desde el punto de vista de salud pública, si es posible con recomendaciones sobre el manejo o medidas de minimización de riesgos.
- Deben ser poco extensas, si es posible con títulos autoexplicativos, sin abusar de datos y cifras y de formato sencillo.
- En la medida de lo posible deben referirse a un tema ya evaluado, excepto cierta demanda de información al respecto o impacto mediático (nota reactiva).
- Debe explicar el problema de seguridad de que se trata, en qué tipo de datos se basa su evaluación, las medidas adoptadas y recomendaciones específicas si existiesen.

Por otra parte, debido a su impacto entre distintos agentes sanitarios y pacientes y en los medios de comunicación, su contenido debe ser claro pero meticulosamente elaborado, sin ambigüedades innecesarias y con mensa-

jes directos. Por este motivo, se suele trabajar con varios borradores según lo van revisando diferentes personas de nuestra división y, cuando es necesario, por expertos o consultores externos, miembros del CSMH, etcétera. Finalmente se propone a la dirección de la AEMPS.

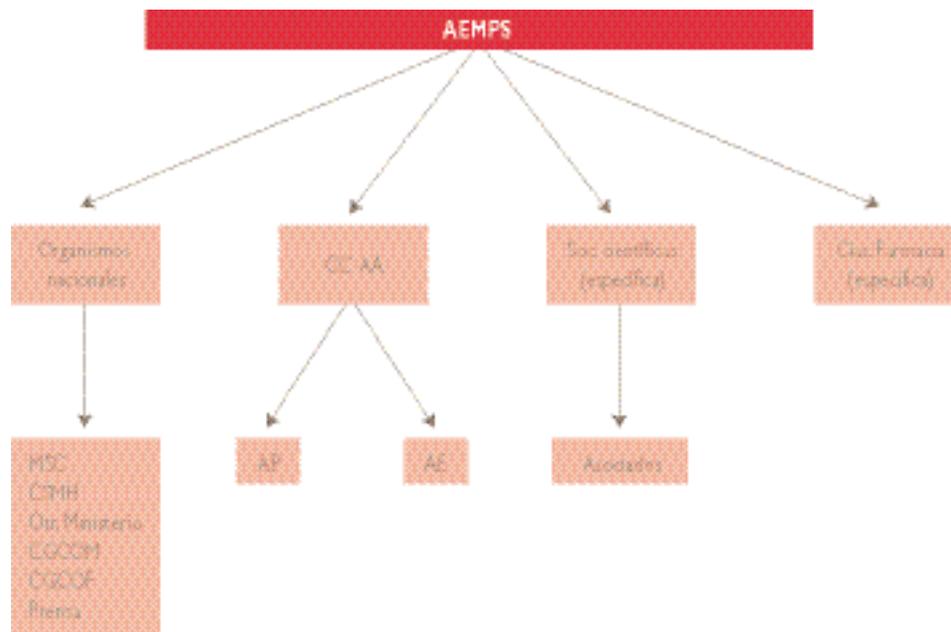
2. El procedimiento de elaboración y transmisión: para difundir las alertas disponemos de un procedimiento escrito que se utiliza en todas las comunicaciones. Se trata de un procedimiento acordado en el año 2001 junto con las comunidades autónomas, difusores finales de las alertas y una comisión asesora del CSMH.

Mediante este procedimiento, las NI o alertas se envían desde la AEMPS a distintos organismos y órganos directivos del Ministerio de Sanidad y Consumo, comunidades autónomas, sociedades científicas implicadas, Consejos de Colegios Oficiales de Médicos y de Farmacéuticos y compañías farmacéuticas afectadas (figura 1).

Según estos criterios y procedimientos, la AEMPS viene difundiendo un número creciente de alertas sobre FV que en los últimos dos años ha sido de 18 al año. En el desarrollo de la ponencia se indicarán algunos ejemplos, en especial si han tenido interés en pediatría.

3. La evaluación del sistema de comunicación: posteriormente a la difusión de una NI debe hacerse un seguimiento del tema objeto de comunicación. Este seguimiento se puede hacer mediante el impacto en la notificación espontánea de casos individuales después de la comunicación, análisis del consumo de los medicamentos implicados, consultas recibidas al respecto, impacto en medios de comunicación, etc.

Finalmente cabría mencionar las necesarias medidas de mejora en la comunicación de riesgos, desde la propia evaluación de la eficiencia del procedimiento de comunicación, la introducción de mejoras en las medidas informativas (mejoras en la web de la AEMPS), así como las opiniones de los profesionales sanitarios como receptores finales entre otras⁵. Un asunto pendiente es la difusión de comunicaciones específicas para los ciudadanos o pacientes.

Figura 1. Procedimiento de comunicación de riesgos a profesionales sanitarios de la AEMPS.

COMUNICACIÓN DE RIESGOS DESDE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA⁴

También denominado DDL (*Dear Doctor Letter*) o más recientemente DHPC. Este también es un método utilizado habitualmente en la comunicación de riesgos a los profesionales sanitarios. Se trata de cartas o comunicaciones escritas elaboradas por las compañías farmacéuticas y enviadas directamente a los colectivos de médicos implicados en la utilización del medicamento en cuestión.

Su elaboración y difusión vienen normalizadas en la legislación sobre FV e implican las siguientes cuestiones:

- Puede elaborarse a iniciativa de la compañía farmacéutica o de la autoridad reguladora.
- Su contenido debe ser acordado con la autoridad reguladora competente según el tipo de registro del medicamento y debe ser revisada y autorizada por la AEMPS.

- Debe distinguirse de otros tipos de información enviados por la compañías farmacéuticas.
- Su elaboración y difusión deben establecerse en un plan de comunicación que establezca el contenido, el calendario y los destinatarios de la comunicación.

De esta forma, también existen procedimientos de redacción, revisión y difusión y posteriormente el laboratorio farmacéutico que la realiza debe informar a la AEMPS sobre el número de profesionales sanitarios de cada especialidad a los que se les ha enviado la comunicación. Recientemente, la EMEA ha hecho una guía sobre los criterios y procedimientos de elaboración para las DHPC referentes a medicamentos de registro centralizado europeo.

CONCLUSIONES

- Las alertas sobre farmacovigilancia son un sistema imprescindible de comunicación rápida de riesgos

emergentes de medicamentos; deben considerarse una fuente de información habitual para el uso seguro de medicamentos.

- Previamente a toda comunicación de riesgos de medicamentos, la información disponible al respecto es evaluada por comités de expertos creados específicamente para este cometido como órganos asesores de la Agencias Reguladoras de Medicamentos.
- Las conclusiones científicas de estos comités se basan en los datos procedentes de diversas fuentes

de información, entre las que las bases de datos con fines farmacoepidemiológicos han adquirido un papel primordial en la cuantificación de riesgos.

- El sistema de alertas disponible en España, aunque aceptable en su funcionamiento actual, debe progresar en el abordaje de nuevos retos relacionados con la comunicación a los ciudadanos y evaluación del sistema de comunicación.

Bibliografía

1. Abajo Iglesias FJ, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín-Serrano García G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2003;5:683-706.
2. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004;329:44-7.
3. De Abajo FJ. Improving pharmacovigilance beyond spontaneous reporting. *Int J Pharma Med*. 2005;19:209-18.
4. Goldman SA. Communication of medical product risk. How effective is effective enough? *Drug Saf*. 2004;27:519-34.
5. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la CAM. La comunicación de riesgos a los médicos. Reacciones adversas a medicamentos, boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2005;12:1-4.
6. Páginas web recomendadas sobre alertas de farmacovigilancia:
 - AEMPS: www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm
 - EMEA: www.emea.eu.int/index/indexh1.htm
 - FDA: www.fda.gov/medwatch/safety.htm
 - HEALTHCANADA: www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advseries-avis/index_e.html