



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**“FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

ROCÍO CONCEPCIÓN GARCÍA REYES

ASESORA: M. en FC. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA O.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN:L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Farmacovigilancia en pacientes pediátricos. Revisión
bibliográfica.


Que presenta la pasante Rocío Concepción García Reyes

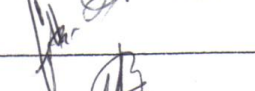
Con número de cuenta: 402041894 para obtener el título de:

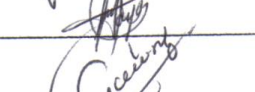
Química Farmacéutica Bióloga

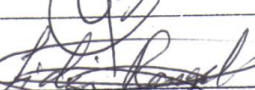
Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.


ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 2 de Febrero de 2011.

PRESIDENTE MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza 

VOCAL MFC. Cecilia Hernández Barba 

SECRETARIO MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy 

1er SUPLENTE QBP. Martha Elena García Corrales 

2º SUPLENTE MC. Lidia Rangel Trujano 

Dedicada a mi familia

Mis padres

Ana María Reyes Gutiérrez

José Manuel García Molina

y mi hermana

Viviana García Reyes

DEDICATORIAS

A Dios:

Por darme la oportunidad de terminar este sueño, el cual se vuelve ahora realidad, porque siempre estas presente en mi mente, en mi corazón y guías cada uno de mis pasos, porque *HOY ME DAS LO QUE NECESITO, NO LO QUE QUIERO*.

A mis padres:

Anita y Manuel, quienes son las dos personas más importantes de mi vida. Les doy las gracias cuando sufro, cuando rió o cuando amo, porque detrás de cada lágrima, de cada sonrisa o de cada reto, los encuentro. Sin su apoyo esto no sería posible, éste logro nos pertenece a los tres, incluso más a ustedes que a mí y siempre estaré agradecida porque nunca alcanzaré a pagarles tanto. *LOS AMO*.

A mi hermanita:

Viviana, a quien con tu alegría has llenado de luz mi vida desde tu existencia, agradezco infinitamente tu apoyo, te admiro y te respeto mucho, gracias por compartir conmigo grandes y bellos recuerdos. Es un honor ser tu hermana, siempre contarás conmigo. *TE ADORO HERMANITA HERMOSA*.

A mi asesora:

MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, por brindarme la confianza de trabajar con usted, por su tiempo, paciencia y apoyo para la realización de esta tesis y poder así culminar esta gran etapa de mi carrera profesional. *MUCHÍSIMAS GRACIAS*.

A mis tías y tíos:

Delia, Caty y Lupita Reyes, que a pesar de no verlas muy seguido, son fantásticas y a quienes aprecio y quiero, al igual que mi tía Rosa y mi tío Benjamín quienes son unas personas muy fuertes y que luchan día a día ante las adversidades que se les presentan. A mis tíos *Mario y Bertha García*, quienes han sido unas personas muy valiosas y a quienes respeto. *LOS QUIERO MUCHO*.

A mi amigo de la preparatoria:

I.B.Q. Javier Alberto Sosa Vera, quien siempre me demostró una verdadera amistad sin pedir nada a cambio, compartimos momentos muy bellos cuando fuimos en la prepa, sin duda te admiro. Espero verte muy pronto para que me cuentes tus gratas experiencias vividas en Chile. *ERES UN TRIUNFADOR*.

A mis amigos (as) QFB' s de la Facultad:

Vero de sade, Pepe, Susana, Melissa, Nanci, Jessica, Karina, Cecilia, Magdalena, Mayra, Hermelinda, Miguel, Norma, Alejandro, Laura y Carlos, quienes compartieron conmigo buenos y malos ratos, les agradezco enormemente su tiempo, su conocimiento y su invaluable amistad durante este sendero de la vida, porque de una u otra forma he

aprendido algo de cada uno de ustedes. Ahora mis amigos tomaron su propio camino para crecer y ser personas de provecho. *GRACIAS POR SER MIS AMIGOS. LOS QUIERO MUCHO.*

A estas grandes mujeres:

Sarait, Lucero, Marcela y Claudia, que desde que las conocí casi al final de la carrera, nació un vínculo tan fuerte entre nosotras, el tiempo creció nuestra amistad, me consolaron cuando estuve triste, me acompañaron en situaciones difíciles, compartimos risas y llantos, mil gracias por sus consejos y quienes me han hecho ver que siempre hay que mantener una actitud positiva ante la vida. Están y estarán presentes en mi mente y corazón. *LAS ADORO MIS AMIGAS..... EXITOSAS.*

A ti:

I.Q. Araeel Mejía Hernández, quien serás siempre alguien muy importante en mi vida, quien me ha dicho que la vida es una oportunidad y hay que aprovecharla; que la vida es un reto y hay que afrontarla; que la vida es amor y hay que gozarla; que la vida es tristeza y hay que superarla; que la vida es una aventura y hay que arriesgarse..... Siempre podrás contar conmigo y sabes que estoy muy orgullosa de ti por lo que has conseguido en la vida. *TE QUIERO MUCHÍSIMO.*

A ti Rocío:

Por lo que has logrado, solo tú sabes lo difícil que fue, gracias por permitírtelo.... y recuerda... que la única competencia en esta vida ERES TÚ.

A TODOS GRACIAS DE TODO CORAZÓN

HUELLAS

“Una noche soñé que caminaba con Jesús sobre la arena de la playa
y a través del firmamento se dibujaban escenas de mi vida.

En cada escena veía dos pares de pisadas en la arena, unas eran mías, las otras de Jesús.

Cuando la última escena de mi vida relució ante mis ojos,
miré hacia atrás, para ver las pisadas en la arena, y note que sólo había un juego de
pisadas, realmente me molesté y

Pregunté a Jesús:

- Señor tú me dijiste que una vez
que hubiera yo decidido seguirte, caminarías
a mi lado todo el camino.

Pero he notado que en esta época,
la más difícil de mi vida, hay solamente
un juego de pisadas.

No comprendo por qué precisamente
cuando más te necesito, me has abandonado.

Jesús me contestó:

- Yo te quiero mucho y nunca,
te abandonaría.

En este tiempo de dolor,
cuando tú ves únicamente un par de pisadas,
es porque..... **YO TE LLEVO EN MIS BRAZOS”.**

AGRADECIMIENTOS

A la *Universidad Nacional Autónoma de México*, por haberme abierto sus puertas y permitir mi formación profesional. *ES UN HONOR PERTENECER A LA UNAM.*

A la *Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán*, por haber sido una segunda casa y brindarme todas aquéllas instalaciones para mi formación. *MUCHAS GRACIAS.*

A los *profesores que integran el jurado*: MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza, MFC. Cecilia Hernández Barba, MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy, QBP. Martha Elena García Corrales y MC. Lidia Rangel Trujano, a quienes agradezco su paciencia, su disposición y su tiempo invertido en la revisión de esta tesis y haber tenido buenos comentarios de ella. *MUCHAS GRACIAS.*

TABLA DE CONTENIDO Páginas

I. INTRODUCCIÓN.	1
II. ANTECEDENTES.	3
III. OBJETIVOS.	9
IV. GENERALIDADES.	10
1. FARMACOVIGILANCIA	13
1.1. Definición.	13
1.2. Etapas del desarrollo clínico de un medicamento.	18
1.3. Marco legal nacional e internacional.	44
1.3.1. Introducción al sistema Vigibase.	45
1.3.2. Países miembros y asociados.	53
1.3.3. Farmacovigilancia en Latinoamérica.	56
1.3.4. La Farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional.	62
1.3.5. Centros de vigilancia farmacológica.	62
1.3.6. Justificación de la existencia de los programas de Farmacovigilancia.	63
1.3.7. Programas de Farmacovigilancia a nivel hospitalario.	66
1.3.8. Situación de la Farmacovigilancia en México.	69
1.3.9. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM).	73
1.3.10. Utilidad de la Farmacovigilancia.	105
1.3.11. Objetivos de la Farmacovigilancia.	106
1.3.12. Impacto clínico.	108
2. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	112
2.1. Definición de Farmacoepidemiología.	113
2.2. Uso Racional de Medicamentos (URM).	115
2.3. Ensayo clínico.	119
2.4. Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM).	121
2.5. Sistema de clasificación de medicamentos.	124
2.6. Métodos de Farmacovigilancia.	130
2.7. Interacciones medicamentosas.	161
2.8. Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos.	198
2.9. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR).	212
3. FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	227
3.1. Características de la terapéutica farmacológica en pediatría.	229
3.2. Farmacocinética en pediatría.	234
3.3. Farmacodinamia en pediatría.	235
3.4. Farmacogenética en pediatría.	236
3.5. Marco legislativo en la población pediátrica.	238

3.6. Investigación clínica de medicamentos en pediatría.	252
3.6.1. Tipos de ensayos clínicos en la población pediátrica.	253
3.6.2. Reacciones adversas en pediatría.	261
3.6.3. Actuaciones desde la farmacia comunitaria.	269
3.6.4. Interacciones farmacológicas en pediatría.	274
3.6.5. Farmacia hospitalaria pediátrica.	277
3.6.6. Atención farmacéutica.	280
3.6.7. Dosificación en pediatría.	291
3.6.8. Monitorización de fármacos en pediatría.	293
3.6.9. Seguimiento farmacoterapéutico en el paciente pediátrico.	297
3.6.10. Laboratorio pediátrico.	310
3.6.11. Reportes de Farmacovigilancia en pacientes pediátricos.	322
4. DISCUSIÓN	401
5. CONCLUSIONES	417
6. REFERENCIAS	420
7. GLOSARIO	427

ANEXOS

ANEXO 1: Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.	453
ANEXO 2: Formato de notificación voluntaria por profesionales de la salud, emitido por la FDA 3500, 6/93 (<i>Formulario de informe del programa MedWatch</i>), de efectos adversos y problemas de productos.	465
ANEXO 3: Formato de notificación de sospechas de RAM.	466
ANEXO 4: Tarjeta Amarilla (TA).	468
ANEXO 5: REGLAMENTO (CE) n. ° 1902/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) n. ° 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos.	469

ÍNDICE DE FIGURAS Páginas

Figura 1	Recién nacidos con focomelia (malformaciones en las extremidades) a causa de la talidomida.	4
Figura 2	Desarrollo clínico de los medicamentos.	19
Figura 3	Diagrama de PERT de planeación por ruta crítica aplicable a las actividades de la investigación y desarrollo del área biológica.	31
Figura 4	Modelo de estructura organizacional para investigación y desarrollo en una corporación farmacéutica internacional.	43
Figura 5	WHO-DD, WHO-ART y VigiFlow.	48
Figura 6	Mapa mundial mostrando la situación oficial de los países miembros y asociados, en diciembre de 2009.	56
Figura 7	Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).	71
Figura 8	Reacción tipo I: anafiláctica o inmediata.	80
Figura 9	Algoritmo para la clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).	83
Figura 10	Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), reacciones adversas a medicamentos (RAM) y errores de medicación (EM).	89
Figura 11	Algoritmo para la clasificación de los errores de medicación en función de su gravedad.	94
Figura 12	Estudios de cohortes, casos y controles: orientación de estudios en relación con el tiempo.	136
Figura 13	Distribución de las experiencias de 12 pacientes a los que se les prescribió una medicación durante un período de 4 años, para ilustrar la diferencia entre la prevalencia y la incidencia. Rombos, indican la fecha de la primera prescripción; Círculos, indican la fecha de la interrupción.	152
Figura 14	Origen de las notificaciones: papel de los centros regionales y nacionales y funciones del Centro Colaborador Internacional de la OMS de Uppsala, en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.	201

Páginas

Figura 15	Ventana electrónica de los datos del paciente.	328
Figura 16	Ventana electrónica de los datos de la reacción adversa.	329
Figura 17	Ventana electrónica de los datos del medicamento sospechoso.	329
Figura 18	Ventana electrónica de los datos de la farmacoterapia concomitante.	330
Figura 19	Ventana electrónica de los datos de la historia clínica.	332
Figura 20	Proyecto CPNDS	393

ÍNDICE DE TABLAS**Páginas**

Tabla 1	Ejemplos clásicos de reacciones adversas graves e inesperadas.	8
Tabla 2	Factores que generalmente se consideran para la definición de medicamentos a desarrollar por la industria farmacéutica.	29
Tabla 3	Países miembros oficiales y asociados así como el año de ingreso al Programa de la OMS.	55
Tabla 4	Clasificación de las Reacciones Adversas según Rawlins y Thompson.	78
Tabla 5	Categorías de gravedad de los errores de medicación (EM).	93
Tabla 6	Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab.	102
Tabla 7	Elementos valorados en la tabla de decisión de Karch y Lasagna para evaluar la "fuerza" de la relación de causalidad ante individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos.	102
Tabla 8	Cálculo del consumo en Dosis Diaria Definida (DDD).	128
Tabla 9	Tipo, características y ejemplos de estudios Farmacoepidemiológicos.	139
Tabla 10	Tipos de mediciones en los estudios Farmacoepidemiológicos.	150
Tabla 11	Isoformas del CYP implicadas en la inducción de la metabolización.	174
Tabla 12	Isoformas del CYP implicadas en la inhibición de la metabolización.	175
Tabla 13	Número de reportes de RAM en neonatos (0-30 días), por país. Diciembre 2006.	338
Tabla 14	Número de reportes de RAM en niños de 2 meses a 4 años por país. Diciembre 2006.	339
Tabla 15	Número de reportes de RAM en niños de 5 a 11 años por país. Diciembre 2006.	340
Tabla 16	Número de reportes de RAM en adolescentes de 12 a 16 años por país. Diciembre 2006.	341
Tabla 17	Distribución etaria y sexual de los individuos de la muestra.	377

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o diferentes estados de salud alterados. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Se estima que las reacciones adversas son entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países. [1, 2, 3]

Cuando un medicamento es aprobado para ser comercializado implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre-comercialización fueron aceptables, **aunque esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva.**

Así, los estudios de fase IV de Farmacología Clínica o de Farmacovigilancia constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento después de su comercialización, para detectar reacciones adversas perjudiciales y, ocasionalmente, efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.

Los farmacéuticos son los que llevan a cabo dicha vigilancia ya que son los encargados de la terapia con fármacos, en la que tienen la responsabilidad de proporcionar servicios profesionales a los pacientes que reciben medicamentos prescritos por médicos y también a los pacientes que se automedican con medicamentos de venta libre. Ninguna otra persona está capacitada de la misma forma para conocer las acciones, interacciones, efectos colaterales y componentes de tan amplio rango de medicamentos. El farmacéutico tiene una gran influencia tanto en la selección como en la administración de fármacos, también ha hecho grandes progresos para reducir los errores de medicación y prevenir las RAM. En instituciones de asistencia sanitaria, muchos farmacéuticos participan directamente de la evaluación de nuevos fármacos para asegurar que sean incluidos en los formularios institucionales los fármacos más eficaces y menos costosos. Los farmacéuticos que ejercen en los hospitales ya son los responsables de crear procedimientos escritos para registrar y comunicar las RAM.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. Lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia. [2]

Sabiendo que las RAM constituyen una de las causas de muerte más importantes, y conociendo la participación que tiene el farmacéutico en el área de la farmacia clínica, se ha realizado este trabajo, con la conciencia de la gran responsabilidad que se tiene como farmacéutico de evaluar los fármacos, y para dar a conocer cómo mediante la Farmacovigilancia se podrán detectar y prevenir las importantes reacciones adversas que presentan la gran variedad de medicamentos de tan amplio uso entre pacientes pediátricos, y que estos fármacos se usen consistentemente y por períodos prolongados.

II. ANTECEDENTES

En 1848, en el mes de junio, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el Nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con *cloroformo*, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, The Lancet saco una comisión, los cuales invitaron a médicos en Bretaña, para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. En 1893 así, el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa fue establecido al menos por un tiempo. En 1906 la Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada, este acto requirió que las drogas fueran puras y libres de contaminación pero no tenía requerimientos de eficacia. [5]

En 1923, cinco casos de hepatotoxicidad atribuidos a *cincophen*, tres mortales. Cita un trabajo de Jama que identificó 50 casos, de los que fallecieron 25, todos con grados diversos de “atrofia amarilla”. El primer caso de hepatotoxicidad atribuida a cincofeno se describió en 1923 (Worster-Drought BMJ), quince años después de la introducción del cincofeno en terapéutica. Y luego de 11 años más, recién se reconoce como RAM. El cincofeno se usaba como componente de curas reumatológicas y en preparados combinados como analgésicos y como contrastes de vías biliares. En 1930 Bradford Hill difunde las teorías de Fisher sobre randomización, azar y sesgos.

Entre los años 30 y 40, con la introducción terapéutica de las *sulfonamidas* y la *penicilina* se inició la “era de la terapéutica farmacológica”, desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos. Fue en esa época donde ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas.

En EE.UU en 1937, se comercializó un jarabe de *sulfanilamida* con *dietilenglicol* que dio lugar a más de 100 muertes con *estalion*, un compuesto orgánico de estano para tratar forunculos. [5]

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 (FDA), la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos.

En los años de 1935, 1938, 1939, 1941, 1947 y 1948, la era de la terapéutica farmacológica: *prontosil*, *fenitoína*, *mepéridina*, *penicilina*, *estreptomina* y *clortetraciclina* respectivamente. El ulterior desastre terapéutico, ocurre en Europa a comienzos 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 limitadas. En Alemania ocurrió una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado *talidomida* durante el embarazo, caracterizada por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana, lo cual dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos (véase la figura 1). El brote no parecía confinado a Alemania y empezaron a describirse casos 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 virales, radiaciones, alimentos.

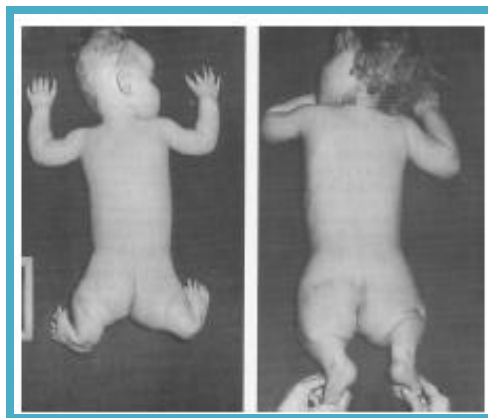


Figura 1 ***Recién nacidos con focomelia (malformaciones en las extremidades) a causa de la talidomida***

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. Se realizó un estudio de casos y controles. El 27 de noviembre de 1961 se retiraba el medicamento de Alemania y sucesivamente después en otros países. El evento histórico ocurrido con la talidomida estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneos de Farmacovigilancia y la legislación en Europa como el sistema de la "Tarjeta Amarilla (TA)" en el Reino Unido en 1964 y la legislación para regular los medicamentos en el Reino Unido (Acta Médica 1968) y Europa (EC Directive 65/65). Antes de que el acta médica apareciera en 1971, el comité Dunlop, el predecesor del comité de seguridad de los medicamentos del Reino Unido, proveía consejos sobre la seguridad de las drogas. [5]

En 1965-1966, Finney (Escocia), Schimmel y Cluff (Baltimore). Jick y Slone (Boston) monitorización intensiva intrahospitalaria, es decir en las investigaciones de Schimmel y Cluff, encontraron que pacientes internados sufrían reacciones adversas. La mayoría de los estudios iniciales (llevados a cabo desde mediados de la década de 1960 hasta comienzos de la década de 1970) fueron creados como programas de monitoreo o control intensivo a corto plazo.

Típicamente los datos eran recogidos por médicos, epidemiólogos, capacitados u otros trabajadores sanitarios dedicados a las RAM, en una serie de pacientes internados o en pacientes que ingresaban a un hospital. Con el problema de las RAM, en Estados Unidos, el gobierno federal comenzó a apoyar programas de control de medicamentos más amplios, Programa Laborativo de Vigilancia de Medicamentos de Boston y el grupo de Estudio de Medicamentos de Gainesville. Los objetivos primarios de este programa son la detección de efectos colaterales e interacciones de medicamentos insospechadas, la cuantificación de los efectos conocidos y la evaluación del papel de los factores que influyen. En este año y los siguientes, numerosos estudios revelaron mayor frecuencia de cánceres y anomalías raras del aparato reproductor en hombres y mujeres que estuvieron expuestos al *dietilestilbestrol* en el vientre materno.

El desastre de la talidomida, como ha quedado acuñado este trágico episodio para la historia, tuvo consecuencias 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 se conoce como Farmacovigilancia.

En 1968 la OMS, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, actualmente localizado en Uppsala, Suecia, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos. En 1970, aparece el Síndrome oculomucocutáneo con *practolol*. En 1973, la FDA introdujo un nuevo formulario para experiencias con medicamentos para aumentar el cumplimiento con el programa de monitoreo de reacciones adversas. Este nuevo formulario recibió amplia publicidad y fue distribuido a los médicos. [6]

En 1975 se da el traslado del mismo a Ginebra. En 1978, se da el traslado del proyecto a Uppsala (Suecia) MEDICAID. En 1980, Inman (Southampton) PEM. En 1983, (USA) *Doxylamine (bendectin)* es retirada del mercado por su fabricante debido al costo de litigar para defender la droga, acusada de ser teratogénica. En 1990-Hoy, el uso indebido de *isotretinoína* lleva a un número excesivo de exposiciones durante el embarazo. En 1995-96, en Haití, murieron 89 niños por la utilización de un jarabe de *acetaminofén* que contenía glicerina contaminada con *dietilenglicol*. En 1997, 200.000 notificaciones/año procedentes de 47 países. Ante la prevalencia incrementada de los problemas derivados del uso de medicamentos se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM). En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM en el que se definió este término y se estableció una clasificación de seis categorías. Tras la experiencia de su uso se pudieron detectar algunos problemas de comprensión que recomendaron la actualización en un Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los medicamentos. [7]

En diciembre de 1998, un grupo de profesionales farmacéuticos se reunieron en Granada (España), para acordar algunos conceptos y establecer criterios comunes de interpretación, de lo que se venía en llamar PRM. Uno de los primeros estudios que demostró la prevalencia de estas entidades como factor causante de ingresos hospitalarios, fue el de Bergman y Wiholm de 1981.

En este trabajo se cuestionaba la efectividad de los medicamentos, ampliando el enfoque que hasta entonces se centraba solo en los problemas de inseguridad. Estos autores realizan un estudio epidemiológico, que no iba acompañado de un desarrollo conceptual de los problemas relacionados con medicamentos. El Consenso de Granada de 1998, presento una definición que puede parecer diferente, aunque apenas varia de la original de 1990 ni de la de 1998, pero si propone una nueva modificación a la clasificación, acortándola a seis categorías en base a un trabajo de Álvarez de Toledo y col. y agrupadas en tres supra-categorías de indicación, efectividad y seguridad. El Segundo Consenso de Granada se centra en la definición del concepto de PRM y en incorporar las modificaciones que se han propuesto al Consenso de 1998 y que han demostrado idoneidad. Este segundo consenso nace con la vocación de ser revisado periódicamente, cuando los conocimientos y las conclusiones de su uso lo hagan aconsejable. Aspira a la universalidad, instando a todos los investigadores y grupos de investigadores que lo deseen, sumarse a ese esfuerzo conciliador, y remitir sus sugerencias de modificaciones. [7]

En el año 2002, en una publicación se informó que el tratamiento con *dextromethorphan* y *diphenhydramine*, no fue mejor que placebo en la tos nocturna infantil y calidad del sueño. La comparación entre los datos publicados y los que no lo fueron, establece que los inhibidores de la recaptación de serotonina, con excepción de la *fluoxetina*, no son recomendables en el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes. Por otra parte, la escasez de medicamentos pediátricos, propicia que los pediatras utilicen fármacos de adultos. En España, suponen que para la industria los medicamentos pediátricos no son rentables, por lo que han elaborado un reglamento que pretende facilitar las correspondientes investigaciones.

Asimismo se obtuvieron las siguientes sospechas de RAM: 90 años para sospechar de la nefropatía por *fenacetina*; 40 años de la agranulocitosis por *amidopirina* y *clozapina*; 20 años para descubrir los trastornos óseos por *tetraciclina*; 39 años para sospechar de *aspirina* y de hemorragia digestiva.

La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento (véase la tabla 1).

Medicamento	Reacción adversa
Aminofenazona (aminopirina)	Agranulocitosis
Cloranfenicol	Anemia aplásica
Clioquinol	Neuropatía mieloóptica
Estolato de eritromicina	Hepatitis colestática
Fluotano	Hepatitis hepatocelular
Metildopa	Anemia hemolítica
Anticonceptivos orales	Tromboembolia
Practolol	Peritonitis esclerosante
Reserpina	Depresión
Estatinas	Rabdomiolisis
Talidomida	Malformaciones congénitas

Tabla 1 ***Ejemplos clásicos de reacciones adversas graves e inesperadas***

Hasta la actualidad las tareas de vigilancia las realizan enfermeras entrenadas o farmacéuticos capacitados, que actúan como monitores. Este sistema de monitoreo de medicamentos ha sido un recurso valioso para cuantificar la incidencia de la reacción adversa.

III. OBJETIVOS

- ⌘ Recopilar información bibliohemerográfica y electrónica de diez años a la fecha sobre reportes de reacciones adversas de diversos medicamentos en pacientes pediátricos a nivel mundial para determinar y analizar la problemática de seguridad más frecuentemente encontrada en esta población.

- ⌘ Describir a través de la búsqueda de reportes clínicos, el enunciado de cifras y porcentajes, con el objetivo de ofrecerlas al lector para que le sirvan de referencias puntuales sobre las importantes repercusiones de las reacciones adversas a los medicamentos y prioritariamente de aquéllas que se presentan con una mayor incidencia en la población pediátrica.

- ⌘ Conocer el papel que tiene el Q.F.B. en ejercicio de la Farmacovigilancia a través de su formación profesional para la detección temprana de las reacciones adversas a los medicamentos y el control de la seguridad y eficacia de los mismos.

IV. GENERALIDADES

El conocimiento sobre la toxicidad derivada del uso de los medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras: Las reacciones adversas son una causa importante no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y en ocasiones muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectada al momento de la autorización de la comercialización.

Es importante mencionar sobre como se describe en el documento de la OMS, Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente, ^[1] uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible sobre las reacciones adversas y errores de medicación para que pueda ser usada como fuente de conocimiento y como base para acciones preventivas en el futuro. Si no hay una acción posterior a que ocurra un evento o al resultado de cualquier análisis, entonces, se perderá la oportunidad para generalizar el problema y no se manifestará la capacidad de producir soluciones potentes y aplicables más amplias.

Esto pasa por dos ejes fundamentales: (1) la adecuada formación sobre farmacología clínica y terapéutica a todos los niveles, para lograr un uso más apropiado de medicamentos y (2) disponer de un sistema de Farmacovigilancia.

Los requerimientos de salud y el uso de medicamentos en diferentes países varían considerablemente por muchas razones: la carga de enfermedad, las económicas, las étnicas, las culturales, la dieta, el nivel de desarrollo y el sistema regulatorio de medicamentos. Las decisiones concernientes de efectividad y seguridad necesitan ser consideradas en el contexto específico de cada país. En este sentido la vigilancia sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos debe volverse un área prioritaria dentro de la salud pública. En general, los sistemas de vigilancia de medicamentos no son perfectos. En América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia es aún débil, tiene los mismos problemas que en los países desarrollados como son las subnotificaciones, las

notificaciones de efectos adversos ya conocidos, los conflictos de intereses de los prescriptores, los dispensadores de la industria farmacéutica y la falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar. Pero a éstos se suman otros: los sistemas de salud son poco equitativos y solidarios y un alto porcentaje de la población no tiene acceso al sistema de salud ni a los tratamientos médicos. Los pacientes tienen poca interacción directa con profesionales de la salud, lo que permite la coexistencia de una medicina “casera” con utilización de hierbas medicinales no manufacturadas ni controladas.

También existen en el mercado medicamentos en combinaciones a dosis fijas irracionales, medicamentos de eficacia no demostrada, utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas, sin dejar de lado un problema mayor que es la adquisición de medicamentos sin receta como los antibióticos, la venta de medicamentos por Internet y otros. La Farmacovigilancia nace por la necesidad de evaluar el uso, los efectos y la seguridad de los medicamentos una vez que han sido comercializados. La Farmacovigilancia es relativamente joven y en la actualidad está empezando a desarrollarse la teoría y las herramientas para conseguir un impacto en la atención al paciente y en la salud pública.

La Farmacovigilancia ha tomado un gran auge en todos los países y México no ha sido la excepción, ya que los investigadores se han percatado con el transcurso del tiempo, que los medicamentos además de cumplir su principal función, la actividad terapéutica, pueden originar efectos indeseables, que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, lo que origina cierta inquietud con relación al empleo de los medicamentos. Por lo que ha sido necesario crear e implementar programas de Farmacovigilancia que permitan observar el comportamiento de los medicamentos en las poblaciones, para llevar acciones en pro de la seguridad de los mismos. La Farmacovigilancia proporciona un instrumento necesario para el conocimiento sobre el uso de medicamentos e insumos para la salud, cuando éstos son utilizados en la población que los consume en condiciones reales una vez que han sido comercializados.

Cuando un nuevo medicamento se comercializa se debe evaluar a través del tiempo la relación beneficio/riesgo haciendo énfasis en el riesgo (seguridad); es por eso que la Farmacovigilancia juega un papel fundamental en la monitorización del comportamiento de los medicamentos en las poblaciones, mejorando los conocimientos sobre los diversos esquemas terapéuticos y de prevención, así como la implementación de medidas

regulatorias tales como: cambios de dosis, condiciones de venta, restricciones de uso, adecuación de prospectos, y hasta su retiro del mercado, de acuerdo a la gravedad. [3]

La Farmacovigilancia en México se encuentra en una etapa de crecimiento, y pretende en un futuro alcanzar su máximo objetivo que es el de asegurar que todos los medicamentos comercializados en el país cuenten con las evidencias necesarias que garanticen su seguridad (Farmacovigilancia Efectiva), en el entendido de que los medicamentos siempre van a producir reacciones adversas y que estas serán vigiladas extenuadamente.

Evidentemente la Farmacovigilancia no es una tarea fácil, se requiere de la participación de todos los involucrados en éste proceso: la autoridad regulatoria COFEPRIS (*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*) y sus integrantes, la Industria Químico Farmacéutica, los profesionales de la salud y de los propios usuarios de los medicamentos (pacientes) para cumplir con su máximo objetivo.

1. FARMACOVIGILANCIA

Aunque los fármacos han sido usados desde que existen registros históricos, el estudio sistemático de sus efectos adversos se ha efectuado solamente durante los últimos 30 años. Inicialmente los investigadores se ocupaban de documentar la naturaleza y alcances generales del problema, pero en los últimos años el interés se ha concentrado en tipos específicos de pacientes, tipos específicos de fármacos y ambientes sanitarios específicos.

Los medicamentos son venenos útiles. De esta manera tan simple describe el farmacólogo inglés James W. Black, Premio Nobel de Medicina de 1988, las dos caras indivisibles que poseen todos los medicamentos, capaces de aliviar o curar enfermedades, pero también de causar daño. [4]

1.1. Definición

El concepto de *Farmacovigilancia (FV)* es un concepto amplio, que abarca la observación de los efectos adversos que produce un medicamento.

Es toda actividad que tiende a establecer la seguridad de los insumos para la salud en la etapa de comercialización y distribución al usuario, detecta tanto los efectos benéficos como los nocivos, la OMS, la define como la *“detección, el registro, la notificación y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) administrados con o sin receta”*. [8]

Otros la definen como al *“conjunto de actividades que tienen por objetivo identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones”*.

Para el año 2002, el concepto de Farmacovigilancia se amplía en su alcance ya que busca identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes [9] y se redefine como “la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear,

investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud, como los pacientes acerca de las reacciones adversas de los medicamentos, herbolarios, los empleados en medicina tradicional, productos biológicos y hemoderivados, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros. Para la Farmacovigilancia éstos incluyen uso de medicamentos para las indicaciones que no han sido aprobadas y no hay adecuadas bases científicas, uso de medicamentos subestándares, notificación de casos de intoxicaciones agudas y crónicas, evaluaciones de mortalidad relacionadas a los medicamentos, abuso y mal uso de medicamentos, e interacciones de medicamentos con otros químicos, medicinas, comidas y bebidas. Las tres agencias más importantes que aprueban el uso de fármacos para uso humano son:

1. La Food and Drug Administration (FDA): es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para seres humanos como para animales), suplementos alimenticios, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y productos eméticos. Asimismo la FDA no desarrolla fármacos si no que revisa los resultados de los ensayos realizados por los científicos y determina si la sustancia o producto es suficientemente segura para ser vendida al público, las indicaciones de uso, el contenido del folleto instructivo dosis, efectos secundarios, advertencias y contraindicaciones. La FDA recién se involucra en el proceso una vez terminados los ensayos pre-clínicos en animales y cuando el producto está listo para ser ensayado en seres humanos. ^[10]

La FDA es una división del Departamento de Salud y Servicios Humanos, el cual es a su vez uno de los 15 Departamentos a nivel de gabinete del gobierno de los Estados Unidos.

La FDA está dividida en 5 Centros mayores:

- 1) Centro de Evaluación Biológica e Investigación (**CBER, sus siglas en inglés**).
- 2) Centro de Aparatos y Salud Radiológica (**CDRH**).
- 3) Centro de Evaluación de Drogas e Investigación (**CDER**).
- 4) Centro de Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada (**CFSAN**).
- 5) Centro de Medicina Veterinaria (**CVM**).

2. La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA): La Agencia Europea de Medicamentos es un organismo descentralizado de la Unión Europea (UE) que tiene su sede en Londres. Su principal responsabilidad es *la protección y promoción de la salud pública y animal, mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario*. La EMA es responsable de la evaluación científica de las solicitudes europeas de autorización de comercialización de medicamentos (procedimiento centralizado).

Cuando se utiliza el procedimiento centralizado las empresas presentan a la EMA una única solicitud de autorización de comercialización. Todos los medicamentos para uso humano y veterinario derivados de la biotecnología y otros procesos de alta tecnología deberán ser aprobados mediante el procedimiento centralizado. Lo mismo se aplica a todos los medicamentos de uso humano destinados al tratamiento del VIH/SIDA, cáncer, diabetes o enfermedades neurodegenerativas y para todos los medicamentos huérfanos destinados al tratamiento de enfermedades raras.

De forma similar, tienen que someterse al procedimiento centralizado todos los medicamentos veterinarios destinados a su uso como potenciadores del rendimiento con objeto de fomentar el crecimiento o aumentar la producción de los animales tratados. Para aquellos medicamentos que no pertenezcan a una de las categorías arriba mencionadas, las empresas farmacéuticas podrán presentar a la EMA una solicitud de autorización por el procedimiento centralizado, siempre que el medicamento en cuestión suponga una innovación terapéutica, científica o técnica importante, o que resulte de interés en cualquier otro sentido para la salud humana o animal.

La seguridad de los medicamentos es controlada constantemente por la Agencia a través de una red de Farmacovigilancia. La EMA adopta las medidas oportunas cuando los informes sobre efectos adversos del medicamento indican cambios en el equilibrio beneficio/riesgo de un medicamento. Con respecto a los medicamentos veterinarios, la Agencia tiene la responsabilidad de establecer límites máximos para los residuos de medicamentos en los alimentos de origen animal. La Agencia también participa activamente en la promoción de la innovación y la investigación en la industria farmacéutica.

La EMEA proporciona asesoramiento científico y asistencia a empresas farmacéuticas en la elaboración de protocolos con vistas al desarrollo de nuevos medicamentos. La EMEA publica directrices para controlar los requisitos de comprobación de la calidad, la seguridad y la eficacia. Una secretaría creada en 2005 y específicamente dedicada a esta función proporciona asistencia especializada a pequeñas y medianas empresas (PYMES).

En 2001 se creó el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), encargado de revisar las solicitudes de designación procedentes de particulares o de empresas que pretenden desarrollar medicamentos para enfermedades raras (los denominados “medicamentos huérfanos”). El Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC) fue creado en 2004 y emite dictámenes científicos sobre medicinas tradicionales de origen vegetal.

La EMEA contribuye a las actividades internacionales de la Unión Europea mediante su trabajo con la Farmacopea Europea, la Organización Mundial de la Salud, y las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH y VICH) entre la UE, Japón y Estados Unidos, entre estas organizaciones e iniciativas de carácter internacional. La EMEA está presidida por su Director Ejecutivo y en 2007 su secretaría está compuesta por aproximadamente 440 personas.

El Consejo de Administración es el órgano de supervisión de la EMEA, responsable en especial de los asuntos presupuestarios. La Agencia también participa en procedimientos de remisión relativos a medicamentos que han sido aprobados o son objeto de estudio por los Estados miembros.

3. *El Ministerio de Salud de Japón.*

Asimismo existen 5 fuentes principales de nuevos fármacos: ^[11]

- 1) *Diseño racional de moléculas.* Se trata del diseño sobre la base de la comprensión del mecanismo patogénico de la enfermedad a nivel molecular. Uno de los casos más notables es el del diseño de las oximas para el tratamiento de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, ya que estos agentes se derivaron del conocimiento del sitio de la acción tóxica, así como del tipo de interacción química

que se presentaba en ese caso; en cierta forma, cuando se descubrió que los antipsicóticos más eficaces bloqueaban a los receptores D2 y 5HT2A, pudieron diseñarse agentes que bloquearan tales receptores.

- 2) *Estudio de moléculas creadas al azar.* Aunque pudiera parecer lo contrario, este es uno de los métodos más provechosos para la obtención de fármacos nuevos, sobre todo desde el punto de vista económico. Con relación a los grandes costos de la obtención de un nuevo fármaco, el proceso de síntesis química “al azar” (sumado al de la realización de pruebas preliminares de la acción de los compuestos resultantes) resulta sumamente barato.
- 3) *Tamizaje de productos naturales.* Aunque los primeros agentes farmacológicos realmente eficaces fueron obtenidos de fuentes naturales (digitálicos, penicilina, opioides, insulina, etc.), el tamizaje de productos naturales fue hasta cierto punto dejado de lado por un tiempo considerable. Sin embargo, esta metodología ha vuelto a ganar adeptos y se han obtenido moléculas que representan verdaderas novedades en campos diversos, como la terapia de las enfermedades neoplásicas (taxol) o el tratamiento de la malaria (artemisininas). Aunque cada vez aumenta el número de fármacos de otros orígenes, todavía en la actualidad alrededor de un 40% de los nuevos agentes deriva de productos naturales (más de la mitad de los cuales son plantas).
- 4) *Modificación de moléculas conocidas.* Este procedimiento en teoría debería limitarse al mejoramiento de la eficacia y o seguridad de fármacos ya existentes, pero en realidad se utiliza básicamente para la obtención de nuevas moléculas que puedan soslayar los derechos de patente de otras que ya hayan ganado cierto espacio en el mercado farmacéutico.
- 5) *Bioteología.* Consiste fundamentalmente en el uso de métodos de clonación genética para la obtención de ciertas moléculas peptídicas.

Solo una de cada 5.000 a 10.000 nuevas moléculas evaluadas inicialmente llega a pasar por todo el proceso de evaluación de nuevos fármacos, aunque esto no garantiza que la

misma sea finalmente comercializada, y, si es comercializada, no garantiza su persistencia ulterior en el mercado. ^[11]

1.2. Etapas del desarrollo clínico de un medicamento

Una vez comercializado, el fármaco deja atrás el seguro y resguardado medio científico en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. En la figura 2 se muestran las etapas del desarrollo clínico de un medicamento. ^[12] Lo más frecuente es que en ese momento sólo se hayan comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas.

En ocasiones son apenas 500, y rara vez superan los 5000, quienes han recibido el fármaco antes de su salida al mercado.

Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad que presentan en condiciones reales, una vez puestos a la venta, los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico.

Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos.

Es así que la Farmacovigilancia mediante la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de las reacciones adversas de los medicamentos en la población humana, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando el medicamento es usado en la etapa post-comercialización (fase IV).

El proceso de investigación y desarrollo de un medicamento es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito.

En promedio, el proceso de estudiar y ensayar un nuevo fármaco dura entre 12 y 15 años y significa una inversión cercana a los 600 millones de dólares antes que esta sea aprobada para su comercialización. Sólo uno de 5 mil fármacos que entran a la etapa de ensayo pre-clínico será aprobado para su uso terapéutico. [13]

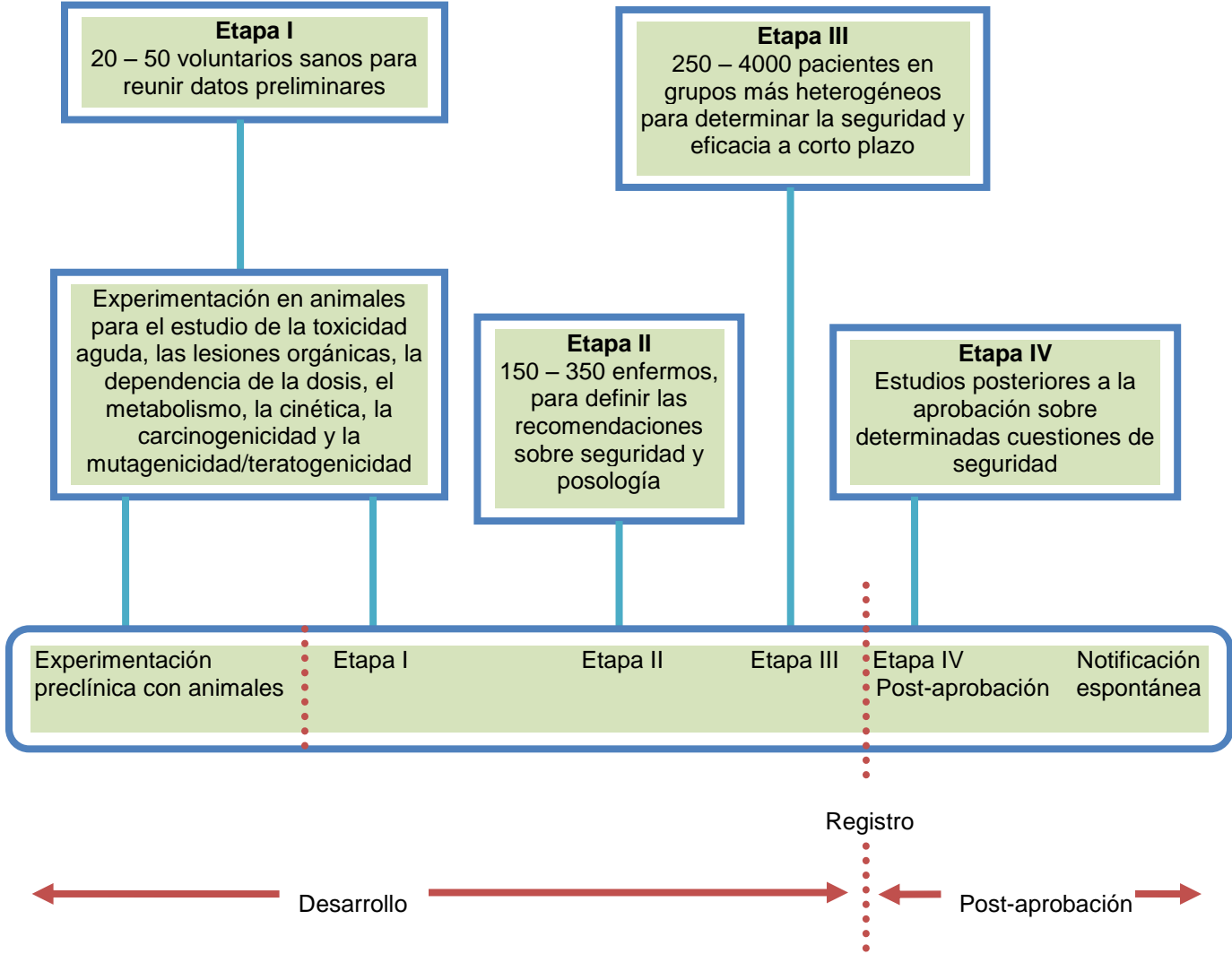


Figura 2 **Desarrollo clínico de los medicamentos**

Por lo tanto, según las leyes actuales, debe demostrarse la eficiencia y seguridad de todos los medicamentos nuevos para llegar a ser comercializados.

Ningún fármaco es absolutamente seguro y siempre hay riesgos de una reacción adversa, pero si al sospechar los beneficios terapéuticos y los riesgos de complicaciones o efectos adversos, los primeros son mayores, los organismos administradores del manejo de

fármacos y alimentos podrán aprobar su uso. ^[14] Si bien el orden de las primeras etapas de estudio y el tiempo general en que se realiza la investigación y el desarrollo de un medicamento nuevo varían en gran medida, la mayoría de las actividades que se llevan a cabo son generalmente constantes.

A continuación se hablará con más detalle sobre cada una de las etapas de investigación y desarrollo de los medicamentos.

Investigación preclínica

- **Exploración**

La exploración es la primera etapa que se observa dentro de los estudios preclínicos del esquema de investigación y desarrollo de un medicamento nuevo. Esta fase está predeterminada normalmente por una *planeación estratégico-administrativa*, en la cual se evalúan aspectos del mercado, necesidades terapéuticas y capacidades internas de la compañía, con el objetivo de establecer las áreas de interés primario para investigar. A partir de esta evaluación (en la que intervienen varias funciones de la compañía), la dirección de investigación decide finalmente la táctica a seguir, determina los presupuestos y consigue los recursos necesarios para comenzar a buscar “sobre bases preestablecidas” nuevas moléculas que puedan tener la actividad terapéutica seleccionada. ^[15]

Cualquiera que sea el origen del descubrimiento del compuesto químico, el siguiente paso será *confirmar su estructura* y proceder a caracterizarlo por medio de técnicas analíticas adecuadas. Asimismo, el químico responsable deberá asegurar que se cuenten con cantidades suficientes del compuesto puro (lo cual puede representar un alto grado de dificultad) para poder efectuar la evaluación biológica.

Los farmacólogos, los biólogos y otras especialidades relacionadas, emplearán una multitud de técnicas sofisticadas para observar, reportar y analizar los *efectos primarios y secundarios* que podría tener la sustancia en el hombre, las cuales van desde el tratamiento *in vitro* de partículas subcelulares (por ejemplo metabolismo e microsomas hepáticos, modificaciones de la respiración y mitocondrias, etc.), el uso del tubo de cultivo, tejidos u órganos aislados *in vitro* (para constatar, por ejemplo, el aumento de la

contractilidad cardiaca, el aumento del tono uterino, etc.), hasta, por desgracia con mayor frecuencia, la administración a animales intactos (para detectar por ejemplo alteraciones en el aparato cardiovascular, como hipotensión, alteración de la frecuencia cardiaca, o del sistema nervioso central), o determinarán la posible actividad antibacteriana, antiviral y antitumoral de los compuestos, con una metodología tal que permitirá evaluar cantidades tan pequeñas como nanogramos y aun picogramos.

Inclusive existen más de 350 modelos que proveen sistemas de funcionamiento en ciertos órganos similares a los humanos, y existen guías y recomendaciones generales de organismos de salud internacionales para realizar este tipo de investigación. En caso de que el compuesto no tenga ningún efecto útil o que sea extremadamente tóxico no existirá razón para continuar los estudios, por tanto, con el fin de maximizar la utilización de recursos, esta información deberá obtenerse tan pronto como sea posible.

Por otro lado, a pesar del significativo avance actual de la metodología biológica, es un hecho que aún se está lejos de tener el método ideal de cernimiento, lo cual lleva a pensar acerca de cuántas sustancias podrán haber sido eliminadas en el pasado de manera errónea por una metodología equivocada. Durante esta etapa se habrán evaluado miles de compuestos, pero serán muy pocos los protagonistas de la etapa de “definición”.

- **Definición** ^[16]

La siguiente fase se denomina así, porque es aquí donde se definirán las sustancias que se someterán a las autoridades sanitarias, para obtener su aprobación y realizar estudios en humanos.

Asumiendo que en la fase de exploración todo ha salido bien y se han elegido unos cuantos fármacos potenciales candidatos, antes de proceder con la investigación biológica de esta etapa será necesario asegurar que se contará con *cantidades adicionales de las sustancias* que se evaluarán, lo cual será responsabilidad de los químicos, quienes trabajarán en procesos a nivel piloto que permitan rendimientos mayores y grados de pureza constantes, pues toda la investigación posterior estará basada en este hecho y es deseable que se realice en su totalidad con material de características idénticas de pureza.

El área química deberá describir detalladamente la ruta seguida para la síntesis original, a través de un proceso exhaustivo de verificaciones y controles, cuyo inicio es el establecimiento de especificaciones tales como apariencia, punto de fusión, pureza, etc., para todos y cada uno de los reactivos iniciales, tanto de los productos intermedios como del compuesto deseado, evaluando con detalle los rendimientos obtenidos en cada etapa.

Lo anterior hace evidente la necesidad de desarrollar técnicas analíticas para caracterizar mejor todas las propiedades del fármaco e inclusive su estabilidad durante esa etapa. Asimismo, el área química trabajará en la síntesis de derivados radioactivos que serán empleados en la investigación farmacocinética del principio activo. Una vez obtenidas cantidades suficientes, los especialistas evaluarán el *perfil farmacológico* de las sustancias de manera más detallada que en la fase anterior. Realizarán estudios de eficacia para hacer patente la posible acción farmacológica, tanto primaria como secundaria, en los diferentes aparatos y sistemas del organismo de varias especies animales a las cuales se habrá provocado de manera aproximada el padecimiento que se desea atacar en el hombre.

En lo que se refiere a farmacodinamia, los estudios de farmacología preclínica se realizarán con la administración de dosis diferentes, hasta obtener una cierta respuesta, de tal manera que en etapas tempranas del desarrollo se llegue a establecer una medición aritmética general, conocida como **DE 50**, que es la dosis que produce un determinado efecto farmacológico en la mitad de los animales a los que se proporciona el fármaco.

Para ello se administrarán tanto dosis únicas como múltiples del compuesto, a fin de establecer una visión de sus patrones de dosis-respuesta. Se utilizarán pruebas muy especializadas, de las cuales se han llegado a desarrollar infinidad de métodos en un rango muy amplio de modelos animales, órganos y tejidos aislados o métodos bioquímicos *in vitro* (estos últimos, por desgracia aún muy poco desarrollados), que tienden a simular padecimientos del hombre, tales como la artritis reumatoide o la hipertensión. El objetivo final será establecer el balance existente entre los efectos del fármaco deseado e indeseable. Con el conocimiento acumulado sobre la farmacodinamia del nuevo fármaco tanto en animales intactos como con el padecimiento, se efectúa la evaluación de su farmacocinética en forma preliminar.

En este punto se determinarán los mecanismos y características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (**ADME**), durante la administración del compuesto por períodos de corta duración. [17]

Se medirán las cantidades del fármaco intacto cuando se ha administrado por diferentes vías, tales como la oral, la rectal, cutánea o intravenosa, y se determinará la cantidad y la rapidez con que se absorbe la sustancia, así como diversos parámetros farmacocinéticos como su vida media (tiempo en el cual la mitad de la dosis administrada se ha absorbido).

Una vez que el fármaco se encuentra en el sistema circulatorio se percibe claramente la importancia de conocer cuál será su distribución; si es que atraviesa la barrera encefálica o si existe acumulación en uno o más tejidos o sitios corporales. Para ello, normalmente la técnica indicada consiste en administrar el compuesto a especies animales pequeñas y, a períodos de tiempo adecuados, sacrificarlos para evaluar, por medio de placas de rayos X, cortes selectos congelados. Esta información puede graficarse con respecto al tiempo y obtener, de esta manera, patrones específicos de distribución.

Otro estudio mencionado sobre la farmacocinética del compuesto incluye la evaluación de su metabolismo o biotransformación. Esta se puede efectuar aun antes de que se absorba (por enzimas del tracto gastrointestinal), posteriormente en el hígado, en los riñones o bien ser excretada sin cambio en las heces.

La información obtenida será de gran valor, independientemente del efecto buscado. Este hecho puede apreciarse si se piensa en las diferencias de interpretación resultantes en el caso de un compuesto antidiarréico de uso local, o del de un fármaco para empleo cardiovascular. Por tanto, en la absorción el fármaco tiene la habilidad para atravesar el intestino y entrar al sistema porta.

El primer paso metabólico se refiere a la eliminación presistémica del fármaco; la disponibilidad, a la cantidad de fármaco que esta presente en la circulación sistémica después de su ingestión. El primer paso metabólico, puede ocurrir en la pared intestinal, en el sistema porta y en el hígado. La disponibilidad oral “droga abordó” posterior a la ingestión oral, esta determinado por la “absorción”, y el “primer paso” metabólico.

La disponibilidad oral es usualmente definida por la comparación de la fracción (F) del fármaco que circula en el cuerpo luego de su ingestión oral (VO) versus IV. El total de fármaco sistémico circulante está definido por el área bajo la curva (**ABC**).

La biodisponibilidad corresponde a la cantidad de un fármaco o fracción de la dosis administrada, que llega a la circulación en forma inalterada.

En los estudios de excreción se apreciarán la forma, la cantidad y la velocidad con que esta acción se realiza. La mayoría de los fármacos son eliminados del organismo por medio de la combinación hígado-riñones, aunque en menor cantidad también se lleva a cabo por otras vías, tales como la piel a través del sudor o las lágrimas.

El tiempo durante el cual se ha eliminado todo el compuesto del organismo es un parámetro importante, pues si la eliminación no es eficiente o se prolonga demasiado puede resultar una acumulación indeseable. La alteración de la función hepática y/o renal puede afectar el aclaramiento del fármaco dependiendo del predominio de la vía por el fármaco, lo que obliga a un ajuste.

En todos estos estudios se hace patente una vez más la enorme importancia de contar con un soporte analítico capaz, que proporcione métodos exactos y confiables para detectar el compuesto intacto y sus metabolitos en los diferentes fluidos biológicos, así como la posibilidad de determinar cuantitativamente los mismos, de tal manera que se pueda estimar el comportamiento de la sustancia en el organismo animal y posteriormente efectuar una mejor correlación con los efectos esperados en el hombre.

Los estudios de ADME proporcionarán igualmente un funcionamiento sólido para realizar la evaluación posterior de seguridad, en donde se seleccionarán especies cuyo ADME sea lo más similar al humano.

Es lógico y necesariamente ético pensar que no basta con demostrar que una sustancia es efectiva en los animales para poder probarla en el ser humano, sino que también es necesario demostrar que no producirá efectos nocivos. Esto se logra mediante *los estudios de seguridad o de toxicidad*.

Los estudios de toxicidad pretenden detectar algún efecto indeseable en animales y evaluarlo para predecir la probabilidad de su aparición cuando el medicamento se aplique a los humanos, con lo que se previene la manifestación de efectos colaterales o secundarios indeseables, incluso la muerte. Estos estudios también proporcionan conocimiento sobre las acciones farmacológicas, e inclusive orientan sobre los mecanismos de acción, ya que muchos efectos tóxicos son extensión de los efectos farmacológicos de un medicamento. En esta etapa se evalúa lo que se conoce como *toxicidad aguda* de la sustancia, prueba que representa un prerrequisito para realizar pruebas más extensivas. Tiene como objetivo principal estimar las dosis que probablemente serán bien toleradas en el hombre y lo que se conoce como **DL 50** (dosis letal para el 50 por ciento de los animales, generalmente roedores, a los que se les administra la sustancia por diferentes rutas).

Este parámetro lo determinan generalmente farmacólogos y da una idea preliminar de la toxicidad del compuesto; en caso de no obtener la DL 50 después de administrar dosis de hasta 100 veces la esperada en humanos, los animales se sacrificarán a los siete días y se practicará necropsia en todos los casos. Diversos factores afectan la DL 50 de un fármaco, incluyendo la especie o la cepa utilizada; por tanto, siempre deberán realizarse en animales de cepa conocida, con por lo menos tres especies distintas. Si todos los valores de DL 50 son de la misma magnitud se considerará confiable y que puede ser similar en el hombre; sin embargo, si resultan diferentes, la estimación en el hombre será mucho más difícil.

Con la información generada hasta este momento se obtendrá una indicación muy importante sobre la relación entre la DL 50 y la DE 50, denominada *margen de seguridad* o *índice terapéutico* del fármaco. Un margen de seguridad amplio en animales de experimentación indicará que la sustancia puede ser administrada al hombre con cierta seguridad.

Obtenidos la DE 50 y la DL 50, el toxicólogo realizará una prueba aguda más en roedores, a los que administrará el compuesto durante siete días, seleccionando los niveles de dosis más reducidos sobre dos a cinco veces la esperada para el hombre. En este punto se iniciarán estudios de *toxicidad subaguda*.

La toxicidad subaguda se evaluará de manera similar a la aguda, pero en este caso el fármaco se dosificará diariamente a tres diferentes niveles, por un período que variará entre seis semanas y tres meses. El objetivo es determinar el rango de dosis que puede ser utilizado al administrar la sustancia en forma prolongada. Los animales supervivientes son sacrificados a los 28 o 30 días y se efectúa necropsia en todos los casos. Cualquier efecto sobre la velocidad de crecimiento de los animales controlados o en su función renal, hepática o de la médula espinal, se considerará indeseable y podrá determinar la suspensión de estudios posteriores. ^[17]

Hasta este momento se habrán eliminado un número significativo de compuestos. Sólo aquéllos que en el rango probado hayan demostrado: ser efectivos terapéuticamente, no tener efectos tóxicos y tener poca influencia sobre los procesos corporales normales, serán sujetos al escrutinio del Consejo Consultivo Científico para decidir sobre las sustancias más prometedoras (desde el punto de vista biológico), que se utilizarán para su evaluación definitiva.

Este es un paso crítico en la vida de la nueva molécula, pues sólo algunas, de cientos que son sintetizadas, será investigada en humanos. En este punto vale la pena enfatizar las múltiples limitaciones y problemas que representa trabajar con especies animales y extrapolar al hombre, pues la adecuada selección de la especie, los diseños experimentales, la interpretación de resultados, la evaluación de la etiología del padecimiento, el objetivo de la terapia y el análisis de los valores para el margen de seguridad en humanos son además de complicados, verdaderamente poco representativos.

Es ampliamente reconocido en la actualidad que una estrategia mercadológica adecuada es esencial para la explotación comercial de todo producto, y los medicamentos no son la excepción.

Con el fin de mejorar las posibilidades de éxito cuando se investiga todo nuevo producto farmacéutico, es indispensable incorporar a los responsables del área mercadotécnica desde las etapas más tempranas del proceso de investigación y desarrollo pues, por un lado, ellos contribuirán como guías en determinadas etapas y como “aprendices” durante

todo el trayecto, de tal manera que su compromiso para el presente y el futuro de la compañía será creado desde el principio, además de prevenir a tiempo el empleo de recursos cuantiosos en productos que el área de mercadotecnia no desea vender.

La decisión acerca de qué sustancias continuarán siendo estudiadas, por tanto, no podrá ser tomada con base sólo en consideraciones científicas, sino también respecto de la importancia que tendría para la sociedad o el consumidor; a la evaluación de la competencia; además de elementos económicos, académicos, administrativos y aún ecológicos y religiosos; de capacidad tecnológica y de concordancia con políticas y estrategias del negocio (véase la tabla 2).

La lista de factores que se muestra en la siguiente tabla permite, de una manera sencilla, dar una estructura formal y estandarizada al proceso de decisión.

Si bien no todos los elementos tienen influencia sobre la decisión de cada proyecto, los que la tengan en mayor grado podrán ponderarse de manera intuitiva, o en aquellos que sean tangibles en forma cuantitativa.

Otros métodos, tales como los árboles de decisión o las funciones de densidad probabilística, también se llegan a utilizar; sin embargo, la decisión final sobre los compuestos que se continuarán estudiando se basa desafortunadamente en la mayor parte de los casos en gran medida, en el sentido común. ^[15]

Partiendo de ello resulta lógico el impacto crítico que puede tener el tiempo de lanzamiento de cada producto. Por otro lado, resulta evidente la competencia por recursos entre cada área de investigación.

Es por eso que se vuelve vital para el éxito de toda la operación realizar una planeación muy cuidadosa de las múltiples actividades que se efectuarán.

Dicha planeación deberá evaluar concienzudamente cada caso que se dé; evitará en todo momento burocratizar en exceso el sistema, y tratará de actuar como lubricante en los momentos de apuro.

En términos sencillos se analizará cada actividad crítica, cuya terminación defina el resto del tiempo y el costo real de cada proyecto, su avance será monitoreado y reportado periódicamente de manera adecuada.

Se comenzará con un listado de todas las actividades necesarias en cada área del proceso. Se estimarán los tiempos requeridos desde el comienzo y se definirán por medio de métodos sencillos como los diagramas de barra o más complicados como los de ruta crítica (véase la figura 3) que permiten además la identificación de áreas interdependientes y muestran en un diagrama cómo el retraso en una actividad puede afectar el progreso de otra o aun de todo el programa.

Asimismo, se han diseñado sistemas de decisión y planeación por computadora, tales como PERT (Program Evaluation and Review Technique), CPM (Critical Path Method), PPM (Primavera Project Planner), que muestran entre otras cosas el estado del proyecto, la ruta crítica y su avance, efectúan reportes de diversos proyectos por departamento, enlistan las actividades no críticas e ilustran gráficamente el proyecto total desde el inicio hasta su terminación. ^[17]

El departamento legal buscará activamente reconocer los derechos sobre la propiedad industrial de las sustancias descubiertas.

Cada solicitud de patente tiene un costo elevado, por lo que se determinará con anticipación cuáles son los países donde es más conveniente solicitarla primero, y en cuáles se puede posponer el trámite.

Mientras tanto, no en todos los países se respeta el derecho sobre sustancias farmacéuticas.

En algunos sólo se reconocen los procesos y existen todavía algunos que no tienen ninguna legislación en esta área a pesar de la fuerte presión por parte de los países industrializados que tratan de conservar la exclusividad de explotación del descubrimiento, que tanto tiempo y recursos adquirió. ^[18]

Área	Factor
A) Entorno Social	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Beneficio potencial para la salud (calidad y esperanza de vida)</i> 2. <i>Impacto en la opinión pública</i> 3. <i>Obligación moral</i> 4. <i>Ganancia de relaciones con el medio</i> 5. <i>Posibles presiones del medio ambiente</i>
B) Entorno científico	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Grado de avance del conocimiento científico</i> 2. <i>Investigación competidora en el área</i> 3. <i>Posibilidad de uso de recursos externos</i>
C) Legislación	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Requerimientos regulatorios</i> 2. <i>Tiempo estimado de aprobación y registro</i> 3. <i>Probabilidad de rechazo por las autoridades</i> 4. <i>Patentabilidad o exclusividad del descubrimiento</i>
D) Mercadotecnia	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Análisis de mercado potencial (tamaño y características)</i> 2. <i>Efecto de productos competidores actuales</i> 3. <i>Efecto de productos competidores en desarrollo</i> 4. <i>Nivel en que cubrirá necesidades del consumidor</i> 5. <i>Nivel en que cubrirá necesidades terapéuticas</i> 6. <i>Impacto en la profesión médica</i> 7. <i>Grado de oportunidad para el momento de la introducción</i> 8. <i>Superioridad diferencial del producto</i> 9. <i>Compatibilidad con recursos de venta existentes</i> 10. <i>Capacidad de distribución</i> 11. <i>Participación probable en el mercado</i> 12. <i>Ciclo de vida anticipado en el producto</i> 13. <i>Ventas o demanda anticipada y probabilidad de ocurrencia</i>
E) Administración de I + D (Investigación y Desarrollo)	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Sinergismo o competencia con otros proyectos en desarrollo o futuros</i> 2. <i>Capacidad disponible de recursos y talento</i> 3. <i>Requerimientos de expertos y facilidad de conseguirlos</i> 4. <i>Ganancia en experiencia que daría el proyecto</i> 5. <i>Gastos estimados en el próximo año y hasta su conclusión</i> 6. <i>Requerimientos de inversión inicial</i> 7. <i>Tiempo estimado de desarrollo</i>

	8. <i>Probabilidad de terminación satisfactoria</i>
F) Tecnología y producción (Química y Farmacéutica)	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Complejidad de manufactura</i> 2. <i>Capacidad de manufactura</i> 3. <i>Disponibilidad de materiales</i> 4. <i>Necesidad y disponibilidad de equipo y tecnología</i> 5. <i>Sinergismo con otros productos fabricados</i> 6. <i>Grado de conocimiento de la tecnología</i> 7. <i>Requerimientos de inversión inicial</i>
G) Corporación	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Concordancia con misión, estrategia y políticas corporativas</i> 2. <i>Valor para la imagen y prestigio de la compañía</i> 3. <i>Efecto en la actitud y espíritu de la organización</i> 4. <i>Costo total del proyecto (gastos e inversión requerida)</i> 5. <i>Fuentes posibles de financiamiento</i> 6. <i>Costo total estimado del producto (por presentación)</i> 7. <i>Análisis de precios</i> 8. <i>Proyección financiera a 10 años de su lanzamiento (retorno de inversión)</i> 9. <i>Posibilidad de licenciamiento del producto</i> 10. <i>Impacto si el proyecto es cancelado al poco tiempo</i>

Tabla 2 **Factores que generalmente se consideran para la definición de medicamentos a desarrollar por la industria farmacéutica**

El mismo departamento, en coordinación con las demás áreas funcionales, reunirá toda la información necesaria sobre las sustancias seleccionadas para someterla ante las autoridades de salud. Dicha documentación comenzará a integrarse desde el inicio mismo de la investigación y deberá contener de manera general los siguientes informes:

- Nombre, descripción química y actividad biológica del compuesto.
- Detalle del proceso, el equipo, las instalaciones y los controles requeridos para asegurar la reproductibilidad en la manufactura de la sustancia.
- Descripción y especificaciones de la forma farmacéutica que se administrará en el hombre y de todos los ingredientes que contenga, así como los métodos de análisis necesarios. Detalle de los estudios realizados para demostrar la seguridad y eficacia de los compuestos en animales.

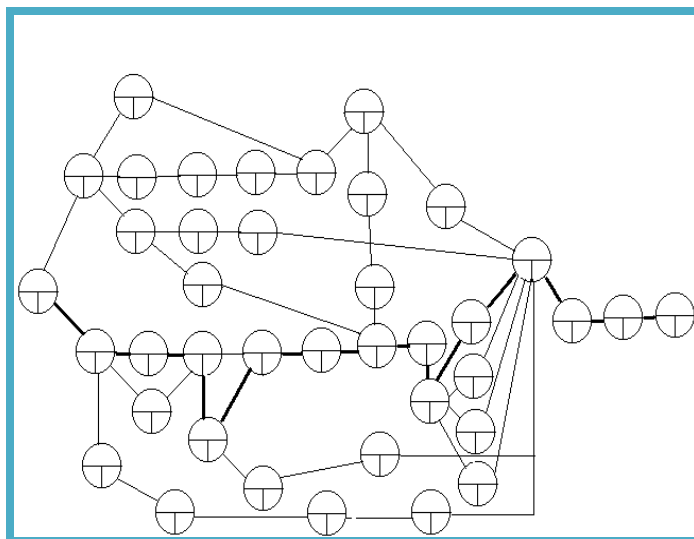


Figura 3 *Diagrama de PERT de planeación por ruta crítica aplicable a las actividades de la investigación y desarrollo del área biológica*

- Nombre y reseña profesional de los investigadores que efectuarán los estudios clínicos en humanos, así como su declaración firmada describiendo las condiciones de realización de los mismos.
- Protocolos de los estudios planeados para la Fase I y copias de los formatos que se utilizarán para evaluar los resultados.
- Informes completos sobre estudios que hubiesen sido realizados en diferentes países.
- **Autorización o Fase 0** [17, 19]

Se incluye esta etapa teórica que pertenece aún a los estudios de farmacología preclínica, la cual abarca el tiempo que toma la autoridad gubernamental correspondiente en dar la aprobación para realizar estudios en humanos, pues en ella se realizan diversas actividades que tendrán por objeto proveer los recursos y la estructura necesaria para realizar la investigación posterior. Durante este tiempo los especialistas en química e ingeniería estarán dedicados a preparar cantidades suficientes de las sustancias a estudiar, como antes se mencionó. La labor requerida para pasar de la idea original a la fabricación real de cantidades suficientes de la sustancia para su estudio puede llegar a ser sumamente difícil y prolongada, dependiendo del grado de complejidad de la molécula y del nivel de dosificación del fármaco candidato; de tal forma, el proceso completo puede

requerir varios meses y aún años para poderse terminar. En este momento resultará crítico contar con cantidades modestas del compuesto, sin embargo, será indispensable que sus propiedades y características estén totalmente estandarizadas, de tal manera que no se vea afectada la investigación biológica por una variable más.

Conforme la escala es mayor, los patrones de pureza van siendo modificados y las especificaciones originales pueden no ser cumplidas o bien el costo original ser muy elevado.

Ante todo esto es muy factible que lleguen a requerirse cambios en la síntesis original y, por lo tanto, un trabajo adicional de gran magnitud. La caracterización definitiva del compuesto consistirá en realizar la descripción física de su aspecto y propiedades organolépticas; su fórmula estructural y molecular; su solubilidad en varios solventes; espectros de absorción al ultravioleta y al infrarrojo, cromatografía en capa delgada; residuo de ignición; pérdida al secado; pH de la solución o suspensión; la potencia; el contenido de impurezas selectas y de solventes y puesto que el mismo compuesto será empleado por el área farmacéutica, es muy probable que se requiera evaluar otro tipo de características desde este momento. El contacto directo del farmacéutico con dicha área será sumamente importante pues, de esa manera, en conjunto con los responsables de mercadotecnia y del área médica, se podrán establecer las características de la forma farmacéutica que será desarrollada y, con esto, la definición del producto que será investigado en humanos para finalmente ser comercializado.

Los científicos especializados en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones y procesos de la forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque que podrán ser diseñados específicamente. Toda la evaluación requerirá, por supuesto, de la metodología analítica apropiada. En el área biológica, los farmacólogos, por su parte, harán estudios especiales sobre acciones farmacológicas específicas (por ejemplo actividad antitumoral) y evaluarán, con mayor detalle y en un tiempo más prolongado, el metabolismo y la distribución del ingrediente activo en animales. Los especialistas en toxicología iniciarán varias pruebas, incluyendo las de *teratogénesis*, *mutagénesis química* y *efectos en la fertilidad*, de tal manera que se genere suficiente información que permita investigar la sustancia en humanos por períodos de tiempo prolongados.

Las pruebas para determinar el efecto sobre la fertilidad se realizan en grupos de ratas de ambos sexos, las cuales son dosificadas con el nuevo compuesto durante un tiempo previo a la concepción. La mitad de las hembras preñadas son sacrificadas el día previo al parto y se examinan anomalías en el feto. A la mayoría de las sobrevivientes se les permite la lactancia de sus cachorros.

Casi todos ellos son sacrificados para realizar las mismas pruebas anteriores. Lo anterior se hace con el fin de evaluar el grado de toxicidad potencial en el sistema reproductivo humano (tanto masculino como femenino) por lo que simultáneamente se efectuarán pruebas peri y postnatales y se observará con detalle el comportamiento sexual de los animales durante esta etapa de su vida. Los estudios de teratogénesis definitivos se realizarán cuando ya se cuenta con datos de toxicidad aguda, subaguda y con estudios especiales como el antes descrito; son preliminares y adicionales a los de carcinogenicidad.

Se utilizarán animales de dos especies diferentes (ratas y conejos). A las hembras se les administrará la sustancia desde la concepción hasta el parto y el destete, y se estudiarán las siguientes dos generaciones. Es usual en estos estudios emplear un control positivo consistente en una sustancia de conocida teratogenicidad.

En lo referente a la mutagénesis, los estudios son de categoría distinta a los antes explicados, en el sentido de que requieran algún tipo de retroalimentación humana; sin embargo, se deben estudiar en aquellos casos en que se sospeche o conozca su relación con agentes mutagénicos o cancerígenos, y cuando se anticipe que puede afectar al sistema reproductivo. Por otro lado, se han desarrollado técnicas modernas que permiten obtener información de utilidad adicional a partir de estas pruebas, las cuales utilizan bacterias, levaduras y varias células de mamíferos que indiquen la producción de genes mutantes, daño cromosomal o bien si se afecta la estructura del DNA. Con todo lo anterior perfectamente documentado y analizado, será posible tener una predicción razonable, aunque no definitiva, de la seguridad relativa de su dosificación en el hombre. [17, 20]

Por su parte, el área legal de la compañía estará trabajando activamente para proveer a las autoridades (muchas veces de muy diferentes territorios y por lo tanto con criterios muy distintos) con la información que requieran.

Es por esto que las personas a cargo de *asuntos regulatorios* deberán permanecer constantemente pendientes de los avances que se realicen durante todo el desarrollo del nuevo medicamento. En este punto será de suma importancia la honestidad y la capacidad de los responsables para emitir documentación de alta calidad y para llegar a conclusiones que representen fielmente el trabajo realizado. Por último, deberán también coordinar con los especialistas en medicina clínica a los protocolos de trabajo para todos los estudios que se realizarán una vez que la solicitud haya sido aprobada.

- **Estudios clínicos Fase I** [17, 19, 20]

Con esta fase se inicia toda una nueva sección de estudios en todas las áreas especializadas, dentro del procedimiento de investigación y desarrollo del nuevo medicamento. En el área química trabajarán con los procesos a una escala tal que permita obtener suficientes cantidades del compuesto, e iniciarán el desarrollo de los proveedores de ingredientes primarios y de reactivos requeridos para la síntesis. El área de farmacología clínica trabajará **por primera vez en humanos** (“*el hombre es el último animal de experimentación*”). En la actualidad, se calcula que no más del 12% de los compuestos que entran a estudios en humanos llegan a estar a disposición del médico.

El objetivo de los estudios de la Fase I también conocidos como de desarrollo del perfil farmacológico, no será determinar ni comparar la utilidad sino de establecer la dosificación y la seguridad del medicamento candidato; la duración de su permanencia en el organismo y otros factores preliminares en un número reducido de voluntarios sanos (20 a 50), en los cuales se realizarán pruebas de farmacodinamia (electrofisiología, hemodinamia, etc.), farmacocinética (en especial de absorción en el tracto gastrointestinal, de metabolismo y de excreción), y principalmente de tolerancia al medicamento (laboratorio clínico, registro de efectos adversos, exámenes específicos sobre hallazgos en animales, enfocándose principalmente hacia órganos tales como el corazón, el sistema nervioso central o el tracto respiratorio, etc.), con la administración de dosis cuidadosamente controladas y paulatinamente incrementadas de una o varias formas farmacéuticas. Se acepta generalmente que se inicien pruebas Fase I cuando se cuenta, por lo menos, con datos de seguridad provenientes de pruebas de toxicidad subaguda en animales, y siempre y cuando la dosificación a utilizar en el hombre se encuentre dentro de un rango adecuado

entre la más baja y la más alta antes probada; o bien, si existe una separación amplia entre la DE 50 y la DL 50. El nivel de dosis inicial será el mínimo y se irá incrementando o disminuyendo cuidadosamente, según sea el caso, dependiendo de los efectos observados. Todo voluntario interesado en participar en los estudios deberá firmar formas preestablecidas de consentimiento, en las que se les explicarán cuidadosamente todos los riesgos posibles. [20]

Antes de considerar la realización de cualquier estudio posterior debe una vez más enfatizarse que los estudios de Fase I son meramente especulativos y su éxito es muy relativo; sin embargo, son el sostén de una variedad de pruebas a realizar en otras áreas de especialización. Pueden ser de gran utilidad para químicos y farmacólogos en la evaluación de posibles modificaciones a la molécula original (tratando de no afectar su actividad terapéutica) o para los farmacéuticos (al permitirles considerar la formulación empleada). En especial observarán el parámetro de vida media, mismo que podrán aumentar o disminuir a través de cambios en la forma farmacéutica o en la formulación), y finalmente para los especialistas en toxicología y farmacología para proceder a iniciar estudios de mayor envergadura en animales.

En el área biológica se continuará la investigación. El farmacólogo investigará en animales la posible adicción, tolerancia o toxicomanía del compuesto, tratará de describir su mecanismo y sitio de acción específico y comenzará estudios sobre la interacción con otros fármacos, con alimentos o con el alcohol.

Los resultados preliminares de la Fase I pueden determinar el inicio de pruebas de *toxicidad crónica*, a fin de ver el efecto que tendría un tratamiento completo (en animales con esquema farmacocinético similar al humano, a los que se administra el compuesto diariamente, efectuándose un examen clínico y de laboratorio durante un período que va de 6 meses a 2 años) y que serán continuados con estudios de carcinogénesis. La evaluación del grado en que el nuevo compuesto puede ser cancerígeno durará aproximadamente tres años y medio, y tendrá un costo muy elevado, por lo que su conclusión exitosa dependerá de muchos factores y determinará, junto con la evaluación clínica, el tiempo restante de desarrollo del producto antes de su comercialización. En esta ocasión los grupos de animales serán mucho mayores aunque, como antes, se continuarán utilizando ambos sexos y grupos control de especies como ratas y ratones, en

las que se conoce mejor la incidencia de neoplasias u otras afectaciones relacionadas. Dichas especies se conservarán en excelentes condiciones por personal calificado. Como en los casos anteriores, los animales que muestran signos de sufrimiento son humanamente sacrificados y, junto con los que fallezcan en el trayecto, serán evaluados post-mortem convenientemente.

Al término del segundo año todos los animales son sacrificados. Se les practica la autopsia y cualquier tumor detectado o situación semejante es cuidadosamente analizada y documentada.

Por su parte, los farmacéuticos trabajarán en la escalación de los procesos, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto y prepararán los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva.

El área administrativa deberá llevar un control estricto de todas las actividades, de los gastos y del tiempo que se esté utilizando; por otro lado, verificará los recursos que se requerirán conforme avancen las etapas del proceso.

- **Estudios clínicos Fases II y III**

Las Fases II y III se distinguen principalmente por las actividades clínicas que se realizan. Mientras que las demás áreas continúan el trabajo iniciado anteriormente, la medicina clínica establece dos caminos perfectamente esclarecidos y ligados. Cuando la Fase I ha eliminado la probabilidad de una experiencia peligrosa o desastrosa y se cuenta con datos preliminares sobre la dosificación comienza la **Fase II**, también conocida como “**Estudios Piloto de Eficacia**”. En ella se realizarán estudios comparativos de diferentes esquemas de dosificación, al inicio con voluntarios sanos internos para detallar aún más los hallazgos de la fase anterior y determinar con mayor seguridad la dosis máxima tolerada. Simultáneamente, se analizará la farmacocinética del medicamento en el ser humano, y se verificará la manifestación de efectos colaterales detectados con antelación. Al final se evalúa el producto en 100 a 200 pacientes seleccionados (4 a 10 estudios), rígidamente controlados durante todo el tratamiento, para determinar la eficacia real del producto. Por desgracia o por fortuna, depende cómo se vea, es usual que los pacientes seleccionados

inicialmente sean aquellos que no han podido ser tratados exitosamente con la terapia conocida.

Conforme avanza la etapa final del estudio va siendo más aparente el caso de que no existe ningún efecto, por lo que se procederá a incrementar la dosis. En la situación contraria, de encontrar algún efecto, debe ser cuantificado de tal forma que sea posible también incrementar la dosis hasta que en determinado momento se aprecien efectos primarios o colaterales enfatizados, que pueden ser indeseables o deseables. Hasta el momento en que se ha establecido la dosis terapéutica en una población de enfermos con el padecimiento para quienes se ha diseñado el medicamento, y se ha probado un perfil de seguridad aceptable con base en el “Índice Terapéutico”, éste no podrá continuar el proceso destinado finalmente a obtener su registro y comercialización.

La **Fase III o Clínico-terapéutica** se inicia sólo en caso de que los resultados de la Fase II indiquen buenos augurios en el nuevo medicamento, y es la lógica extensión hacia un número mayor de pacientes. En esta etapa se trata de determinar, a través de estudios comparativos multicéntricos de gran escala, el beneficio terapéutico real del producto en la práctica y el rango de dosis adecuado para el tratamiento.

Se realiza con un número elevado de personas (generalmente varios miles) que presenten determinada enfermedad bajo las condiciones en que se presume se utilizará el producto.

Son frecuentemente coordinados por especialistas externos familiarizados con el padecimiento quienes asimismo podrán interrumpir el estudio en el caso de que los efectos adversos observados lo ameriten. En la elección de pacientes se excluirá específicamente a dos sectores de la población los menores y los ancianos quienes serán sujetos a una investigación particular posterior, ya sea inmediatamente antes o después del programa de registro del medicamento. En esta etapa los estudios clínicos requieren ser realizados generalmente con métodos “**dobles ciegos**” (en los que ni el médico investigador ni el paciente conocen el tratamiento que se está proporcionando) y deben ser controlados.

Uno de los mayores problemas a los que se enfrenta el investigador clínico durante esta etapa, es demostrar el *efecto real* del producto contra lo que se conoce como placebo (producto similar en apariencia y propiedades físicas al medicamento, pero que no contiene la sustancia activa). Es bien sabido que la administración del producto es

simplemente la culminación de toda una relación médico-paciente, y que innumerables efectos psicológicos y emocionales pueden afectar la respuesta terapéutica final.

Es por esto que sólo será posible determinar su efecto real mediante pruebas de significancia estadística sobre el efecto comparativo ocasionado por el placebo, lo cual, en muchos casos, se vuelve sumamente complicado. [17, 20]

La farmacocinética del nuevo fármaco puede variar al evaluarse en distintos pacientes tanto en comparación con los parámetros obtenidos en voluntarios sanos como entre subgrupos de los mismos pacientes. Este hecho obliga a realizar los experimentos adecuados para confirmarlo, así como para establecer el manejo del medicamento en casos de por ejemplo pacientes con daño hepático o renal. Con el resultado de las Fases II y III, la compañía puede tomar la decisión de someter ante las autoridades la documentación necesaria para solicitar el permiso de comercialización. Para ello se reunirá la suma total de información acumulada acerca del compuesto desde el inicio de su investigación, incluyendo las pruebas necesarias de su eficacia y seguridad relativas en humanos, en un documento denominado monografía técnica-científica o **dossier de registro**.

Dicho *dossier* se presentará a la consideración de las autoridades sanitarias de diferentes países.

Como se ha mencionado, la seguridad y eficacia “absolutas” del medicamento no pueden ser demostradas por lo que las autoridades solicitan generalmente la muestra de un rango adecuado de riesgo/beneficio y la determinación de la población particular de padecimientos en los que puede ser más ventajoso el producto. En el caso de que el camino de investigación y desarrollo haya resultado prolongado en exceso, dando lugar al deterioro del tiempo de protección sobre los derechos de su propiedad, las compañías pretenden obtener el registro del medicamento en la mayor cantidad de países posible, con el propósito de maximizar el retorno de la inversión realizada.

Otra actividad en la cual participa activamente el área legal de la empresa durante esta etapa es en la obtención de la *marca* y el *precio* del nuevo producto ante las autoridades de cada nación. Las diferencias en cuanto al lenguaje y las regulaciones hacen que la pretensión de “estandarizar” una marca se convierta en una situación muy complicada.

El *lanzamiento* de todo producto nuevo representa a su vez la realización de una serie de actividades por parte de las áreas operativas de la compañía, que estarán encaminadas a mantener el medicamento con la mejor imagen, con calidad y en la cantidad adecuada. En este punto intervendrán gran variedad de especialistas: científicos, técnicos, diseñadores, publicistas, contadores y otros que trabajarán coordinadamente, con el propósito de que finalmente, de acuerdo con las posibilidades y la estrategia de la empresa, se haga el lanzamiento a tiempo y con el mayor éxito posible. El departamento de mercadotecnia comisionará a ciertos elementos internos y a las agencias especializadas para realizar la investigación de mercados, o sea el total de oportunidades de los consumidores potenciales que existen en cada país. En especial se enfocarán a analizar la dinámica del mercado de especial interés para, de esa manera, definir el perfil del producto y el concepto para su promoción.

El material diseñado, una vez autorizado por la agencia de gobierno correspondiente, se probará en paneles de médicos para medir si el mensaje es transmitido de manera clara e inequívoca, así como si es aceptado y entendido tanto por el médico general como por el especialista. Generalmente el lanzamiento se efectúa en territorios seleccionados con anterioridad, de tal manera que la fuerza de ventas entrenada con la debida anticipación tenga una mayor concentración de esfuerzos durante el inicio de la vida comercial del nuevo producto. Conforme el nuevo medicamento es promovido hacia la profesión médica, deberá haber sido previamente distribuido en farmacias y hospitales de la nación y, posteriormente, del mundo. Con las primeras recetas y la aceptación del médico y del paciente, el producto pasa a formar parte del arsenal de la quimioterapia.

- **Estudios clínicos Fase IV o post-lanzamiento**

El hecho de obtener la aprobación gubernamental y de haber iniciado la comercialización del producto no concluye la investigación sobre el mismo. En ese instante, un número mucho mayor de miradas estarán puestas en él; la profesión médica habrá sido alertada; la opinión pública, diversos grupos y aun las mismas autoridades gubernamentales estarán pendientes de los resultados que se obtengan con referencia a lo esperado, por lo que la compañía introductora tendrá que estar completamente pendiente del desempeño del producto y de la imagen que se ha dado de él.

En la clínica se continuará monitoreando el comportamiento del producto, tanto en estudios predeterminados (que pueden tener por objeto esclarecer un poco mejor el mecanismo de acción, evaluar interacciones pendientes, apoyar la promoción del mismo o apoyar indicaciones adicionales sobre el efecto terapéutico inicial) que se conocen como estudios de Fase IV, como durante la “siembra” (encuesta informal en médicos selectos sobre los resultados de la práctica clínica) y evaluación por parte de los médicos que comienzan a recetar el medicamento innovador.

En este último caso, la labor de los representantes médicos de la empresa, en cuanto a recibir la opinión de los especialistas que ya han utilizado el producto, será de un valor inestimable.

Ellos mismos podrán contribuir a la realización de estudios formales sencillos que se efectúan en un número cada vez mayor de pacientes. Tales estudios formales en esta fase pueden ser realizados por organismos gubernamentales, instituciones de investigación y enseñanza o por la propia industria farmacéutica. Aquí se incluirá toda la gama posible de usuarios, aun los niños, los ancianos, las diferentes razas y complejiones y, de ser posible, las mujeres embarazadas. La investigación podrá continuarse indefinidamente. Toda la experiencia que se acumule, en especial la que se refiere a efectos adversos durante el uso extensivo y prolongado del producto, se incorporará a la información total del medicamento. [17, 21]

Los voluntarios sanos también se continuarán empleando, principalmente para verificar los caminos de absorción, metabolismo, distribución y excreción, con técnicas más sofisticadas tales como el uso de medicamentos marcados con carbono radioactivo.

Asimismo, se utilizarán en estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en el caso de que se desarrollen “extensiones” del producto original, tales como diferentes concentraciones, combinaciones, formas distintas de administración del fármaco, o bien, cuando sea necesario modificar la formulación original por cualquiera que sea el motivo. En este caso, si la extensión se refiere a modificaciones menores de la estructura molecular o en el sistema de liberación del fármaco, generalmente se deben iniciar en la **Fase I**, mientras que cuando se refiere a cambios farmacéuticos o de indicación, se comienza con frecuencia en la **Fase III**.

El conocimiento del mecanismo de acción principal y del análisis cualitativo y cuantitativo de los efectos adversos, puede dar lugar a ideas sobre nuevas presentaciones, concentraciones o indicaciones distintas, o más aún a la síntesis de nuevas moléculas, en cuyo caso el ciclo debe comenzarse nuevamente. Información sobre interacciones sinérgicas con otros medicamentos, modificaciones de regímenes de dosis, o la identificación de otros mercados potenciales también generarán ideas para desarrollar y, finalmente, completar la línea del medicamento original. [21]

Como ya se ha indicado, un área muy importante de evaluación clínica durante esta fase es la del desarrollo de indicaciones adicionales para el medicamento original.

La indicación principal fue definida originalmente por los farmacólogos durante la Fase de Exploración, y es la que sirvió finalmente para su lanzamiento; sin embargo, como resultado de cuidadosas observaciones posteriores pueden surgir, ya sea en forma premeditada o por el azar, nuevas condiciones o áreas terapéuticas diferentes que pueden llegar a tener aún mayor potencial de mercado que la original.

La adecuación de la literatura y el mensaje promocional serán evaluados constantemente por los responsables de la mercadotecnia, y serán modificados según sea el caso. Inclusive puede llegar a ocurrir que sea necesario “relanzar” el producto para obtener de una mejor manera la imagen deseada sobre sus cualidades y con referencia a los productos competidores.

Conforme el medicamento es introducido en el mercado de diversos países las necesidades del mismo y de materia prima van modificándose hasta obtener una aproximación que permitirá la planeación a mediano y largo plazo o las instalaciones, equipo, personal y otros recursos necesarios para la fabricación química y farmacéutica rutinaria.

Organización y funciones [21]

En la figura 4 se observa la estructura teórica de investigación y desarrollo (I-D) de una empresa farmacéutica. Si bien las organizaciones pueden ser tan variables como el número de empresas existentes, las funciones básicas que aquí se muestran son

comunes. En este caso se han agrupado en las áreas química y biológica todas las actividades que corresponden a las etapas de exploración y definición del nuevo fármaco.

También se han colocado unidas al organigrama las áreas de seguridad y de farmacocinética, pues no sólo presentan funciones similares, no que ambas dan lugar y se integran en el inicio de estudios clínicos en humanos durante la Fase I.

Mientras que, por otro lado, se han identificado al área clínica como responsable de las Fases II y III de estudio, y el área de asuntos regulatorios para coordinar toda la información tanto interna como externa para agrupar la documentación, comunicar y llevar las relaciones correspondientes con las autoridades sanitarias.

La siguiente división importante que se encuentra es la correspondiente a farmacia o desarrollo farmacéutico. La planeación y el control de cada proyecto se han colocado por separado aunque puedan o no depender directamente de esa dirección, pues coordina el trabajo de áreas muy diversas y aun de actividades que se realizan por fuera de la empresa.

Además de la organización central de I-D, es común encontrar en las grandes compañías organizaciones paralelas unidas o independientes, enfocadas a apoyar las actividades de licenciamiento, desarrollo de indicaciones o de extensiones de la línea; la mayor parte de sus funciones está dentro de estudios correspondientes a la Fase IV.

Dichas organizaciones pueden estar ubicadas internacionalmente y depender de diversas funciones, tales como mercadotecnia, operaciones técnicas o de las gerencias generales de cada subsidiario según convenga a los intereses y planes de cada firma. [17]

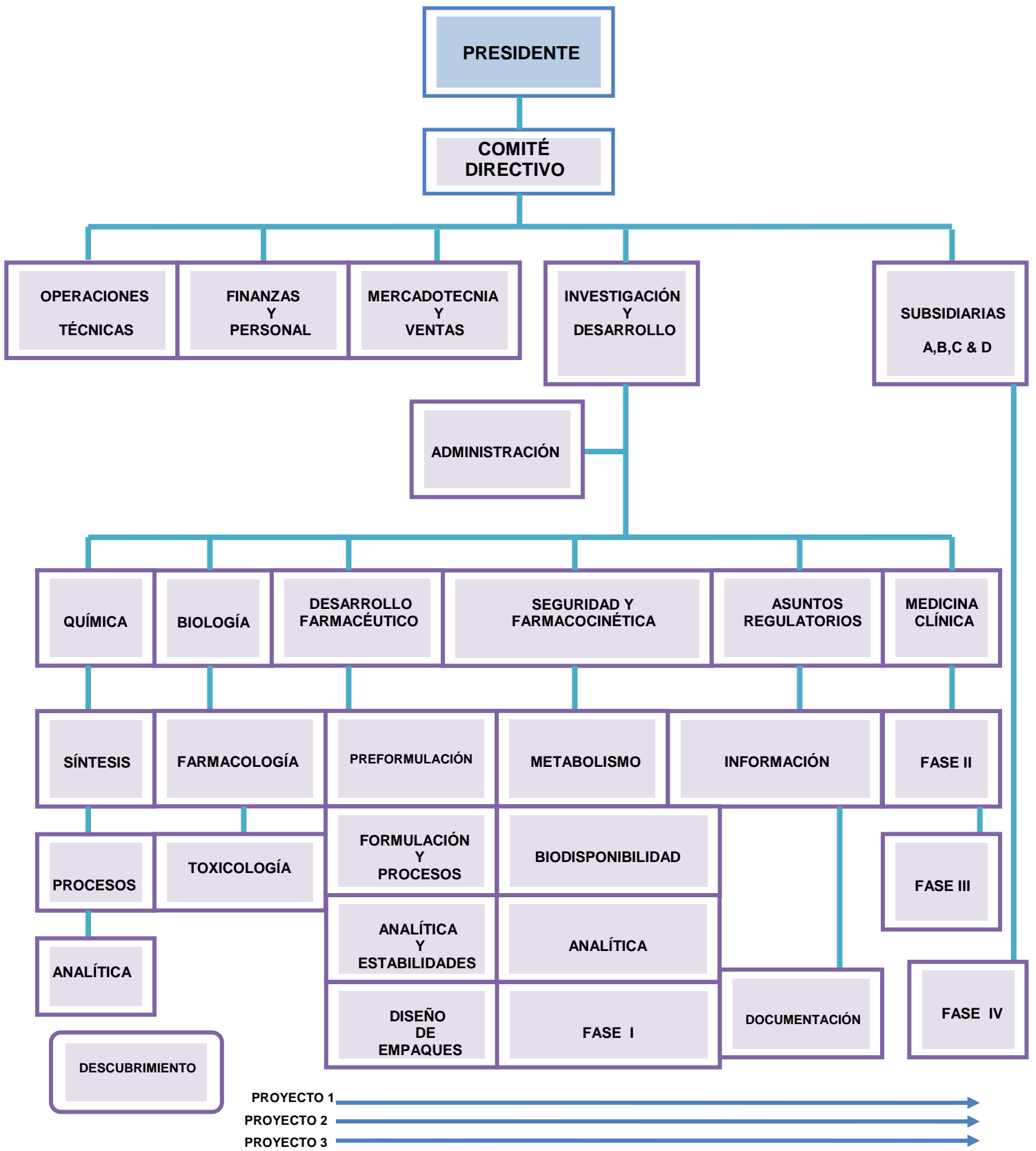


Figura 4 *Modelo de estructura organizacional para investigación y desarrollo en una corporación farmacéutica internacional*

1.3. Marco legal nacional e internacional ^[22]

Como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la talidomida en Europa a partir del año 1960, varios países comenzaron a “vigilar” los medicamentos; este incidente llegó a significar el comienzo de una actividad científica, orientada hacia los problemas que puede causar el uso de los medicamentos en los pacientes. Esta actividad científica es conocida habitualmente como Farmacovigilancia.

En 1968, la OMS, en el marco del Programa Internacional para la monitorización de medicamentos propuso la formación de un centro de Farmacovigilancia Internacional.

La intención del Programa de la OMS fue el de asegurar que pudieran ser identificados los primeros indicios de problemas relacionados con los medicamentos, previamente desconocidos, y compartir la información sobre ellos y poder actuar en todo el mundo de manera consecuente. El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS se ha convertido en una red global de centros de Farmacovigilancia, en más de 120 países en todo el mundo.

En cada país participante, su correspondiente Ministerio de Salud, o equivalente, designa a un Centro Nacional de Farmacovigilancia responsable de mantener los contactos con la OMS en las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos.

La red de centros nacionales se coordina por un Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional ubicado en Uppsala, en Suecia. Este centro se identifica habitualmente como *el Uppsala Monitoring Centre* o *el UMC*.

El UMC es una fundación creada por el Gobierno sueco, en base a un acuerdo entre Suecia y la OMS. Según este acuerdo, la sede central de la OMS es responsable de todas las cuestiones de política relacionada con el Programa de la OMS.

El UMC gestiona una base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales (ICSR) que recibe de los centros nacionales de la red de la OMS.

1.3.1. Introducción al sistema Vigibase

La base de datos, denominada **Vigibase**, contiene actualmente **5 millones de registros de casos individuales** en los que hay identificados medicamentos, incluidas las vacunas y los biológicos, que se han evaluado como sospechosos de contribuir a una reacción adversa en el paciente expuesto.

Cuando un país se convierte en miembro del Programa, es esencial que el personal del centro nacional sea plenamente consciente de las ventajas y de las obligaciones de pertenecer como miembro. Este documento ofrece una visión general de los servicios prestados por la OMS y por el UMC, así como los requisitos que deben cumplir los centros nacionales. [22]

Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de Farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. En ese entonces eran 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala.

Como se menciona antes, este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos.

Acceso a VigiBase: Uso de la herramienta VigiSearch

VigiBase™ es el nombre de la base de datos de la OMS con ICSR, de ámbito mundial, con las notificaciones de 5 millones de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM), comunicadas desde casi 100 países, desde 1968. La información en VigiBase es compartida, de forma gratuita y sin restricciones, entre los países miembros y los asociados del Programa de la OMS. Los países miembros tienen diferentes enfoques sobre la confidencialidad de la información de los casos y del suministro de datos a terceros. La posición actual de la OMS es que la información de los casos en VigiBase puede ser proporcionada a cualquier investigador con una formación profesional sanitarios, siempre que acepte las normas incluidas en una declaración de advertencias.

Esta declaración explica las limitaciones de los datos en VigiBase y las consecuencias de estas limitaciones para cualquier interpretación. Cabe señalar que las notificaciones de casos en VigiBase no llevan ningún tipo de identificación del paciente o del notificador.

VigiBase es una valiosa fuente de referencia para la información sobre seguridad de medicamentos y para la comparación de experiencias nacionales.

Una herramienta basada en web llamada VigiSearch™, se ofrece de forma gratuita a los países miembros y asociados para la recuperación de la información de seguridad de medicamentos desde VigiBase. Se pueden obtener resúmenes de información, utilizando diferentes formatos de presentación estándar.

Si las opciones de consulta a través de VigiSearch no son suficientes para el usuario, se pueden realizar las búsquedas personalizadas mediante una petición al personal del UMC, de forma gratuita. Sin embargo, este servicio tiene un coste para los solicitantes que no sean miembros.

El UMC es capaz de proporcionar información complementaria sobre la integridad en relación con algunos campos clave suministrados, y en general de la calidad de los ICSR.

Información sobre los riesgos potenciales de seguridad: Documento Signal y VigiMine™

La información sobre los casos enviada a VigiBase por los miembros del Programa de la OMS se examina de forma regular, para detectar signos de cualquier problema inducido por medicamentos y ocasionados en los pacientes, y que en ese momento aún no han sido identificados. Desde 1998, la extracción de datos de forma rutinaria desde VigiBase se ha realizado con periodicidad trimestral, utilizando métodos estadísticos. Se utiliza un procedimiento de triaje (filtro) para encontrar pares de fármacos y reacción adversa que sean de interés y una revisión clínica por expertos se llevan a cabo por el UMC y un panel internacional de expertos evaluadores. Los resultados de estos análisis intensivos se ponen a disposición de los centros nacionales, como un informe restringido titulado SIGNAL, que contiene opiniones de expertos sobre los nuevos hallazgos obtenidos a partir

de VigiBase. Desde el otoño de 2008, está disponible la herramienta de extracción de datos VigiMine™, un módulo dentro de VigiSearch, para todos los usuarios que tengan acceso a VigiSearch.

VigiMine puede ser utilizado para el análisis y la detección de asociaciones de interés de RA-medicamento, usando varias funciones de filtrado y clasificación. Esto significa un fácil acceso a la información sobre la proporcionalidad en la notificación (valores de IC, *Information Component*) para todas las combinaciones de pares de medicamentos-RA en VigiBase, actualizaciones frecuentes y disponibilidad de estadísticas estratificadas por edad, sexo, edad + sexo, país y año de notificación. Los ICSR de la combinación de interés de medicamento-RA son fácilmente accesibles en formato PDF. Esto permite a los centros nacionales realizar su propio filtrado y las evaluaciones de los riesgos de seguridad potenciales. [22]

Terminologías y software: Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO-DD), WHO-ART y VigiFlow™

El Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO-DD) y el WHO-Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) se mantienen desde el UMC. Estas terminologías son, en parte, elaboradas con la información enviada en los ICSR remitidos por los países miembros y son utilizadas para la codificación de información sobre reacciones adversas. El WHO-DD es accesible a través de VigiSearch, VigiFlow™ (véase la figura 5) y en el navegador del Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO-DD Browser). La versión más reciente del WHO-ART se envía a los países miembros que no pertenecen a ICH (los países ICH utilizan la terminología MedDRA), bien por e-mail o en un CD.

Se invita a los centros nacionales para que envíen sus ICSR al UMC en un formato estandarizado internacional (ICH E2B). Para los países miembros que no disponen de una base de datos de gestión de los ICSR, que sea compatible con E2B, el UMC ha desarrollado VigiFlow, una herramienta informática basada en entorno web, destinada a funcionar como un sistema completo de gestión de las notificaciones (ICSR) y como base de datos nacional de notificaciones. No se requiere instalación local y solo se requiere una conexión a Internet (de velocidad mínima de 1 Mbit/seg) y un navegador de internet.

Own tools (home-built) = Herramientas propias (base de datos local).

Los Centros Nacionales envían los ICSR a VigiBase en el UMC utilizando sus propias aplicaciones informáticas o VigiFlow (ambos en formato de E2B o formato Intdis). (Se utilizan diccionarios de terminologías para recodificar la información de cada caso. WHO-ART/MedDRA para las reacciones adversas, y WHO-DD para los nombres de los medicamentos). La información internacional de seguridad se puede recuperar desde VigiBase a través de la herramienta VigiSearch/VigiMine como usuarios desde los Centros Nacionales.

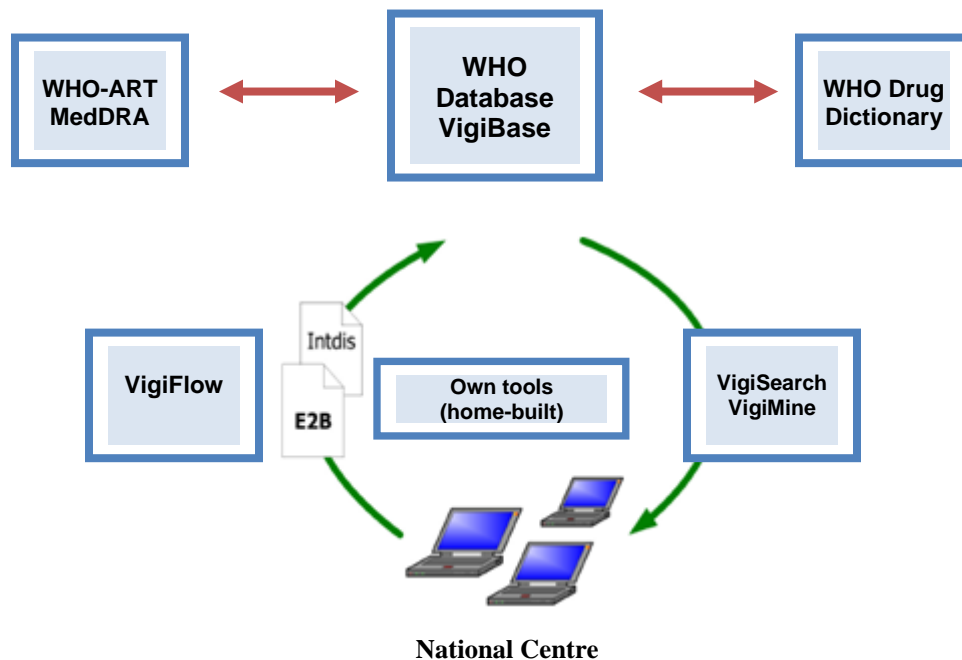


Figura 5 *WHO-DD, WHO-ART y VigiFlow*

El sistema, que actualmente está disponible en español, inglés y francés, se puede utilizar simultáneamente a nivel central y regional, con un número ilimitado de usuarios, lo que facilita el flujo de trabajo y ahorra recursos. VigiFlow es fácil de manejar con una función de textos de ayuda y de mensajes de error. Se pueden realizar búsquedas y estadísticas con las notificaciones que se den de alta, que también son fácilmente transmitidas al UMC para ser incluidas en VigiBase.

El sistema proporciona el acceso a las últimas versiones de las terminologías descritas anteriormente, incluyendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Dado

que el UMC lleva a cabo un constante mantenimiento y desarrollo de VigiFlow, el acceso a la versión completa del sistema tiene un coste de licencia anual.

Sin embargo, existe una versión reducida de VigiFlow, disponible sin coste alguno, destinada a los países que no están interesados en la versión completa, con todas las funciones para la gestión de las notificaciones, pero que necesitan un sistema informático para enviar los ICSR al Programa de la OMS. El UMC también cuenta con dos nuevas herramientas de gestión basadas en entorno web (desarrollado a partir VigiFlow): PaniFlow, un sistema para vigilar los efectos adversos tras la administración de medicamentos y vacunas durante una pandemia de gripe, y CEM Flow, software para gestionar todos los aspectos de la recopilación de datos y su análisis en un programa de Seguimiento de Cohorte de Eventos.

Apoyo, pautas y recursos: Directrices, publicaciones y páginas web

El UMC ofrece orientación y apoyo para el establecimiento y funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia y su programa de actividades. OMS/UMC han desarrollado diferentes directrices y publicaciones para la buena práctica de la Farmacovigilancia y están disponibles de forma gratuita en varios idiomas.

El UMC y la sede central de la OMS también producen sus respectivos boletines *Uppsala Reports* y *WHO Pharmaceuticals Newsletter*.

Se trata de publicaciones gratuitas disponibles no sólo para los miembros del Programa de la OMS. El boletín *Uppsala Reports*, que se publica cuatro veces al año, contiene información sobre la evolución de la Farmacovigilancia en general y en los centros nacionales en particular.

El boletín *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, se publica seis veces al año, proporciona un registro de las decisiones regulatorias, cambios en el etiquetado y en las advertencias de medicamentos realizadas en los países por razones de seguridad. También se ofrece una suscripción con grandes descuentos a una revista secundaria de revisión de las revistas biomédicas, *Reactions Weekly*, la principal revista para la revisión completa de las

publicaciones médicas sobre reacciones adversas a medicamentos. El UMC ofrece a los centros nacionales de Farmacovigilancia su suscripción, a un precio reducido respecto al precio normal, mediante un acuerdo con Adis (el editor de la revista).

Las páginas web de la OMS y del UMC tienen una gran cantidad de información útil sobre el Programa de la OMS, las actividades actuales, definiciones y conceptos en Farmacovigilancia, reuniones y cursos en todo el mundo y una sección de preguntas y respuestas frecuentes. La mayoría de las publicaciones también están disponibles para su descarga en línea, como ficheros PDF. Se recomienda realizar visitas periódicas a: www.who.int/medicines y a www.who-umc.org. [22]

El acceso a la red internacional: Vigimed, reuniones y cursos

Dado que la colaboración y el intercambio de información a nivel mundial es crucial en Farmacovigilancia para la promoción de la seguridad del paciente, se anima a que los países miembros se comuniquen con frecuencia entre sí. Vigimed es un foro para esta comunicación, una lista de distribución de correo electrónico creada por el UMC para estimular el debate y facilitar el intercambio rápido de información entre los representantes de los centros nacionales. Vigimed es una lista cerrada con la intención de que los miembros puedan sentirse seguros al compartir resultados, sospechas y opiniones preliminares con otros profesionales de la Farmacovigilancia, a sabiendas de que dicha información no será compartida con terceros, el público o los medios de comunicación, sin el consentimiento del autor que originó el debate.

La OMS invita a los países miembros a la Reunión Anual de Centros Nacionales que, normalmente, se celebra entre octubre y diciembre. Estas reuniones anuales ofrecen buenas oportunidades para el aprendizaje, el trabajo en red y los debates sobre aspectos de Farmacovigilancia, tanto en relación a los avances metodológicos, como relativos a medicamentos individuales.

Se recomienda encarecidamente a los centros nacionales el estar representados en estas reuniones periódicas, aunque para ello se requiera financiación y algunos conocimientos del idioma inglés.

El UMC también realiza un curso de formación en Farmacovigilancia, de dos semanas, en Uppsala, en mayo cada dos años. El curso está dirigido a profesionales sanitarios que recientemente hayan comenzado a participar en el funcionamiento práctico de los programas de notificación espontánea de reacciones adversas en un hospital, o en una autoridad reguladora o en la industria.

Se tratan los aspectos teóricos y prácticos de las reacciones adversas a los medicamentos y de la Farmacovigilancia. La OMS apoya y organiza cursos de formación en Farmacovigilancia a nivel regional de manera ad hoc, en función de la disponibilidad de fondos. Estos cursos de formación a veces se centran en la Farmacovigilancia en Programas de Salud Pública, por ejemplo, para administradores de programas de malaria o de VIH/ SIDA. La OMS también organiza Seminarios de Información Técnica cada año en Ginebra, con el objetivo de promover la colaboración entre la OMS y otras partes interesadas de organizaciones gubernamentales y no gubernamentales dedicadas a promover la calidad y la seguridad de los medicamentos en la comunidad mundial.

Obligaciones para los países miembros

- *Compatibilidad del formato de notificación y calidad del reporte.* Los ICSR enviados al UMC deben cumplir con el formato de ICH-E2B. Un formato estándar previo llamado *INTDIS*, sigue siendo aceptado para algunos países, pero el UMC ya no mantiene la herramienta para generar este formato y es muy recomendable convertirlo a E2B. Para los países que carecen de una base de datos nacional compatible con E2B, se puede utilizar VigiFlow (ver anteriormente). Los casos deben contener tanta información como sea posible para facilitar su evaluación. Es conveniente reunir las notificaciones (reportes) de todas las áreas geográficas y disciplinas clínicas donde los medicamentos están siendo utilizados, incluidos los Programas de Salud Pública. Deben ser enviados al UMC las notificaciones (reportes) de todo tipo de problemas relacionados con medicamentos, incluidos los relacionados con vacunas y medicamentos tradicionales, si es posible.
- *Frecuencia de envío de los ICSR.* Los países miembros deben enviar al UMC los ICSR de una manera regular. Preferiblemente cada mes y al menos de forma

trimestral, para así mantener actualizado VigiBase. Si un centro nacional, por cualquier razón, no puede cumplir temporalmente con esta obligación, debe informar al UMC. La falta de comunicación con el UMC podría ocasionar la pérdida de algunos privilegios.

- *Formularios de medicamentos.* Los nombres y los datos básicos de todos los medicamentos que se incluyen en los ICSR deben incluirse en el diccionario WHO-DD antes de que las notificaciones (reportes) se den de alta en VigiBase. Para realizar esta tarea, el personal del UMC necesita una fuente de referencia fiable con información sobre medicamentos. Los países miembros deben enviar al UMC una versión impresa o electrónica de su Formulario Nacional de Medicamentos, o un equivalente (por ejemplo, una referencia a un sitio web aprobado por la autoridad nacional de medicamentos).
- *Información sobre regulación.* Se recomienda elaborar boletines de noticias y de RA como una forma adecuada de compartir información importante. Los países miembros deben proporcionar al UMC información acerca de sus boletines de seguridad de medicamentos, si está disponible. El UMC también necesita conocer la dirección de la página web del centro nacional, si está disponible. En la página web del UMC se proporcionan los vínculos a estas direcciones web de los centros nacionales.
- *Participación activa.* Se espera que los países miembros participen activamente en el Programa de la OMS, que pueden lograrlo de varias maneras. Los centros nacionales deben mantener una buena comunicación con el UMC, al que informará de las reorganizaciones, los cambios de personal y cualquier información pertinente. Se invita a los centros nacionales para que sean participantes activos de Vigimed y contribuir en los debates y en el intercambio de información. Si es posible, los países miembros también deberán enviar al menos un delegado a la Reunión Anual de Centros Nacionales donde se abordan temas de interés actual y se llevan a cabo relaciones importantes. Se invita a los centros nacionales ya establecidos para que participen y colaboren en la formación de los profesionales de los centros de nueva creación para promover la Farmacovigilancia.

1.3.2. Países miembros y asociados ^[22]

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento.
- Evaluar los peligros.
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por mediación de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país. Asimismo, en el Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos en enero de 2009 participaron 92 países miembros activos y 29 asociados, por el momento ya son cerca de 100 países que tienen sistemas nacionales de notificación de RAM a la base de datos del Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, radicado en Uppsala (Suecia).

Estos son los países miembros oficiales y asociados así como el año de ingreso al programa (véase la tabla 3), también, se muestra el mapa mundial de los países miembros y asociados que se incorporaron en diciembre de 2009 y publicado en enero de 2010 (véase la figura 6) y que hasta la fecha continúan incorporándose más países al Programa.

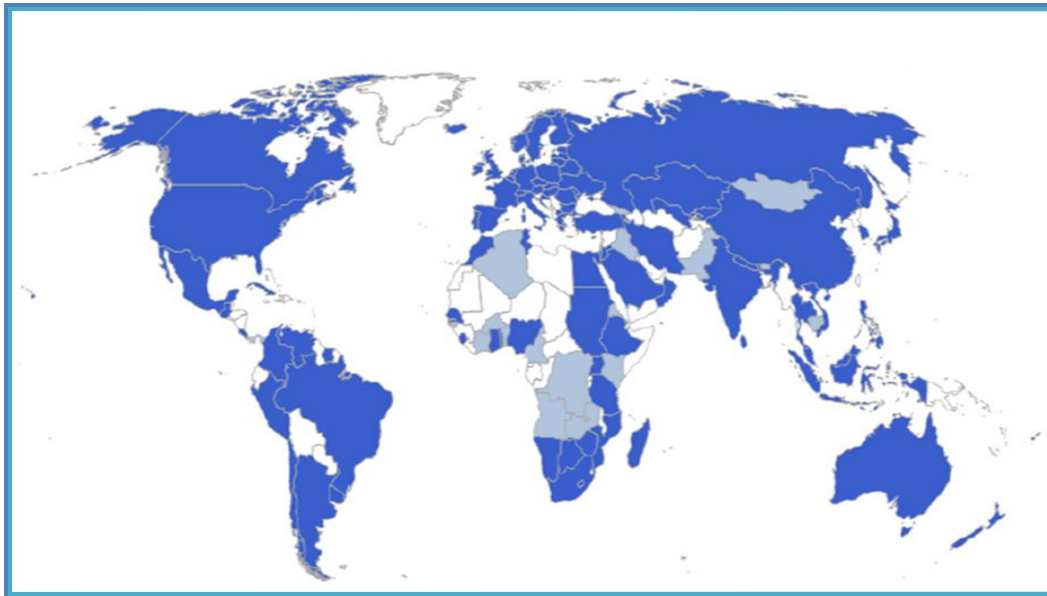
El 4 de diciembre de 1998, México ingresó como el país miembro número 53 del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Aunque es relativamente reciente su implementación, en la región de las Américas, América Latina y el Caribe, se hacen esfuerzos por documentar los eventos adversos relacionados con medicamentos. Desde la década de los noventa existen 12 países, que a través de sus autoridades reguladoras, han implementado sistemas de Farmacovigilancia y han sido reconocidos como países miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS. El resto de

los países, si bien oficialmente no son miembros aún, están en el proceso de organizar la Farmacovigilancia.^[22]

Estos son considerados miembros asociados de la OMS hasta que sean formalmente reconocidos como centros de monitoreo de reacciones adversas. Existen varios sistemas de notificación alrededor del mundo, variados en naturaleza, alcance y complejidad. Un estudio publicado en el año 2002, realizó una comparación de las características de diferentes sistemas de notificación espontánea a través de una encuesta realizada a las autoridades reguladoras de 18 países que participan en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, la cual fue respondida por 12 de ellas (Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Holanda, Nueva Zelanda, Sudáfrica, España, Reino Unido y EUA). No respondieron Austria, Finlandia, Grecia, Italia, Portugal y Suecia.^[7] Algunas de las características diferenciales de los sistemas de notificación se describen a continuación: La notificación por parte de los profesionales sanitarios es voluntaria en todos los países salvo en España y en Francia, donde la ley establece su obligatoriedad. Algunos países disponen de un sistema descentralizado: Francia cuenta con 21 centros regionales y España con 17 centros autonómicos más un centro coordinador. En Canadá y en el Reino Unido el sistema es sólo parcialmente descentralizado. En el resto de países existe un único centro regional. Algún país incluye también en el programa la notificación de las reacciones adversas a productos diferentes de los medicamentos de uso humano. Así, en Dinamarca se incluyen los medicamentos veterinarios y en EUA los dispositivos de uso médico. Por otra parte, en algunos países existen sistemas independientes del programa de reacciones adversas a medicamentos para la monitorización de los efectos indeseados a vacunas. Recientemente, en algunos países se han desarrollado sistemas para monitorear productos específicos como antirretrovirales, antimaláricos y antihelmínticos. El programa de Farmacovigilancia en los países en desarrollo para los antirretrovirales, basado en estudios de cohortes, es un buen ejemplo de Farmacovigilancia activa, que deberían imitarse y extenderse.^[5] El éxito del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional depende por completo de la aportación de los centros nacionales de Farmacovigilancia, cuyo capital común de experiencia y competencia ha sido esencial para el continuo de avance del Programa de la OMS y de la Farmacovigilancia en su conjunto. Lo ideal sería que cada país contara con un centro de Farmacovigilancia.

Países miembros	39. Israel (1973)	78. Tailandia (1984)
1. Alemania (1968)	40. Italia (1975)	79. Túnez (1993)
2. Argentina (1994)	41. Japón (1972)	80. Turquía (1987)
3. Armenia (2001)	42. Jordania (2002)	81. U.S.A. (1968)
4. Australia (1968)	43. Korea (1992)	82. Venezuela (1995)
5. Austria (1991)	44. Kazakhsan (2008)	83. Ucrania (2002)
6. Barbados (2008)	45. Kyrgyzstan	84. United Kingdom (1968)
7. Bélgica (1977)	46. Latvia (2002)	85. Uruguay (2001)
8. Brasil (2001)	47. Lithuania	86. Irlanda (1972)
9. Brunei Darussalam	48. Letonia (2002)	87. Vietnam (1999)
10. Bulgaria (1975)	49. Macedonia (2000)	88. Yugoslavia (2000)
11. Canadá (1968)	50. Malasia (1990)	89. Zimbawe (1998)
12. Chile (1996)	51. Malta (2004)	...
13. China (1998)	52. Marruecos (1992)	...
14. Colombia (2004)	53. México (1998)	Países asociados
15. República de Corea (1992)	54. Moldova (2003)	1. Bahrayn
16. Costa Rica (1991)	55. Morocco (1992)	2. Bhutan
17. Croacia (1992)	56. Mozambique (2004)	3. D. Republic of congo
18. Cuba (1994)	57. Nigeria (2004)	4. Eritrea
19. Chipre (2000)	58. Noruega (1971)	5. Ethiopia
20. Czech Republic (1992)	59. Netherlands (1968)	6. Georgia
21. Dinamarca (1968)	60. Nueva Zelanda (1968)	7. Mongolia
22. Egipto (2001)	61. Omán (1995)	8. Panamá
23. España (1984)	62. Países Bajos (1968)	9. Sierra Leona
24. Estonia (1998)	63. Perú (2002)	10. Ughanda
25. Fiji (1999)	64. Polonia (1972)	11. Uzbekistan
26. Filipinas (1995)	65. Portugal (1993)	12. Zambia
27. Finlandia (1974)	66. Reino Unido (1992)	13. Belarus
28. Francia (1986)	67. República Checa (2002)	14. Antillas holandesas
29. Germany (1968)	68. Rumania (1976)	15. Pakistán
30. Ghana (2001)	69. Rusia (1998)	...
31. Grecia (1990)	70. Serbia & Montenegro (2000)	...
32. Guatemala (2002)	71. Singapore (1993)	...
33. Hungría (1990)	72. Slovakia (1993)	...
34. Islandia (1990)	73. Sudáfrica (1992)	...
35. India (1998)	74. Sri Lanka (2000)	...
36. Indonesia (1990)	75. Suecia (1968)	...
37. Irán (1998)	76. Suiza (1991)	...
38. Ireland (1968)	77. Tanzania (1993)	...

Tabla 3 **Países miembros oficiales y asociados así como el año de ingreso al Programa de la OMS**



- Miembros de pleno derecho del Programa OMS
- Miembros asociados del Programa OMS

Figura 6 *Mapa mundial mostrando la situación oficial de los países miembros y asociados, en diciembre de 2009*

1.3.3. Farmacovigilancia en Latinoamérica

Desde mediados de los noventa la Farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas, a la fecha un total 17 países de América Latina participan en el programa del centro de monitorización de Uppsala, mientras Canadá, Estados Unidos, y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas. [23]

La contribución de América Latina a la Farmacovigilancia ha sido documentada recientemente. En la publicación se referenciaron los artículos publicados por investigadores de la región, se hallaron 195 artículos de 13 diferentes países, 51 relacionados con las actividades de los centros de Farmacovigilancia, 89 estudios Farmacoepidemiológicos de reacciones adversas y 55 sobre asuntos teóricos, conceptuales o de capacitación en Farmacovigilancia, la mayoría. Por lo menos tres artículos colombianos fueron hallados.

El estudio concluye que a pesar de los pocos resultados de estos países, el aporte es destacado aunque considera necesario un incremento en la realización de estudios de Farmacovigilancia usando los modelos y herramientas metodológicas sólidas de la Farmacoepidemiología.

Dada la falta de información que permita la caracterización de la Farmacovigilancia en las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) adelantó un estudio en 2006, con la participación de 21 países, cuyos resultados se pondrán pronto a disposición pública.

En los países de América Latina el registro de medicamentos nuevos se hace por referenciación (esto es, aceptando las evaluaciones de seguridad y eficacia realizada por las agencias de los países de referencia) y tal vez ello determine en gran medida el desarrollo tardío de la Farmacovigilancia en la región. La dinámica actual puede también ser reflejo de la creciente conciencia global de la magnitud de los problemas asociados a los medicamentos, en relación con la poderosa dinámica del sector farmacéutico.

Es un asunto de inevitabilidad estadística, un mayor consumo de fármacos aumenta el riesgo de reacciones adversas. Los programas de Farmacovigilancia de América Latina y el Caribe tendrán que ser más propositivos que reactivos frente a las alertas o retiros de medicamentos del mercado, generar mecanismos de cooperación para el desarrollo de capacidades y ampliar las posibilidades de funcionamiento como una red latinoamericana de Farmacovigilancia.

En Latino América la implementación de programas de Farmacovigilancia es relativamente reciente. En Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de los efectos adversos, pero solo fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (**ANMAT**), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre de 1993, por Resolución Ministerial No. 706, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes.

En Venezuela el programa comenzó a implementarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años, en Bolivia y Brasil, por intermedio de la

respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en Costa Rica, con la Dirección de Registros y Controles, en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (**CNF**) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia (**CRFV** y **CIFV**).

En Ecuador, Salvador y Guatemala las normas sobre Farmacovigilancia se están estableciendo. En Guayana, Jamaica y Perú, la Farmacovigilancia se realiza con base en la información pública por la OMS y la FDA. En Uruguay y Venezuela los ministerios de salud están refinando normas y programas para tal efecto.

En México, Nicaragua y República Dominicana se practica la Farmacovigilancia, si bien en los documentos consultados no se especifica su contenido. Existe la obligación de comunicar los efectos adversos a medicamentos en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Guyana, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Venezuela y Colombia. En Colombia, la reforma a la seguridad social consignada en la ley 100 de 1993, implicó un vuelco total en lo relacionado con la atención en salud apoyada en la garantía de la calidad y la seguridad de los medicamentos, lo cual propició en 1996 la creación del Comité Último Nacional de Farmacovigilancia, con la participación inicial de universidades, el ministerio de salud, la secretaria de salud, el instituto de seguros sociales y del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (**INVIMA**); este fue el ente encargado de la promoción e integración de los esfuerzos aislados de diferentes instituciones en Colombia para la estructuración de programas y por medio de el se ha desarrollado en Colombia la red de Farmacovigilancia a partir de la cual las instituciones prestadoras de servicios de salud y otros organismos del sector, deben notificar a las direcciones seccionales de salud los problemas relacionados con medicamentos, y estas a su vez al Instituto INVIMA, que a su vez debe notificar al centro colaborador de la OMS ubicado en Uppsala (Suecia).^[23]

A continuación se muestran algunos ejemplos de sistemas de Farmacovigilancia en Latinoamérica:

Sistema Cubano de Farmacovigilancia

Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red Cubana de Farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en Farmacoepidemiología,

quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportantes primarios, y los envían a la unidad provincial, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, dicho centro realiza la retroalimentación con el centro de Uppsala desde 1994 y orienta las actividades en la materia. Cuba es el país de la región con el mayor número de notificaciones al año (16500/año) y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes establecida por Vigibase. ^[23]

Sistema Brasileño de Farmacovigilancia

Vinculado como el país numero 62 al sistema de monitorización de Uppsala en el año 2001, a la fecha cuenta con nueve centros regionales y más de 29000 reportes, de los cuales el 27.2% son reacciones graves. Desde sus inicios la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (**ANVISA**) ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias, respectivamente. La investigación del programa brasileño ha permitido la realización de ocho investigaciones formales.

Sistema Uruguayo de Farmacovigilancia

Uruguay con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al ministerio de salud impulsar la Farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El centro de Farmacovigilancia es operado por la facultad de medicina de la universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del centro de información de medicamentos, y el ministerio de salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de Farmacovigilancia.

Sistema Peruano de Farmacovigilancia

Desde el año 1987 se realizaron esfuerzos en Perú para la implementación de la Farmacovigilancia, pero es a partir de la creación de la ley general de salud No 26842 del

año 1997 que establece en su artículo 74 que la autoridad de salud a nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adoptan las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población, que la dirección seccional de medicamentos, insumos y drogas del ministerio de salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de Farmacovigilancia. Actualmente la política nacional de salud aprobada en diciembre de 2004, incluye como estrategia en su lineamiento de regulación y calidad de medicamentos, el fortalecimiento del sistema nacional de Farmacovigilancia y la divulgación de las acciones de la autoridad reguladora relacionados a la seguridad de los productos farmacéuticos.

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia (**SPFV**) tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos en el país; su estructura considera a los profesionales del área de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector publico y privado que se relacionan con el uso de medicamentos, en una red de comunicación que permite la consolidación y diseminación de toda la información generada en el marco de este sistema a nivel nacional. Desde febrero del año 2000 Perú es miembro oficial del Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos de la OMS.

En el marco del SPFV se ha priorizado el desarrollo de actividades orientadas a promover la notificación espontánea, la Farmacovigilancia hospitalaria y la Farmacovigilancia intensiva de medicamentos estratégicos, estos últimos medicamentos utilizados por el Ministerio de Salud en intervenciones sanitarias de control y tratamiento de Tuberculosis, Malaria y VIH/SIDA. Teniendo en consideración la responsabilidad como Organismo Regulador, se asume también la comunicación del riesgo y la evaluación de la seguridad de los medicamentos en fase de ensayo. Desde el año 2003 se promueve la participación activa de los hospitales del país en el SPFV a través de la conformación de equipos de Farmacovigilancia locales, implementación del flujograma interno para la notificación de RAM, dotación de hojas amarillas y el desarrollo de actividades de capacitación a través de estudios de casos. A la fecha se han realizado actividades en 10 de las 23 Direcciones Regionales de Salud a nivel nacional y en 12 de los 25 Institutos Especializados del Ministerio de Salud, dos hospitales de las Fuerzas Armadas y uno de la Seguridad Social.

La Farmacovigilancia intensiva tiene como objetivo principal realizar el seguimiento regular de los medicamentos utilizados por el Ministerio de Salud en sus intervenciones sanitarias a fin de asegurar su adecuado perfil de seguridad y una temprana respuesta frente a las RAM identificadas; se desarrolla para medicamentos antimaláricos (Terapia Mefloquina-Artesunato), medicamentos antirretrovirales y medicamentos para la terapia multidroga resistente en tuberculosis. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (**DIGEMID**) emite las “Alertas DIGEMID” comunicados periódicos, en un formato sencillo y de fácil lectura, las cuales abordan tres aspectos específicos: a) seguridad; b) problemas críticos de calidad; c) falsificaciones. [23]

Sistema Español de Farmacovigilancia

Desde la Ley 25/1990 del Medicamento se establece en España un sistema descentralizado de Farmacovigilancia, de acuerdo a la estructura administrativa sanitaria que establece la Constitución de 1978. El Ministerio de Sanidad y Consumo coordinará el Sistema Español de Farmacovigilancia (**SEFV**) integrado por las actividades de las Autoridades Sanitarias de las Comunidades Autónomas. Se establecieron así las bases para el desarrollo armónico de las actividades que ya habían comenzado en 1983, con una iniciativa Catalana. De forma paulatina se ha ido extendiendo la actividad del SEFV mediante la creación de centros en cada una de las Comunidades Autónomas. En 1999 se concluyó el desarrollo del SEFV con la implantación de los Centros de Asturias y de las Islas Baleares. Es el momento en el que la Agencia Española del Medicamento inicia sus actividades, coordinando el SEFV a través de su División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. En conjunto, el SEFV es un sistema descentralizado, próximo al profesional sanitario, actor principal de la Farmacovigilancia, con el que debe interaccionar para obtener información sobre la seguridad de los medicamentos. Para alcanzar este objetivo se integran las actividades de todas las autoridades sanitarias de los centros autónomos en esta materia. Un modelo que se implanta cada vez más; si bien en Francia se inició esta tendencia, últimamente se han incorporado centros regionales en sistemas de Farmacovigilancia tan clásicos como el británico. Así, además de la Agencia Británica de Control de Medicamentos, funcionan cinco centros: uno en Escocia, otro en Gales y los tres restantes en Liverpool, Birmingham y Newcastle Upon Tyne. [24]

1.3.4. La Farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional ^[12]

Velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y por su correcta utilización es competencia de los gobiernos nacionales, que para cumplir adecuadamente esas funciones deben crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas.

La colaboración pluridisciplinar reviste gran importancia, y en este sentido es especialmente necesario crear vínculos entre los diversos departamentos del ministerio de salud y también con otros sectores interesados, por ejemplo la industria farmacéutica, las universidades, las Organizaciones No Gubernamentales (ONG) o los colegios profesionales que intervengan en labores de formación sobre el uso racional de los medicamentos y el control de las farmacoterapias. Elementos esenciales de Farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional:

- Creación de sistemas nacionales de Farmacovigilancia encargados de notificar los episodios de reacción adversa, que comprendan centros de Farmacovigilancia de ámbito nacional y, cuando convenga, regional.
- Elaboración de legislación y/o reglamentación sobre el control de los medicamentos.
- Formulación de una política nacional (que contemple costos y presupuestos, así como mecanismos de financiación).
- Formación continua del personal de salud sobre seguridad y eficacia de las farmacoterapias.
- Suministro de información actualizada a los profesionales y consumidores acerca de las reacciones adversas.
- Seguimiento de la incidencia de la Farmacovigilancia mediante indicadores de funcionamiento y de resultados.

1.3.5. Centros de vigilancia farmacológica ^[25]

Existen cinco clases de centros de Farmacovigilancia, de acuerdo a como lo ha establecido la OMS:

1. *Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica*. Es una institución que se ocupa de la misma en el territorio de uno o más estados miembros. Hasta el presente existen unos 20 centros nacionales, siendo los principales los de Canadá, Estados Unidos, Gran Bretaña, Holanda, República Federal de Alemania y Suecia.
2. *Centros de Referencia*. Son hospitales o grupos de hospitales u otros establecimientos médicos que se ocupan de la vigilancia farmacológica en colaboración con un centro nacional y a los que se pueden someter problemas específicos. Los centros de referencia han de notificar al Centro Nacional la observación de reacciones adversas que se manifiestan en los pacientes.
3. *Centros Especiales*. Son hospitales u otros establecimientos médicos capaces de encargarse de la vigilancia farmacológica en países que carecen de centro nacional; cumplen las funciones del mismo.
4. *Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS*. Establecido en Ginebra. Esta encargado de organizar el sistema internacional de Farmacovigilancia en colaboración con los centros nacionales. El centro de la OMS debe recibir la información de los centros nacionales, debe coordinarla, intercambiar ideas y enviar a su vez información a los citados centros y también a las autoridades sanitarias de los diversos países miembros.
5. *Comisión Nacional de Vigilancia Farmacológica*. Aunque no explícitamente establecida por la OMS, que se refiere a una Comisión Nacional de Reacciones Adversas, la misma tiene por función informar y aconsejar a las autoridades sanitarias respecto a las reacciones adversas a los medicamentos y también asesorar al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.

1.3.6. Justificación de la existencia de los programas de Farmacovigilancia

La justificación fundamental de la necesidad de establecer un programa de Farmacovigilancia, radica en la obligación evidente de velar por la seguridad de la terapéutica farmacológica, además de buscar su mayor eficacia y el hecho real de que determinadas RAM, no pueden detectarse ni en los estudios preclínicos en animales, ni en los ensayos clínicos de Fase II y III. [26]

Es muy importante tomar en cuenta, que durante las fases de investigación clínica (específicamente Fase II y III) sólo un número pequeño y exclusivo de pacientes son expuestos al tratamiento (2000-5000), por lo que no es extraño pensar que aquellas reacciones adversas de incidencia intermedia o baja, las que tienen un largo período de latencia, las que ocurren tras tratamientos crónicos o aquellas que aparecen en grupos específicos de pacientes, no sean detectadas durante el desarrollo de estos estudios previos a la comercialización. Por lo tanto, aunque el registro de un medicamento se produzca tras una amplia experimentación animal y una serie completa de ensayos clínicos en el humano, nada garantiza que el medicamento sea absolutamente seguro en la práctica clínica. El registro de un medicamento, sólo significa que, en el momento de concederse, no se han identificado riesgos inaceptables en su uso. [27]

Un Programa de Farmacovigilancia, puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente. Se ha demostrado que la monitorización de RAM, disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente. Además, mediante la detección y notificación de RAM raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión en futuros pacientes. [28]

Asimismo, los programas de Farmacovigilancia a nivel hospitalario, apoyan al uso racional de los medicamentos (URM), que es una de las estrategias prioritarias de la OMS. A continuación se dan a conocer las etapas iniciales comunes a todos los Programas de Farmacovigilancia.

Antes de iniciar a desarrollar cualquier programa concreto son necesarias dos acciones previas:

- 1) De ser posible, crear un grupo de Farmacovigilancia, que será el encargado de promover y coordinar todo el control de las RAM que se presenten en el hospital, de lo contrario nombrar un responsable que coordine las actividades.
- 2) Realizar una campaña de información dirigida al personal sanitario, sobre la necesidad e importancia de los programas de Farmacovigilancia en los hospitales,

con la finalidad de fomentar, desde un inicio, la colaboración de los médicos y enfermeras del hospital. Es también importante informar a los directivos del hospital, puesto que de ellos depende la obtención de los recursos necesarios para llevar a la práctica los programas concretos.

Las etapas a cubrir hasta llegar a la generalización del programa, son las siguientes:

- a) Crear el formato de notificación de sospechas de RAM del hospital. Este formato puede o no, ser independiente, del editado por la COFEPRIS de la Secretaría de Salud, (Formato SSA-03-021 Informe de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos).
- b) Diseñar un protocolo de programa piloto para iniciar la implantación del programa, contemplando los siguientes aspectos:
 - Elegir los Servicios en los que se desarrollará el programa piloto.
 - Establecer la duración del programa piloto.
 - Definir la metodología de llenado de los formatos de notificación de sospechas de RAM interno del hospital y de la Secretaría de Salud.
 - Establecer un espacio físico de centralización de la recolección de notificaciones de RAM.
 - Definir la metodología de evaluación de las notificaciones de RAM, estableciendo:
 - * Los criterios generales de evaluación.
 - * Elaboración de informes periódicos de retroalimentación, para los profesionales de la salud.
- c) Implantar un programa piloto, para lo que es necesario, llevar a cabo los siguientes pasos:
 - Realizar reuniones con el personal sanitario de los servicios elegidos, para explicar el protocolo de trabajo y lograr su colaboración.
 - Definir los mecanismos para la recolección de datos, sobre las RAM.
 - Poner en marchas el programa piloto a partir de una fecha determinada.

- Realizar reuniones periódicas con los profesionales de la salud de los servicios, para resolver los problemas prácticos que plantee el desarrollo del programa piloto y evaluar conjuntamente los resultados.
- d) Realizar la evaluación final de los resultados del programa piloto, que deberá incluir:
- Un informe resumen sobre las RAM detectadas.
 - Las conclusiones sobre la operatividad real del sistema.
 - Un programa para extender progresivamente el sistema de Farmacovigilancia a todos los servicios del hospital.
 - Un estudio sobre la aplicación de un programa informático para el tratamiento de datos.
- e) Desarrollar el programa de extensión progresiva del programa de notificación voluntaria a todos los servicios del hospital.

1.3.7. Programas de Farmacovigilancia a nivel hospitalario

Con respecto al desarrollo de actividades de Farmacovigilancia Hospitalaria a nivel mundial, se han presentado los siguientes hechos: A nivel hospitalario, existen diversas iniciativas con el fin de detectar RAM. En los años 60's en el Hospital de Boston en Estados Unidos, comienza un programa cuyos objetivos eran principalmente registrar las RAM en pacientes hospitalizados determinando grupos de riesgo, e identificando asociaciones entre el uso de medicamentos antes del ingreso y patología motivo del ingreso. ^[29]

Este programa, se extendió posteriormente, habiendo participado 40 hospitales de diferentes países en los 20 años posteriores a su desarrollo. En los pacientes hospitalizados se realizaba una historia farmacológica de los últimos tres meses y se registraban los datos personales, toxicomanías y hábitos, esquemas terapéuticos recibidos, reacciones adversas y diagnóstico clínico. ^[30] Con esta metodología, se demostró, por ejemplo, la asociación inversa entre uso habitual de ácido acetilsalicílico e infarto de miocardio y asimismo, se refutaron hipótesis como la asociación entre el cáncer de mama y el uso de reserpina.

En 1999, el hipoglucemiante oral troglitazona, fue retirado del mercado debido a su asociación con el desarrollo de daño hepático idiosincrático severo. [30]

La **Farmacovigilancia hospitalaria**, es el conjunto de procedimientos integrados en las funciones propias del hospital, destinados a la detección, registro, notificación y evaluación de las reacciones adversas que se presentan en los pacientes asistidos en el hospital, con el objetivo último de su prevención y tener un mejor cuidado del paciente. [26]

Esta definición pretende incorporar al concepto general de Farmacovigilancia dos ideas fundamentales:

La de integración en las actividades propias del hospital y la delimitación de la población estudiada, que se circunscribe a los pacientes asistidos en un hospital, entendiendo por tales, a los pacientes ingresados, como los que son atendidos en régimen ambulatorio.

Las actividades de Farmacovigilancia en el ámbito hospitalario reúnen ciertas características peculiares, que esencialmente son las siguientes:

- La Farmacovigilancia en el hospital, no puede ser un hecho aislado, sino que ha de ser un aspecto más dentro del control de la terapéutica medicamentosa. No cabe pensar en conseguir un estudio sistemático y eficaz de las reacciones adversas, si no es dentro del marco de un control integral de la utilización de los medicamentos en el hospital, que incluya aspectos, tales como una dispensación racional, el establecimiento de protocolos de tratamiento, la realización de estudios de utilización de medicamentos, etc.
- En el hospital, la Farmacovigilancia está favorecida por la existencia de un equipo de salud coordinado y por las posibilidades de seguimiento completo y continuo de la evolución de los pacientes. Esta es sin duda, una de las ventajas más importantes que debe ofrecer el ámbito hospitalario.
- En contraparte, tiene limitaciones importantes en cuanto al control de las RAM a largo plazo, derivadas del hecho de que una vez dada el alta definitiva, se suele

perder completamente el control del enfermo y por consiguiente, los programas han de ser forzosamente de duración limitada.

- Los sistemas de Farmacovigilancia, deben de adaptarse a las características de cada hospital y a los medios disponibles.
- El desarrollo de un Programa de Farmacovigilancia en un hospital, exige cumplir con requisitos básicos en el plano técnico, ético y de la coordinación interhospitalaria y general.

En el plano técnico, la clave de la eficacia radica en actuar con visión de conjunto, en la doble vertiente de:

- Planificar y desarrollar los sistemas de control de medicamentos, que favorezcan las funciones de Farmacovigilancia.
- La utilización de técnicas informáticas para el tratamiento de datos.
- Brindar a todos los programas de Farmacovigilancia, una orientación objetiva en beneficio de la salud pública.

En el plano ético, la exigencia fundamental en cualquier Programa de Farmacovigilancia, es el manejo confidencial de los datos, en primer lugar porque es un requisito esencial para manejar cualquier información relativa al tratamiento de los enfermos asistidos en el hospital. Asimismo, porque en el caso de RAM, la utilización indebida de la información y la difusión incontrolada de datos parciales y de opiniones subjetivas, sin una base real, pueden tener consecuencias graves.

Es importante destacar, que de acuerdo al Título Segundo (De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos), del reglamento de la Ley General de Salud (LGS) en Materia de Investigación para la Salud (DOF, 1987), los Programas de Farmacovigilancia Hospitalaria, se clasifican como investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo o prospectivo y en el que no se realiza una intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se

consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. [31]

En referencia a las exigencias de coordinación interhospitalaria y general, en el campo de la Farmacovigilancia, es muy importante disponer del mayor número de datos posibles y preferentemente referidos al conjunto de la población o a grupos muy amplios. En función de su ámbito de aplicación, los Programas de Farmacovigilancia empleados en los hospitales pueden dividirse en dos grandes grupos: [26]

- a) *Programas de ámbito total*, que son los que van dirigidos a la totalidad de los enfermos asistidos y de los medicamentos empleados.
- b) *Programas de ámbito limitado*, que son aquellos en que la actuación se dirige a grupos concretos de los pacientes asistidos en el hospital y/o determinados medicamentos.

Es importante, tomar en cuenta, que cuando se inician las actividades de Farmacovigilancia a nivel hospitalario, es utópico encontrar una excelente aceptación del Programa y que éste va a despertar, un interés general e inmediato por colaborar en ellos. Por esta razón, es aconsejable introducir los Programas de forma gradual, actuando por etapas y si es necesario, estableciendo programas piloto, que permitan asegurar la viabilidad de una metodología de trabajo antes de generalizada a todo el hospital. A manera de orientación, se presenta un programa general de actuación para la implantación de las actividades de Farmacovigilancia en cualquier hospital, que puede ser considerado adecuado, en base a lineamientos internacionales en la materia.

1.3.8. Situación de la Farmacovigilancia en México [32]

Atendiendo las recomendaciones, que desde 1963 propuso la OMS (en su 16ª Asamblea), en el año de 1995 se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia (**CNFV**), y dado que notificar las Sospechas de RAM no era una actividad obligatoria (debido a que esta actividad no estaba incluida en la LGS), el Programa de Farmacovigilancia establecido por el CNFV no tuvo mucho éxito. Sin embargo, en 1997, para impulsar la Farmacovigilancia, en base a las Reformas de la LGS, publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 7 de

Mayo de 1997, el Reglamento de Insumos para la Salud y el Programa de Reformas al Sistema Nacional de Salud 1995-2000, el Gobierno de México asumió la responsabilidad de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos que se comercializan y utilizan en el país en pro de la defensa de la salud de los consumidores, con fundamento legal en el artículo 58, fracción V BIS. La Secretaría de Salud de México, es el Órgano Rector del Programa Permanente de Farmacovigilancia; es quien establece las políticas y define los requerimientos en todo el país a través de los Centros Estatales de Farmacovigilancia.

En el mes de julio de 1998, México se integró al Programa Internacional de Farmacovigilancia, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador en Uppsala, Suecia.

Respecto a los Programas de Farmacovigilancia Intensiva (que más adelante se describirá en que consiste) a nivel Hospitalario en México, la información es muy poca y la revisión de la literatura nacional, no indica actividades de Farmacovigilancia en la mayoría de los hospitales del país. Como antecedente de la implantación y desarrollo de un Servicio de Farmacovigilancia Hospitalaria en México, en el año de 1994, se creó en México, una nueva carrera universitaria, que es Licenciado en Farmacia, con la finalidad de impulsar el desarrollo de la Farmacia Comunitaria, Hospitalaria y Clínica en México y apoyar el URM.

Como parte de las actividades de esta Licenciatura, se creó en 1998, en el Hospital del Niño-DIF Hidalgo, en Pachuca, Hidalgo, un Servicio de Farmacia, cuya finalidad es la de enfrentar a los estudiantes de Farmacia, a su práctica profesional. Dentro de estas actividades destacan, la educación al paciente, el pase de visita clínica (seguimiento farmacoterapéutico del paciente), elaboración de fórmulas magistrales y no comerciales, información de medicamentos, entre otras.

En agosto de 2000, se diseñó, implantó y desarrolló un Programa de Farmacovigilancia Intensiva, el cual ha permitido conocer datos de las RAM en pacientes pediátricos mexicanos, con la finalidad de prevenir o minimizar estos efectos. Asimismo, ha permitido establecer en el hospital, políticas del URM empleados. Es importante, establecer estrategias que permitan detectar, registrar y evaluar las sospechas de RAM en hospitales del país, que permitan, tener datos de los medicamentos en pacientes mexicanos, y que

permitan prevenir o minimizar las reacciones adversas que se presenten en los pacientes. En los hospitales mexicanos pueden emplearse todos los métodos generales de Farmacovigilancia, siempre y cuando se adapten eficazmente a las características de las unidades hospitalarias. A partir de 2001, el CNFV forma parte de la *COFEPRIS*, la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos.

El propósito del CNFV es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la Industria químico-farmacéutica. El Centro de Farmacovigilancia le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAM en Uppsala, Suecia (véase la figura 7).

El CNFV está integrado por los Centros Delegacionales de Farmacovigilancia, ubicados en por lo menos una unidad hospitalaria de segundo o tercer nivel de atención, conforma a la decisión de cada delegación del Instituto Mexicano del Seguro Social (*IMSS*). Éstos a su vez están integrados por las Comités de Farmacia y Terapéutica Médica, instalados en cada unidad de los tres niveles de atención integrados por los profesionales que trabajan en éstas unidades médicas. [32]



Figura 7 *Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)*

Actualmente, en México las notificaciones han venido incrementándose año con año, como consecuencia de la promoción y difusión del Programa de Farmacovigilancia: entre 1990 y 1997 el número de RAM reportadas era menos de 100; en 1999 aproximadamente 500; en el 2000 cerca de 2200; en el 2003 cerca de 2729 y para el año 2004 se reportaron 5200 RAM aproximadamente (*Datos obtenidos del Programa de Farmacovigilancia, 2005*).

Dentro de los objetivos principales del Programa de Farmacovigilancia se encuentra el reforzar en la comunidad médica la importancia del reporte de las RAM; la implementación de un programa de vigilancia temprana post-comercialización de RAM para todos los medicamentos que obtengan un registro sanitario a partir de diciembre de 2005; a su vez actualizar el portal de Farmacovigilancia para hacer más ágil la información, así como ampliar el número de Centros y Unidades de Farmacovigilancia para mejorar la notificación de las mismas.

Se pretende a su vez que los laboratorios farmacéuticos informen a la autoridad sanitaria cada 6 meses de los primeros 2 años, después de cada año hasta los 5 años de post-comercialización, para terminar informando cada 3 años.

Marco legal de la Farmacovigilancia en México

Se establece lo siguiente:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- Art. 58 V bis de la LGS.
- Art. 38 del Reglamento de Insumos para la Salud.
- Art. 131 del Reglamento de Insumos para la Salud.
- Reglamento de la COFEPRIS.
- NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

La *NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*, es publicada el 15 de noviembre de 2004 en el Diario Oficial de la Federación; Entra en vigor desde el 15 de enero de 2005; En el apartado de **anexos** se muestra dicha norma oficial mexicana que muestra *el campo de aplicación, disposiciones generales, las unidades para la*

investigación clínica, incluyendo terceros autorizados para estudios de Bioequivalencia, los titulares de los registros de medicamentos, disposiciones para estudios clínicos, etc., También se presenta en este trabajo una guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR).

Asimismo, existe una serie de problemas como son: la poca difusión de la norma, el desconocimiento de la forma de notificación, falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor del médico a las repercusiones legales, entre otras. ^[32]

1.3.9. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo, es por eso que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, es cada vez más importante. ^[33]

El origen de la preocupación por las consecuencias sociales del uso de los medicamentos, es sin duda tan antiguo como los propios medicamentos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias sociales, supone el recurso a un método del que se dispone desde hace poco tiempo en el país, que corresponde a la Farmacoepidemiología.

Una de las preocupaciones mayores de los profesionales de la salud, debe estar enfocada a la prevención y mantenimiento de la salud, por lo que deben ser estudiadas todas las posibles RAM antes de ser lanzados al mercado, y aunque esto se lleva a cabo se requiere de mayor atención y participación en la vigilancia de los medicamentos, pues a pesar de que un medicamento esta en el mercado sigue provocando reacciones adversas y aunque unas son mínimas son de gran importancia para la salud humana, porque también existen reacciones adversas más severas, como más adelante se podrá comprobar con las RAM de diversos medicamentos en la población pediátrica, por lo que a continuación se estudiará la importancia que tiene una RAM y en que consisten.

Definición de Reacción Adversa a Medicamentos ^[34]

En 1969, la OMS emitió la primera definición de reacción adversa (**RAM**), misma que modificó en 1972, que hasta la fecha se mantiene vigente y que por su importancia constituye uno de los términos armonizados y adoptados por la mayoría de los centros nacionales.

Como armonizado debe entenderse que existe acuerdo internacional en la aplicación y en la interpretación de la definición que a la letra dice que reacción adversa a los medicamentos es: *“toda respuesta al fármaco o medicamento, que es nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de cualquier función biológica”*.

Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.

En Estados Unidos de Norteamérica, la FDA decidió incorporar el término de eventos adversos (**EAM**), que genera confusión entre los profesionales de la salud, ya que no es sinónimo de reacciones adversas, motivo por el cual ha sido necesario armonizar su definición: “cualquier incidente médico indeseable que se presenta durante el tratamiento médico con un producto farmacéutico pero que no necesariamente muestra una relación causal con el tratamiento”. Lo que implica que las reacciones adversas constituyen solamente uno de los posibles eventos adversos. La definición de este concepto, a diferencia de la de RAM, sí incluiría aquellos efectos adversos derivados de errores de administración.

El Ministerio de Salud y Desarrollo Social sustenta una definición de EAM más amplia, considerándolo como cualquier experiencia adversa que ocurre después de administrar un medicamento, aunque no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento. Por otra parte, al utilizar un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se está expuesto al riesgo de que este provoque una reacción no deseada en el usuario.

Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente. Asimismo, durante los últimos años los medios de comunicación, prensa escrita, televisión, Internet, han fomentado la “medicalización”, induciendo la utilización de medicamentos para “síntomas menores”, o simplemente para “ganar salud”. Toda esta problemática produce o incrementa las reacciones adversas, las que pueden producir muertes, discapacidad o prolongar una hospitalización, siendo el mayor porcentaje de las mismas prevenibles y evitables.

Los factores como nutrición y hábitos de comida en la comunidad pueden tener consecuencias en la efectividad terapéutica y seguridad de los medicamentos. Sin una buena guía y entrenamiento en Farmacovigilancia a los profesionales de la salud en varios países, los pacientes pueden estar ante un incremento del riesgo de errores de medicación y/o reacciones adversas prevenibles.

Características de las Reacciones Adversas a Medicamentos

Las RAM consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto, no buscada con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, implicando una pauta posológica correcta.

Una reacción adversa es un daño, el efecto ocurre a dosis terapéuticas, es controlado por la disminución de dosis, o el retiro del fármaco y/o previniendo el peligro en una futura administración.

Las características de una reacción adversa que sugiere una causa y efecto relacionado entre la administración del medicamento y la reacción adversa son: ^[34]

- 1) El tiempo de secuencia entre las tomas del fármaco y la ocurrencia de la reacción adversa es razonable.
- 2) La reacción corresponde a la farmacología conocida del fármaco.
- 3) La reacción se suspende al suspender el fármaco.
- 4) La reacción regresa cuando se deja por tiempos el fármaco.

Asimismo las RAM pueden tener su origen en algunos aditivos de los medicamentos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no en sus principios activos. [36]

Clasificación y descripción de las Reacciones Adversas a Medicamentos [37]

Para definir el mecanismo por el cual se producen las RAM, se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del medicamento administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por **Rawlins** y **Thompson** es la más aceptada. Según esta clasificación, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos de acuerdo al mecanismo de producción: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (tipo A) y las que son efectos farmacológicos anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B).

Reacciones adversas tipo A (“acciones del medicamento”): Son aquellas que son debidas a los efectos farmacológicos (aumentados).

Los efectos de tipo A tienden a ser bastante frecuentes, dosis-dependientes (por ejemplo, más frecuentes o intensos con dosis superiores ya sea dosificación en la infancia y en la ancianidad) y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual, es decir, en algunas ocasiones pueden ser la respuesta excesiva del efecto terapéutico, y dependen, en gran medida de la dosis administrada, suelen ser leves, además su incidencia y morbilidad son generalmente altas, pero su mortalidad es baja. Estos efectos pueden normalmente ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización.

Interacciones entre medicamentos, especialmente las interacciones farmacocinéticas, pueden clasificarse como efectos de tipo A, aunque se restrinjan a una sub-población de pacientes (por ejemplo, los usuarios del medicamento que interacciona).

Reacciones adversas tipo B (“reacciones del paciente”): Son de mecanismo desconocido, característicamente suceden en solo una minoría de pacientes, son efectos

aberrantes, no relacionados con las acciones farmacológicas del medicamento, muestran una mínima o ninguna relación con la dosis y aunque su incidencia y morbilidad es generalmente baja, su mortalidad es alta. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de reproducir en experimentación (véase la tabla 4).

Los efectos de tipo B pueden ser tanto inmunológicos, como no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos.

Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (*rashes*), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a un enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida.

Las RAM de tipo B pueden ser de causas desconocidas o idiosincrásicas del enfermo y reacciones adversas por mecanismo inmunológico:

- ✓ Idiosincrásicas: El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen.
- ✓ Inmunoalérgicas o de hipersensibilidad: son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes, como reacción tipo I: inmediata o anafiláctica; reacción tipo II: hipersensibilidad citótica o citotóxica; reacción tipo III o por inmunocomplejos y la reacción tipo IV o celular.

Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un medicamento determinado o a otra sustancia de estructura semejante.

Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico.

Tipos de efectos adversos	TIPO A	TIPO B
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Farmacológicamente predecible	Sí	No
Dosis dependiente	Sí	No
Incidencia y morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar la dosis	Suspender el fármaco

Tabla 4 **Clasificación de las Reacciones Adversas según Rawlins y Thompson** [29]

Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas. [37]

A continuación se detallan específicamente las reacciones adversas por mecanismo inmunológico:

La hipersensibilidad suele requerir de cierto tiempo de sensibilización (“latencia”) a un fármaco, como se desprende de sus cuatro mecanismos básicos:

1. Tipo I (Reacciones alérgicas inmediatas): La hipersensibilidad tipo I es una reacción alérgica provocada por re-exposición a un tipo específico de antígeno referido como un alérgeno.

La exposición puede haber sido por ingestión, inyección o por contacto directo. La diferencia entre una respuesta inmune normal y una hipersensibilidad de tipo I es que las células plasmáticas secretan IgE.

Esta clase de anticuerpos se unen a los receptores para la porción constante (Fc) del anticuerpo sobre la superficie de los mastocitos tisulares y basófilos circulantes. Al cubrirse estas células con IgE son sensibilizados al momento de la aparición inicial del alérgeno. Con subsecuentes exposiciones al mismo alérgeno, hace que las IgE se entrecrucen en la superficie celular de células sensibilizadas, resultando en una desgranulación y secreción de mediadores farmacológicamente activos, tales como la histamina, leucotrieno y prostaglandina (véase la figura 8).

Los principales efectos de estos productos son la vasodilatación y la contracción del músculo liso. Este tipo de reacción puede ser localizada o sistémica. Los síntomas varían de una irritación leve a la muerte súbita por anafilaxia. El requisito previo para que se desencadenen reacciones de tipo I lo constituye la sensibilización. Estas reacciones tienen lugar con una rapidez que va de unos segundos a unos minutos.

2. Tipo II (Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras):

Los anticuerpos producidos por el sistema inmune se unen a antígenos en la superficie misma de las células del paciente. Los antígenos así reconocidos pueden ser de naturaleza intrínseca (son parte innata de la célula del paciente) o extrínseca (absorbidas a la célula durante la exposición a un antígeno extraño). Estas células son reconocidas por

macrófagos o células dendríticas que actúan como células presentadoras de antígeno, lo que causa que las células B respondan produciendo anticuerpos en contra del antígeno. Un ejemplo es la reacción a la penicilina, en el que el fármaco se une a los eritrocitos causando que éstos sean reconocidos como extraños para el cuerpo. Ello hará proliferar las células B junto con la secreción de anticuerpos en contra del medicamento. Los anticuerpos de tipo IgG e IgM se unen a éstos antígenos formando complejos que activan la vía clásica del complemento iniciando una secuencia que terminará con la eliminación de las células que presentan los antígenos extraños, causando lisis y muerte celular.

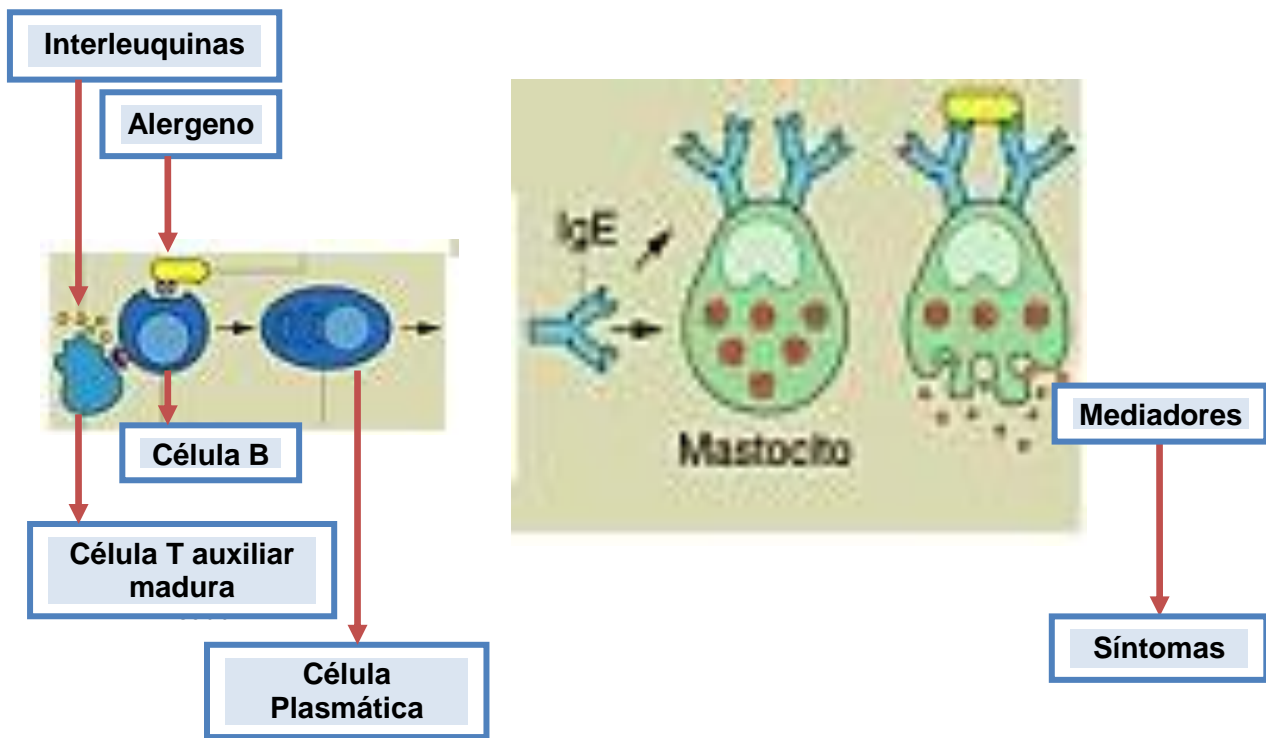


Figura 8 **Reacción tipo I: anafiláctica o inmediata**

Otro tipo de hipersensibilidad de tipo II es la llamada *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos*. En este caso, las células que exhiben los antígenos extraños son marcados con anticuerpos (IgG o IgM), los cuales son luego reconocidos por células asesinas naturales (NK) y macrófagos (reconocidos vía IgG unido a la superficie del receptor), los cuales terminan liquidando a la célula así marcada.

3. Tipo III (Reacciones mediadas por IgG e IgM): Se forman en la sangre complejos inmunes solubles, es decir, agregados de anticuerpos IgG e IgM, que son depositados en

varios tejidos (típicamente la piel, riñón y las articulaciones) donde disparan una respuesta inmune fundamentado en la vía clásica de la activación del complemento.

Existen dos etapas relacionadas al desarrollo de complejos inmunes, primero el complejo se forma cuando los anticuerpos IgG e IgM se unen al antígeno, luego, los complejos se tornan de mayor tamaño los que pueden ser eliminados del cuerpo. Es en la primera etapa de esta formación que no es posible eliminar estos complejos antígeno-anticuerpo del organismo, por lo que son esparcidos y depositados en los tejidos mencionados. La reacción toma varias horas hasta días para desarrollarse.

4. Tipo IV (Alergia mediada por células): Es frecuentemente llamada tardía, pues a la reacción le toma 2 o 3 días para instalarse. A diferencia de los otros tipos, no es mediada por anticuerpos, sino por células inmunes. Los linfocitos T CD8 y CD4⁺ cooperadores reconocen los antígenos en un complejo con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II. Las células presentadoras de antígeno en este caso son los macrófagos que secretan IL-12, la cual estimula la proliferación de más linfocitos T. Los CD4⁺ secretan también IL-2 e interferón gamma, estimulando aún más la liberación de citocinas, de ese modo mediando la respuesta inmune. Las células CD8 destruyen las células diana al entrar en contacto con ellas mientras que los macrófagos activados producen enzimas hidrolíticas y, ante ciertos patógenos intracelulares, se transforman en células gigantes multinucleadas.

La Pseudoalergia (no inmunológica), en este tipo de reacciones simula una reacción alérgica pero no implica un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en anestesia general inducen liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y mastocitos, con manifestaciones clínicas muy semejantes a las de tipo alérgico. El diagnóstico final suele depender de los niveles de Inmunoglobulina E, que aumentan sólo en las reacciones realmente anafilácticas. [37]

La clasificación de *Rawlins y Thompson* no da cabida a algunos efectos nocivos derivados claramente del uso correcto de los fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar cuatro grupos: [37]

Reacciones adversas tipo C (“Crónica”): Relacionada con la acumulación del fármaco. Son reacciones continuas relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, la nefropatía por analgésicos o la discinesia tardía por antipsicóticos. Generalmente son bastante predecibles. Es infrecuente, de baja incidencia, usualmente dosis dependiente.

Reacciones adversas tipo D (“Retrasada”): Ocurre o se manifiesta después de cierto tiempo de la utilización del medicamento, es decir, serían los efectos diferidos, ajenos al tratamiento y que aparecen un tiempo después de la administración del medicamento en los pacientes e incluso sus hijos. Son poco frecuentes, los más importantes son la teratogénesis y la carcinogénesis. De baja incidencia, relativamente raras en la actualidad, porque los ensayos clínicos de los nuevos fármacos incluyen estudios muy completos de mutagénesis y carcinogénesis; no obstante, toda vez que tales estudios se realizan fundamentalmente en animales de experimentación, este tipo de reacción no puede descartarse por completo en los seres humanos, por lo que se suele limitar al máximo el uso de fármacos en el embarazo. Usualmente el tipo de reacción es tiempo-dependiente.

Reacciones adversas tipo E (“Finalización de uso”): Ocurre inmediatamente o poco después de la suspensión del medicamento, el tipo de reacción es suspensión y abstinencia.

Sucedan como reaparición (“Rebote”), usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste “fisiológico” del organismo a la administración del fármaco. Un ejemplo de estas reacciones puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con esteroides.

La retroalimentación negativa aumenta la supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia puede originar un cuadro clínico que puede ser mucho más grave que el original. También se incluyen en estas reacciones ciertos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia farmacológica; como la presentación de “convulsiones de rebote” al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no-epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento prolongado con este anticonvulsivante genera una retroalimentación que disminuye el umbral convulsivo normal del paciente.

Reacciones adversas tipo F ("Falla"): Generalmente causada por o relacionada a interacciones farmacológicas. Es común, de alta incidencia, de dosis dependiente. El tipo de reacción corresponde a una falla no esperada de la farmacoterapia. Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

Algunos autores utilizan las letras A, B, C y D como parte de la clasificación de importancia clínica de las RAM, que no debe ser confundida con la clasificación que ha sido descrita. La figura 9 muestra un algoritmo para clasificar las RAM. [37]

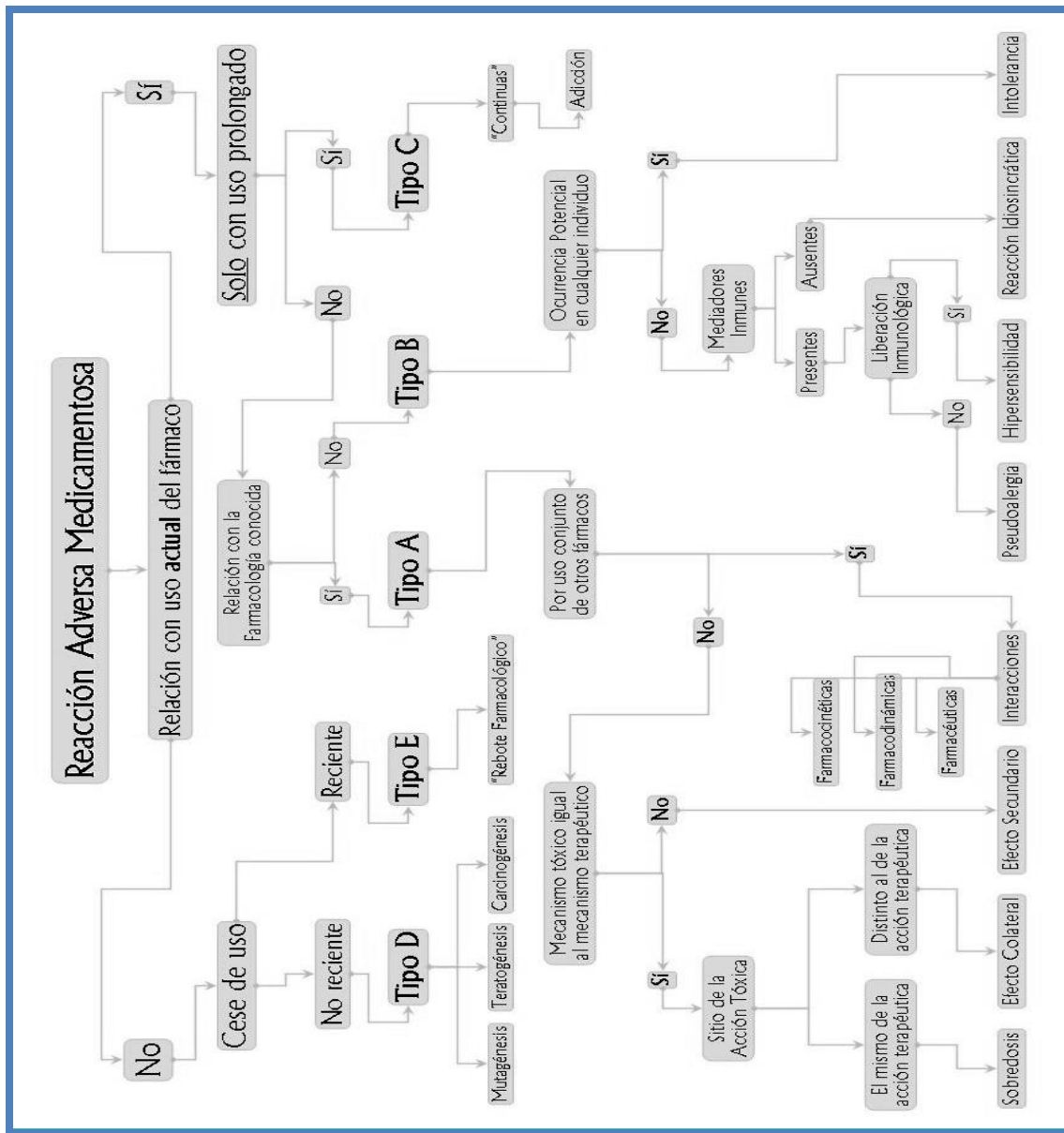


Figura 9 Algoritmo para la clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica

Según la OMS, de acuerdo a la gravedad que presenten, las reacciones adversas se clasifican en cuatro categorías según la información que se disponga en la notificación: [35,36]

- 1. Leves:** Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto ni tratamiento, ni prolonga la hospitalización (nauseas, diarrea). Generalmente son de corta duración, no interfieren sustancialmente la vida en la vida normal del paciente y pueden o no requerir de suspensión del medicamento.
- 2. Moderadas:** Interfieren con las actividades habituales, (pudiendo provocar bajas laborales o escolares) sin amenazar directamente la vida del enfermo (distonia aguda, hepatitis colestásica), requiere cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente suspensión del fármaco causante de la reacción. Puede producir hospitalización.
- 3. Graves:** Constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa; es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido. Pueden requerir hospitalización (tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico).
- 4. Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración e intensidad de la reacción.

Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos según el mecanismo de producción

Sobredosis relativa: El fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones.

Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal. [38]

Efectos colaterales: Forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Ej.: sequedad bucal (xerostomía) en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos.

Efectos secundarios: Surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. Ej.: las tetraciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro de disbacteriosis, que en definitiva sería el efecto secundario. Es importante aclarar que desde el punto de vista clínico, no siempre es fácil distinguir un efecto colateral de uno secundario; en ocasiones, la distinción es simplemente académica. [38]

Idiosincrasia: Respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Esta genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. Ej.: la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja.

Hipersensibilidad: Reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad solo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.

Categorías de causalidad de Reacciones Adversas a Medicamentos

Las categorías de causalidad descritas por The Uppsala Monitoring Centre (UMC) son las siguientes: [2]

- ✓ Definitiva: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- ✓ Probable: Igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición (rechallenge) para asignar esta definición. [2]
- ✓ Posible: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- ✓ Improbable: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- ✓ Condicional/No clasificada: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- ✓ No evaluable/Inclasificable: Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos. [2]

Errores de Medicación

Existe una cierta confusión sobre los términos utilizados para denominar a los distintos efectos negativos producidos por los medicamentos, lo cual dificulta enormemente el conocimiento de la incidencia real de dichos efectos y la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Por ello, conviene aclarar los siguientes términos, aunque es preciso señalar que no hay un consenso al respecto.

Error de medicación (**EM**), *“es cualquier error que se produce en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de los medicamentos”*.

El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (**NCCMERP**) define los errores de medicación como *“cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor”*. [39]

Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización”.

Algunas definiciones anteriores consideraban sólo como EM a las desviaciones o diferencias entre la orden médica y la medicación recibida realmente por el paciente, y se centraban principalmente en los errores de transcripción, dispensación y administración.

Sin embargo, la definición actual incluye los errores de prescripción y seguimiento, puesto que además éstos suponen aproximadamente la mitad de los errores que se detectan y son los responsables de los acontecimientos adversos de mayor gravedad para los pacientes. [40]

Acontecimiento adverso potencial (**PADE**) es un EM grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte (por ejemplo, el paciente no tuvo una

reacción alérgica a un medicamento que recibió, a pesar de que estaba anotado en la historia clínica que sí era alérgico) o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente (por ejemplo, la enfermera se dio cuenta de que estaba prescrito un medicamento al que el paciente era alérgico y contactó con el médico para que lo cambiara).

El análisis de los acontecimientos adversos por medicamentos (**AAM**) potenciales es útil, porque permite identificar tanto los puntos donde falla el sistema y se producen los errores, como los puntos donde funciona y los errores se consiguen interceptar y evitar. ^[40]

El Acontecimiento adverso por medicamentos se define como “cualquier daño, grave o leve, causado por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento” o “cualquier daño resultante del uso clínico de un medicamento”.

La figura 10 muestra un esquema gráfico de la relación entre AAM y EM.

Los AAM pueden clasificarse en dos tipos:

- 1) *AAM prevenibles*. Son aquellos AAM causados por EM. Suponen, por tanto, daño y error.
- 2) *AAM no prevenibles*. Son aquellos AAM que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Los EM son frecuentes. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de ellos son triviales y no causan daños a los pacientes, aunque sean un indicador de una baja calidad de la asistencia sanitaria. No se dispone apenas de estudios que evalúen la proporción relativa de EM y de AAM, pero se acepta que de un 1 a un 5% de los EM son capaces de causar daño, es decir, acontecimientos adversos. En un estudio llevado a cabo en tres unidades médicas con objeto de determinar la incidencia de EM, AAM y AAM potenciales, se detectaron en un total de 10.070 prescripciones médicas: 530 EM, 5 AAM prevenibles y 35 AAM potenciales. Según los autores, ello supondría aproximadamente que de cada 100 EM que se producen, sólo uno daría lugar a un acontecimiento adverso y que, por suerte,

ocurrirían siete veces más casos de AAM potenciales, que habitualmente se interceptan. [40]

Como fundamentos para la prevención de los EM se basan en una serie de principios que son los que han utilizado con gran éxito otros sectores, como la aviación o la industria del automóvil, para reducir errores y riesgos. Para mejorar la seguridad del sistema sanitario, la premisa inicial es reconocer que el error es inherente a la naturaleza humana, es decir, que, independientemente de la capacitación y del cuidado de las personas, los errores pueden ocurrir en cualquier proceso humano, incluyendo el complejo sistema de utilización de los medicamentos. Por ello, lo realista es crear sistemas sanitarios seguros que sean resistentes a los errores humanos. [39]

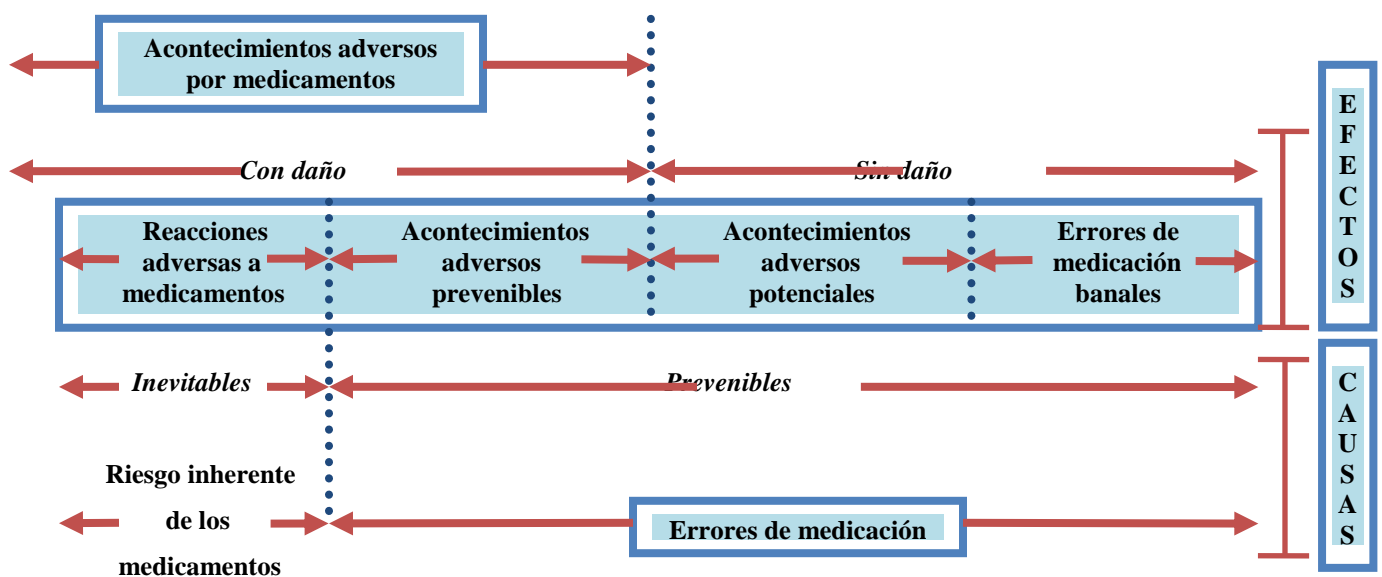


Figura 10 *Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), reacciones adversas a medicamentos (RAM) y errores de medicación (EM)*

Esta aproximación supone también enfocar el análisis de los errores desde la perspectiva de que éstos se producen porque existen fallos en el sistema y no por incompetencia o fallos de los individuos, como ha sido el enfoque tradicional hasta ahora. Además, cuando se analizan los errores desde esta perspectiva, se suele comprobar que en un sistema tan complejo como es el sanitario, los errores resultan casi siempre de la concatenación de múltiples factores o fallos, entre los que se distinguen, por una parte, fallos latentes o defectos presentes en el sistema relacionados con la organización, procedimientos de trabajo, medios técnicos, condiciones laborales, etc., y, por otra, fallos activos o errores de

los profesionales que están en contacto directo con los procesos. En consecuencia, castigar o eliminar al individuo “culpable” del error no va a modificar los defectos latentes del sistema y es probable que el mismo error vuelva a suceder otra vez. En definitiva, desde esta perspectiva, se suele decir que cuando se produce un error no se debe tratar de buscar quién intervino en el mismo, sino que lo que interesa es analizar el error para identificar cómo y por qué se ha producido.

Es necesario también asumir que la mejor forma de mejorar los sistemas y prevenir los errores radica en analizar los propios EM que se producen, con el fin de identificar las causas que los originan. Para ello es preciso crear un ambiente profesional no punitivo que deseche la idea de culpabilidad y favorezca la comunicación de los errores que se producen, el análisis de sus causas y la discusión de las estrategias necesarias para evitarlos. En el contexto sanitario, esto supone un enorme cambio cultural, puesto que, a diferencia de lo que ha ocurrido en otros sectores de riesgo, como la aviación, en el ámbito de la medicina siempre se ha tendido a ocultar los errores por temor al desprestigio profesional y a las posibles sanciones. El “*caso de las enfermeras de Denver*” es buen ejemplo para ilustrar los dos principios anteriores. En Octubre de 1996, un EM ocurrido en un hospital de Denver ocasionó la muerte de un recién nacido debido a la administración por vía intravenosa de una dosis diez veces superior a la prescrita de penicilina-benzatina. Como consecuencia de ello, tres enfermeras fueron llevadas a juicio con cargos de “homicidio por negligencia criminal”.

Michael Cohen y Judy Smetzer, del ISMP (*Institute for Safe Medication Practices*), realizaron un análisis sistematizado del caso y encontraron que a lo largo del proceso de prescripción, dispensación y administración del medicamento, que había conducido a este trágico acontecimiento adverso, se habían producido más de 12 fallos de sistema. Los fallos fueron, entre otros, los siguientes: medicamento innecesario, orden médica ilegible, falta de verificación de la orden médica por el farmacéutico, mal etiquetado de la especialidad farmacéutica e inexperiencia del personal de farmacia y de enfermería en el manejo del medicamento. Su informe llevó al jurado a exculpar a las enfermeras acusadas. Este caso proporciona una clara evidencia de que los EM no se pueden atribuir casi nunca al fallo de una persona, sino que casi siempre se deben a múltiples fallos o agujeros en las barreras del sistema, que cuando se alinean dan lugar al accidente.

Asimismo, pone de manifiesto que castigar a los profesionales implicados no hubiera servido de nada y no hubiera permitido subsanar los problemas para evitar que dicho suceso volviera a ocurrir nuevamente. [39]

Análisis de los errores de medicación

Los EM se deben analizar desde la perspectiva de sistema, con el fin de documentar diversos aspectos de los mismos. Fundamentalmente conviene clasificarlos en función del proceso de la cadena terapéutica donde se originan, de la gravedad de las posibles consecuencias para el paciente y de las características del error (tipos). Asimismo, es fundamental analizarlos para conocer las causas y factores que han contribuido a su aparición. [40]

Proceso de la cadena donde se originan

Es importante registrar los procesos de la cadena terapéutica donde se producen con mayor frecuencia los EM, con el fin de priorizar dónde interesa implantar medidas de prevención. A nivel hospitalario, los procesos en los que se suele observar una frecuencia más alta de EM son la administración, transcripción y dispensación, aunque muchos de estos errores son triviales y no causan daños en los pacientes. Así, en un informe sobre los EM recogidos durante el año 1999 en el programa Med-MARXSM desarrollado por la United States Pharmacopeia (USP), un gran porcentaje de los EM se habían originado en el proceso de administración (40%), al que le siguieron por orden de frecuencia los procesos de transcripción (21%) y de dispensación (17%). Sin embargo, cuando se analizan los EM que causan acontecimientos adversos, se observa que los errores de prescripción son los más frecuentes. En el ADE Prevention Study, ya citado, en el que se analizaron AAM ocurridos en pacientes hospitalizados, se observó que un 2% de los pacientes presentaban AAM prevenibles durante su ingreso hospitalario.

Estos errores se habían producido en un 56% en el proceso de prescripción y en un 34% en el de administración, registrándose un porcentaje reducido de errores que se habían originado en la transcripción (6%) y dispensación (4%). Por último, cuando se registran AAM que se originan en el ámbito ambulatorio, como los que motivan consultas en

Urgencias o el ingreso hospitalario, se determina también un gran porcentaje de EM originados en el proceso de seguimiento.

Gravedad

Un segundo aspecto de los EM que interesa determinar es la gravedad de sus consecuencias sobre los pacientes, dado que también es otro criterio importante a considerar a la hora de establecer prioridades de actuación. El NCCMERP adoptó en 1996 el sistema propuesto por *Hartwig et al* para categorizar los EM según la gravedad del daño producido. Se propusieron nueve categorías de gravedad diferentes, de la A a la I, en función de factores tales como si el error alcanzó al paciente, si le produjo daño y, en caso afirmativo, en qué grado. Estas nueve categorías se agruparon en cuatro niveles o grados principales de gravedad: error potencial o no error, error sin daño, error con daño y error mortal. El NCCMERP recientemente ha publicado una versión actualizada de esta clasificación (véase la tabla 5).^[39]

En ella se modifican algunas definiciones y también lo que pretende es insistir en la conveniencia de asignar el mismo peso a las nueve categorías de gravedad establecidas, ya que en los programas de notificación de EM es igualmente importante la comunicación y el registro de los errores que producen daño como de aquellos que únicamente tienen capacidad de causarlo.

La categoría A, en la que se incluyen las circunstancias o incidentes con capacidad de causar error, define los errores potenciales o no errores. Pertenecen a esta categoría, por ejemplo, los etiquetados y envasados que pueden inducir a error; En la categoría B, el error se produjo pero no alcanzó al paciente, siendo, por lo tanto, un error sin daño. Ejemplos de esta categoría serían el almacenamiento incorrecto de medicamentos o los errores producidos en cualquiera de los procesos de la cadena terapéutica que son detectados antes de que el medicamento sea administrado al paciente; En las categorías C y D, el error alcanzó al paciente pero no le causó daño. Por último, las categorías E, F, G y H representan los errores con daño para el paciente, aumentando el grado de severidad a lo largo de la clasificación, hasta llegar a la categoría I, en la que se incluyen los errores que contribuyen o causan la muerte del paciente.

Esta nueva versión se acompaña de un algoritmo para facilitar esta clasificación de los errores (véase la figura 11). [39]

CATEGORÍA		DEFINICIÓN
Error potencial o no error	Categoría A	Circunstancias o incidentes con capacidad de causar error
Error sin daño ¹	Categoría B	El error se produjo, pero no alcanzó al paciente ²
	Categoría C	El error alcanzó al paciente, pero no le causó daño
	Categoría D	El error alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización ³ y/o intervención para comprobar que no había sufrido daño
Error con daño	Categoría E	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención ⁴
	Categoría F	El error contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización
	Categoría G	El error contribuyó o causó daño permanente al paciente
	Categoría H	El error comprometió la vida del paciente y precisó intervención para mantener su vida ⁵
Error mortal	Categoría I	El error contribuyó o causó la muerte del paciente

- 1 Daño: alteración temporal o permanente de estructuras o funciones físicas, emocionales o psicológicas y/o el dolor resultante de ellas que precise intervención.
- 2 Un "error por omisión" alcanza al paciente.
- 3 Monitorización: observación o registro de datos relevantes fisiológicos o psicológicos.
- 4 Intervención: cualquier cambio realizado en la terapia o tratamiento médico o quirúrgico.
- 5 Intervención necesaria para mantener la vida del paciente: incluye el soporte vital cardiovascular y respiratorio (desfibrilación, intubación, etc.).

Tabla 5 **Categorías de gravedad de los errores de medicación (EM)**

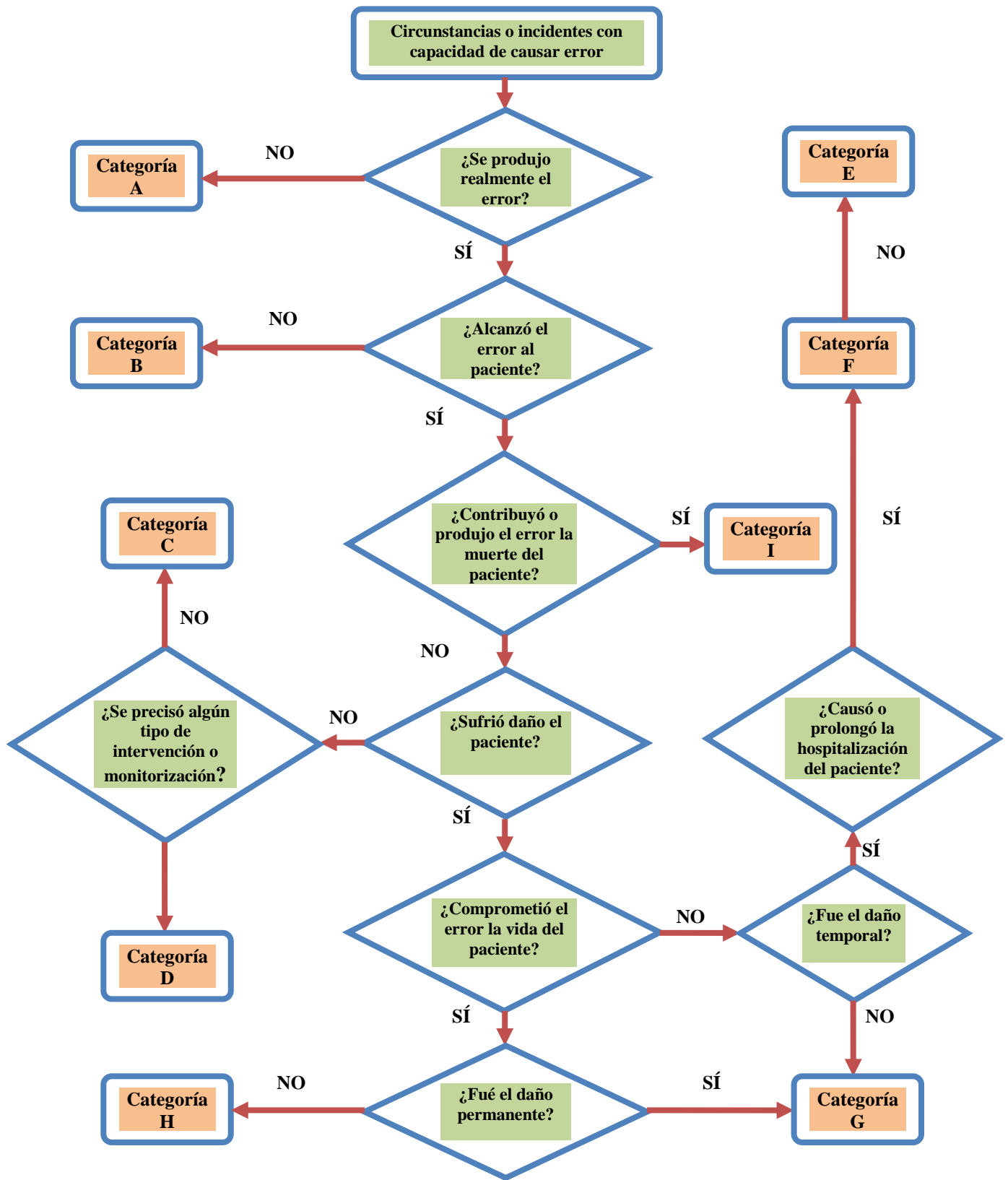


Figura 11 *Algoritmo para la clasificación de los errores de medicación en función de su gravedad*

Factores de riesgo del paciente para desarrollar Reacciones Adversas a Medicamentos ^[38]

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Muchas veces es imposible preverlas.

En otras ocasiones, puede detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad. Entre estos factores se pueden citar:

□ EDAD

Consideraciones en ancianos:

Las RAM son más frecuentes en los ancianos. A esa edad, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

ABSORCIÓN: En los ancianos, la producción de jugo gástrico es más lenta, el número de células absorbentes intestinales es menor y la irrigación intestinal también está disminuida. Por lo tanto, se encuentra disminuida la absorción de medicamentos que requieren transporte activo.

DISTRIBUCIÓN: En los ancianos varía el volumen de distribución. Tienen menor masa protoplasmática activa (masa magra), menos agua total y porcentual (en particular intracelular), aumento relativo de los líquidos extracelulares y la masa magra total (más en la mujer que en el hombre), por lo que sustancias liposolubles pueden quedar almacenadas allí, prolongándose la vida media y la duración de su acción.

Existe una menor cantidad de proteínas plasmáticas, particularmente albúmina, por lo tanto los medicamentos se unen menos a ellas y aumentan la fracción libre.

METABOLISMO: Está disminuido también en los ancianos. La menor irrigación hepática, propia del envejecimiento, afecta sobre todo a las drogas con importante efecto del “primer paso” (propranolol, lidocaína, nitritos, etc.).

La edad disminuye la actividad de las reacciones enzimáticas de la fase I (reducción, oxidación, hidrólisis, hidroxilación, N- alquilación y sulfoxidación).

EXCRECIÓN: También está alterada la función renal. Disminuye la irrigación, filtración, secreción tubular y reabsorción. Ejemplos:

- Los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina.
- Los ancianos son más susceptibles a los analgésicos potentes.
- Los ancianos corren un mayor riesgo de intoxicación digitalica.
- Tienen mayor tendencia a la hipotasemia cuando se les trata con diuréticos.

Consideraciones en recién nacidos:

SISTEMAS ENZIMÁTICOS: En el recién nacido no han madurado aún los sistemas microsomales hepáticos, sobre todo son deficitarios los sistemas de oxidación, desaminación y sulfonación.

También es deficiente la glucoronización, por lo que sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y provocar ictericia nuclear.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: Existe mayor permeabilidad de esta barrera lo que permite a las drogas acceder más fácilmente al SNC.

DESARROLLO RENAL: En el recién nacido también está inmaduro el riñón, con la alteración a la excreción de los fármacos. La filtración renal es de solo el 30 % de la del adulto y no existe secreción tubular, función a la que se llega aproximadamente al año de edad. Ejemplo: Incremento de toxicidad con el cloranfenicol en recién nacidos.

□ SEXO

Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de RAM, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Ejemplo: Las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos. ^[38]

□ **PATOLOGÍA ASOCIADA**

La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos. Ejemplo: personas de edad avanzada con osteoporosis, la administración de corticoides, no solo puede empeorar el cuadro por inhibición de la absorción de calcio y de la formación ósea, sino que puede llegar a producir fracturas espontáneas.

□ **POLIMEDICACIÓN O POLIFARMACIA**

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM.

Existen otros factores de riesgo a considerar como las características genéticas, el cumplimiento del régimen de dosificación así como las enfermedades concomitantes. ^[38]

Uso de algoritmos en Farmacovigilancia ^[41,42]

En la mayoría de los países, un fármaco o producto biológico es aprobado para su comercialización, sólo después de que se haya aportado la suficiente evidencia de su seguridad y eficacia, por parte del laboratorio productor.

Sin embargo, y como ya se ha observado en la historia del uso de los medicamentos, las reacciones adversas severas de los medicamentos no han sido detectadas durante las pruebas clínicas realizadas antes de la comercialización del producto.

Estos sucesos son, en parte, consecuencia de las características de las mismas pruebas clínicas, las cuales, fueron estrictamente establecidas e involucran un número reducido de pacientes, son de corta duración y sólo evalúan poblaciones de pacientes restringidas, excluyendo de esta manera a poblaciones como la pediátrica, la geriátrica y a pacientes con patologías concomitantes

Los *estudios de Farmacovigilancia*, se encargan de *recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de*

la salud, como los pacientes acerca de las reacciones adversas de los medicamentos, productos biológicos, herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño de los pacientes.

Dentro de las actividades principales de las reacciones adversas de la Farmacovigilancia están el detectar, notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se emplean en el ámbito hospitalario y extrahospitalario. Por tal razón es importante determinar la **imputabilidad** de las reacciones adversas, es decir la relación de **causalidad** entre éstas y el uso de medicamentos. [41]

Para mejorar la evaluación de la causalidad, se introdujo el método denominado ayuda diagnóstica estandarizada, en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Estos consisten en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder “Sí”, “No”, o “No se sabe”.

Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite obtener un puntaje total, según el cual se clasifica el evento analizado en las categorías de causalidad. Es así que el reporte voluntario de eventos adversos y de reacciones adversas de medicamentos es la columna fundamental en el desarrollo de la Farmacovigilancia. Los eventos adversos como se mencionaron anteriormente, son definidos como problemas clínicos que aparecen durante un tratamiento con medicamentos en donde no necesariamente hay una relación de causalidad entre el suceso y el uso de medicamentos, mientras que en las RAM si se ha establecido la causalidad. El establecimiento de causalidad entre el uso de medicamentos con las reacciones adversas es un proceso complejo. Desde el punto de vista clínico, se deben responder preguntas relacionadas con los antecedentes clínicos, las características del cuadro clínico y evaluar si hubo reexposición al medicamento y reaparición del evento o si es un cuadro recurrente que coincidentalmente se relaciona con la administración de un medicamento.

Por otra parte, desde el punto de vista farmacológico se evalúa la *plausibilidad* investigando las características farmacodinámicas, farmacocinéticas, farmacogenéticas y características conocidas del medicamento. Por último, sin ser menos importante, se

realiza un análisis epidemiológico de la incidencia y prevalencia de eventos adversos similares y las señales generadas en otros ámbitos. ^[41] Muchos de los métodos utilizados para evaluar la causalidad han sido publicados y se basan en datos relacionados con la historia clínica del paciente, combinando criterios como la relación temporal entre los síntomas y el consumo del medicamento y en ocasiones con información obtenida de la literatura científica, en todos los casos se revisa si reapareció el evento cuando se readministra el medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el mismo.

El desarrollo de *algoritmos* para la evaluación de la causalidad fue intenso en los inicios de la disciplina de la Farmacovigilancia.

Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías. Los diferentes algoritmos han sido motivo de evaluación comparativa en algunos casos. ^[43]

El algoritmo de **Kramer**, por ejemplo, es un árbol de 56 preguntas dicotómicas sí/no, y en función de la contestación se pasa de una rama a otra. Las preguntas se puntúan como -1, 0, +1. Consta de 6 ejes cada uno de los cuales evalúa: experiencia previa con el fármaco, alternativas etiológicas, cronología de la reacción, sobredosificación o niveles tóxicos, suspensión (dificultad de valoración, no realizada, mejoría) y readministración. La puntuación final de la encuesta, varía entre +7, -7, considerándose cuatro grados de causalidad: Definitiva: +6, +7, Probable: +4, +5, Posible: +3, +2, +1, 0, Dudosa: puntuación menor de 0. ^[43]

El algoritmo de **Naranjo** es de sólo 10 preguntas. Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. Es de sólo 10 preguntas, que pueden responderse con sí, no o se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asignan puntajes que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma: Improbable: 0 puntos, Posible: 1-4 puntos, Probable: 5-8 puntos, Definitivo: 9 o más puntos, Puntaje máximo: 13 puntos. Se recomienda este tipo de algoritmo de Naranjo debido a su sencillez y el poco tiempo que consume resolverlo (véase la tabla 6). ^[42]

El algoritmo de **Karch y Lasagna** contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.

También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

Karch y Lasagna, elaboraron un método sistemático para evaluar la solidez en la relación causal, entre el fármaco y el efecto. Dicho método permite analizar cada conclusión sobre una RAM de manera reproducible. El algoritmo de Karch y Lasagna establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en cuatro categorías de causalidad: Definitiva, Probable, Posible y Condicional (véase la tabla 7) evaluando lo siguiente: cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable, criterio bibliográfico (efecto conocido o no), evolución tras la retirada del medicamento, efecto de la readministración y la existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica. [42]

El número de algoritmos disponible es alto, algunos orientados a eventos específicos. Por ejemplo, los de **María V/Victorino R** y el de **Stricker BH** para establecer causalidad en casos de toxicidad hepática o para evaluar la teratogenicidad diseñado por de **Loupi E** y **Ponchon AC**. Los algoritmos han sido criticados por ser subjetivos, imprecisos y basados fundamentalmente en el juicio clínico. Algunos autores han encontrado pocas diferencias entre los algoritmos pero destacan que métodos como el de **Begaud et al** es más eficiente que el método de **Jones** y de **Naranjo** para establecer la causalidad de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. [42]

Hoy, no existe un algoritmo para establecer la causalidad que sea el patrón clave y las publicaciones han llamado la atención sobre las diferencias de resultados al aplicarlos;

¿cuál es el mejor algoritmo?, ¿cómo evitar o controlar variables de confusión en los procesos de evaluación de causalidad?

Son preguntas difíciles de responder dado que siempre existirán variables de confusión como la presencia de otros medicamentos en el momento del evento adverso, la o las patologías de base, el desconocimiento del evento y la duda del prescriptor sobre una eventual relación de causalidad.

Evaluar la causalidad de cada reporte o evento es importante, pero es tal vez más importante la generación de *señales* pues el reporte de eventos adversos o sospechas de reacciones adversas, desde diferentes prescriptores, en diferentes ámbitos y regiones acerca mucho más a una sospecha de peso y así establecer una relación de causalidad.

En 1994, según la OMS definió el término **señal** como un *“aviso sobre la existencia de información que sugiere una posible relación causal entre un evento indeseable y la utilización de un medicamento. Dicha información puede ser completamente nueva, o complementaria a información preliminar parcial. Usualmente se necesita más de una sola notificación para detectar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada en la notificación.”*

La ventaja consiste en que bastan de tres a nueve reportes para tener una señal. Al inicio la detección de señales era llevada a cabo por un grupo de expertos, quienes revisaban una gran cantidad de información clasificada y adecuadamente tabulada. ^[42]

En la actualidad se realiza de manera automatizada, sustentada en la teoría bayesiana, procedimiento que ha recibido el nombre de Bayesian Confidence Propagation Neural Network (**BCPNN**), que permite comparar estadísticamente la frecuencia de los reportes que ingresan a la base de datos con los ya existentes. Aquellos reportes que hayan resultado estadísticamente significativos a través de este filtro, se envían a un grupo de expertos de diversos países para su revisión y opinión. Por tanto, el diagnóstico clínico es el elemento fundamental y no puede ser reemplazado por los algoritmos, los cuáles son herramientas para acercarse a demostrar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el uso del medicamento. ^[42]

	SÍ	NO	NO SABE
1. Existen informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0
3. La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico	+1	0	0
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0
5. Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0
6. ¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0
10. ¿La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

PUNTAJE TOTAL:

PROBADA PUNTAJE 9 (mayor o igual a) **PROBABLE** PUNTAJE 5-8
POSIBLE PUNTAJE = 1-4 **DUDOSA** PUNTAJE 0

Tabla 6 *Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab.*

Intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Reacción conocida	-	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
La reacción se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco	-	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO
Se ha suspendido la medicación	-	-	-	-	-	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Ha mejorado al suspender la medicación	-	-	-	-	-	-	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Ha habido reexposición	-	-	-	-	-	-	-	NO	SÍ	SÍ
Reaparición tras la reexposición	-	-	-	SÍ	NO	-	-	-	NO	SÍ
Definitiva										X
Probable				X		X		X		
Posible					X				X	
Condicional		X								
No relacionada	X		X							

Tabla 7 *Elementos valorados en la tabla de decisión de Karch y Lasagna para evaluar la “fuerza” de la relación de causalidad ante individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos*

Plausibilidad del episodio descrito ^[41]

Los eventos notificados pueden ser:

- 1) Conocidos a través de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso. La literatura de referencia incluye la revisión de la última edición de los siguientes libros y bases de datos: Meyler's Side effects of Drugs (MNG Dukes), Textbook of adverse drug reactions (M Davies), Annual Side Effects of Drugs (MNG Dukes), Martindale, The Extra Pharmacopoeia (EF Reynolds), Drug Interactions (PD Hansten), Bases de datos en discos compactos: a) MEDLINE (últimos once años), MICROMEDEX, Drugdex, Poisonsindex.
- 2) El evento puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas, publicadas en revistas médicas. Si no está descrito en las fuentes consultadas, se puede consultar a otros centros de Farmacovigilancia nacionales o internacionales y/o al Centro Internacional de la OMS.
- 3) Puede no ser conocido.
- 4) El evento no es conocido y existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco reacción.

Secuencia cronológica

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Pueden ser: ^[41]

- 1) Administración previa del fármaco y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
- 2) Administración del fármaco previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico; por ejemplo agranulocitosis que aparece después de tres meses de retirada del fármaco.

- 3) No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.
- 4) Según los datos de la notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Efecto de la retirada del fármaco sospechoso

- 1) El efecto indeseable mejora con la retirada del fármaco independientemente del tratamiento instituido y/o hubo una única administración. El período de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el del proceso fisiopatológico.
- 2) La reacción no mejora con la retirada del fármaco, exceptuando de este grupo las reacciones mortales.
- 3) No se ha retirado el fármaco sospechoso y el cuadro presente tampoco mejora.
- 4) No se ha retirado la medicación y el cuadro mejora (se excluye de este grupo la aparición de tolerancia).
- 5) En la notificación no hay información respecto a la retirada del fármaco.
- 6) El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseado es de características irreversible. Aquí es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de fármacos durante el embarazo.
- 7) A pesar de no retirar el fármaco el cuadro mejora debido al desarrollo de tolerancia.
[41]

Efecto de la readministración del fármaco sospechoso

La readministración del medicamento en forma accidental o provocada en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque muchas veces puede no ser ética. La reexposición puede ser: [41]

- 1) Positiva, la reacción aparece nuevamente ante la readministración del fármaco sospechoso.
- 2) Negativa, cuando no reaparece la RAM.
- 3) No hubo reexposición o la notificación no contiene información sobre la readministración del medicamento.
- 4) El efecto indeseable presenta característica irreversible (muerte, malformaciones congénitas o reacciones que dejan secuelas permanentes).

Existencia de una causa alternativa ^[41]

Este sistema permite resumir toda la información necesaria para valorar la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa.

- 1) La explicación alternativa es más importante que la relación causal con el fármaco.
- 2) Hay una posible explicación alternativa, pero es menos importante que la reacción fármaco reacción adversa.
- 3) No hay suficiente información en la tarjeta para poder evaluar la explicación alternativa.
- 4) No se dispone de todos los datos para descartar una explicación alternativa.

1.3.10. Utilidad de la Farmacovigilancia ^[44]

Los medicamentos antes de su comercialización y dentro de los ensayos clínicos, se utilizan en un número muy limitado de pacientes, durante un tiempo corto y de manera muy controlada.

Pero una vez comercializados se utilizan en colectivos mucho más amplios como ancianos, niños, embarazadas y pacientes con otras patologías y otros tratamientos en los que pueden aparecer contraindicaciones y/o reacciones adversas, a veces graves, que no se descubrieron en las fases anteriores a la comercialización por su baja frecuencia o porque estos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

De aquí, la necesidad de que una vez introducido el fármaco en el mercado, se establezca un sistema de vigilancia especial. Entre los sistemas de vigilancia post-comercialización está el **Programa de Notificación Espontánea** de sospechas de reacciones adversas, que utiliza como soporte de notificación la Tarjeta Amarilla (**TA**).

Las ventajas de este Programa son que permite recoger y analizar la información procedente de profesionales sanitarios de distintas áreas geográficas abarcando así a toda la población y a todos los medicamentos comercializados. Estas condiciones van a permitir detectar precozmente problemas sanitarios. Más adelante se describirá acerca del Programa de la Tarjeta Amarilla.

1.3.11. Objetivos de la Farmacovigilancia ^[9]

La Farmacovigilancia tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos, se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Las metas o propósitos específicos que sigue la Farmacovigilancia son los siguientes:

- 1) Lograr la detección lo más oportuna posible de las RAM y prioritariamente de aquellas que revistan mayor gravedad de medicamentos nuevos e interacciones desconocidas hasta ese momento. En este sentido, es necesario, prestar especial atención a los medicamentos recientemente introducidos en terapéutica, para ampliar la información disponible sobre su relación eficacia/seguridad.
- 2) Confirmar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento.
- 3) Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de RAM, tales como, edad y sexo del paciente, polifarmacia, así como determinadas enfermedades como por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc. Actualmente existe un interés creciente hacia el estudio de los factores genéticos, que pueden influir en la aparición de las reacciones adversas.

- 4) Determinar la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos, ya sean antiguos o nuevos, con el objeto de evaluar el significado clínico de las mismas.
- 5) Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- 6) Mejorar el cuidado y seguridad de los pacientes en relación al uso de los medicamentos en las intervenciones médicas y paramédicas.
- 7) Mejorar la salud pública respecto al uso de medicamentos y la seguridad en relación al uso de los medicamentos.
- 8) Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos en un tiempo adecuado.
- 9) Fomentar la seguridad del uso de los medicamentos en forma segura, racional y más efectiva (incluyendo costo efectivo).
- 10) Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de RAM, dirigidas a los profesionales sanitarios, en general. En determinados aspectos, estas actividades han de extenderse también a los pacientes, puesto que su colaboración es útil en la detección de las reacciones adversas, porque el incumplimiento de las pautas terapéuticas prescritas, incluyendo en este aspecto la automedicación, puede influir en la aparición de reacciones adversas.

Un buen servicio de gestión de la seguridad de medicamentos y de la Farmacovigilancia es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados a medicamentos y prevención de reacciones adversas a medicamentos.

Además, es una ayuda a los profesionales sanitarios y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La Farmacovigilancia juega un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia, tanto a nivel individual, regional, nacional e internacional.

1.3.12. Impacto clínico

La OMS define la Farmacovigilancia como *"la ciencia y las actividades relacionadas con la localización, la evaluación, el entendimiento y la prevención de los efectos adversos o de cualquier otro problema originado por el uso de medicamentos."* Los medicamentos modernos han cambiado la manera de tratar las enfermedades. El control de la seguridad de los medicamentos es una parte integral de la práctica clínica.

Para proveer servicios de atención sanitaria de alta calidad es indispensable controlar la seguridad en pro de un uso eficaz de los medicamentos. La Farmacovigilancia ha sido reconocida como una disciplina clínica y sirve como indicador de los estándares de los cuidados sanitarios practicados en un país determinado. ^[45]

La aprobación de los medicamentos se basa en pruebas clínicas controladas y reguladas. Una vez que un medicamento aprobado llega al mercado, abandona el entorno científicamente controlado. En este momento, la mayor parte de los medicamentos se habrá probado, únicamente en cuanto a seguridad y eficacia a corto plazo, en un número limitado de individuos cuidadosamente seleccionados. Por lo tanto, es importante que el uso de tales medicamentos sea controlado regularmente para confirmar su eficacia y seguridad. Los farmacéuticos tienen una importante responsabilidad en este sentido. Esto es particularmente cierto, toda vez que los farmacéuticos, cada vez en mayor medida y como parte de los servicios profesionales que suministran, están involucrados en el manejo de terapias con medicamentos. Constituye una ventaja significativa para el control de los medicamentos que el farmacéutico en ejercicio pueda suministrar los registros de la medicación suministrada a un paciente.

El tema central de la Farmacovigilancia, más que la mera identificación de los riesgos, sería la demostración de la seguridad. Partiendo de un enfoque prospectivo debe comprenderse, en primer lugar, el nivel de seguridad que debe ser demostrado antes de proceder a investigar los posibles problemas.

El punto de referencia será entonces la seguridad comprobada de los medicamentos, más que los riesgos comprobados que éstos representan.

El papel del farmacéutico en ejercicio de la Farmacovigilancia

"El control de la seguridad de los medicamentos es una parte integral de la práctica clínica. El nivel de información suministrado a los profesionales clínicos acerca de los principios de la Farmacovigilancia, y la práctica en tal sentido, tiene un gran impacto en la calidad de los servicios de atención sanitaria. La formación y capacitación de los profesionales de la salud en cuanto a seguridad de los medicamentos, el intercambio de información entre los centros nacionales, la coordinación de dicho intercambio, y la vinculación de experiencias clínicas en materia de seguridad de los medicamentos con las políticas de investigación y salud, sirven para ofrecer un cuidado más eficaz al paciente. Los programas nacionales de Farmacovigilancia están perfectamente posicionados para identificar investigaciones necesarias para un mejor entendimiento y tratamiento de las enfermedades originadas por un medicamento." [45]

La FIP (***International Pharmaceutical Federation***) reconoce que el farmacéutico es una parte esencial después de que un medicamento ha sido aprobado. Asimismo, los farmacéuticos pueden detectar, a tiempo, nuevas RAM y otros problemas relativos al uso de medicamentos, e identificar ciertos subgrupos de pacientes con sensibilidades fuera de la norma. En este contexto, la FIP afirma que los farmacéuticos, en cualquier centro de práctica, son los profesionales sanitarios más importantes en lo que toca a la eficacia de los programas de Farmacovigilancia y recomienda lo siguiente: [45]

Educadores de farmacéuticos

- ✓ Deben asegurarse de que el programa educativo incluya la importancia del farmacéutico en la Farmacovigilancia. El aporte del farmacéutico y de la profesión de farmacia deberá abarcar también las diferentes disciplinas farmacéuticas que aumentan el entendimiento de la naturaleza de la seguridad de los medicamentos.

Farmacéuticos en ejercicio

- ✓ Deben entender su papel crucial en la vigilancia de la seguridad del uso de los medicamentos. El gremio farmacéutico deberá reconocer y promover este papel del

farmacéutico en la detección e informe de posibles RAM y otros problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Los farmacéuticos deben inmiscuirse activamente en la vigilancia de los asuntos relacionados con la seguridad de los medicamentos dentro del contexto de sus prácticas.

- ✓ Una mayor participación del farmacéutico en ejercicio en todos los centros de práctica sería una herramienta importante para incrementar el informe de RAM.
- ✓ El papel del farmacéutico en la Farmacovigilancia varía de un país a otro, no obstante, la responsabilidad profesional es la misma, independientemente de su ámbito de acción.

Asociaciones de farmacéuticos

- ✓ Deben negociar con los gobiernos la ampliación de la autoridad y de la responsabilidad primaria del farmacéutico en la Farmacovigilancia. La negociación debe contemplar los siguientes aspectos:
 - La promoción del papel del farmacéutico entre los consumidores y entre quienes prescriben los medicamentos.
 - La aceptación de las actividades de Farmacovigilancia dentro de los requisitos de la educación continuada y del desarrollo profesional continuado.
 - La provisión de compensaciones y herramientas que respalden esta mayor responsabilidad.

Gobiernos y agencias de control de medicamentos autorizadas por los gobiernos

- ✓ Deben reconocer el papel crucial del farmacéutico en la Farmacovigilancia y asegurar el destino apropiado de los recursos e incentivos necesarios para lograr el máximo beneficio de su participación.

- ✓ Deben crear un método para la elaboración de informes que sea conciso, electrónico y compatible con la práctica de la farmacia.

- ✓ Deben promover una mayor concienciación en materia de RAM, haciendo énfasis en su importancia, reconocimiento, gestión y prevención como formación importante para promover prácticas de prescripción racionales y seguras.

- ✓ Deben asignar a los farmacéuticos la responsabilidad primaria de recopilación de datos de Farmacovigilancia, junto con las herramientas y remuneraciones necesarias.

2. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Desde finales del siglo XIX se inicia la producción de medicamentos en gran escala, pero la verdadera explosión de la industria farmacéutica, tiene lugar a partir de la segunda mitad del pasado siglo. [46]

Actualmente la industria farmacéutica solo es superada por el complejo industrial de producción de armas, es decir es la segunda gran industria o complejo industrial mundial, pero a medida que aumenta el número de medicamentos en el mundo y a pesar de los nuevos y sofisticados métodos para producirlos, continúan apareciendo los efectos dañinos de los mismos. Ese dilema se ha tratado de resolver con la *Farmacoepidemiología*, es decir tiene como objetivo principal *lograr un Uso Racional de Medicamentos (URM)*.

Se descubre un medicamento y su síntesis posterior tiene lugar un largo proceso que se inicia con la Farmacología Experimental la misma utiliza modelos animales; durante la misma se estudiara: [46] La Farmacodinámica (acciones del medicamento sobre el organismo, efectos beneficiosos o adversos de un fármaco); la Farmacocinética que no es mas que los mecanismos que el organismo pone en juego al incorporarse un fármaco al mismo (absorción, distribución, metabolismo y excreción). Además se llevan acabo estudios de Toxicología para determinar la misma a corto y largo plazo. Una vez concluida la etapa anterior se pasa a la Farmacología Humana, la misma consta de las siguientes fases:

- Fase I: Tolerabilidad.
- Fase II: Farmacocinética, Farmacodinámica, búsqueda de dosis.
- Fase III: Ensayo clínico, eficacia.
- **Fase IV:** Farmacoepidemiología, Farmacovigilancia y Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM). La Fase IV tiene lugar una vez que el medicamento ya se ha comercializado y han transcurrido años de su introducción en el mercado, es decir cuando ya en grandes grupos humanos los efectos beneficiosos o no del mismo son evidentes.

Más adelante se dará una descripción más amplia acerca del Uso Racional de Medicamentos.

2.1. Definición de Farmacoepidemiología

La **Epidemiología** del griego “*epidemos*”, “*por encima del pueblo*” estudia esencialmente los determinantes de la salud y de las enfermedades en las poblaciones, por consiguiente se encarga del análisis de la información sobre el estado de la población, su distribución, tendencias, entre otras, utilizando posteriormente estos datos en el diseño y la creación de programas de promoción de salud. Posteriormente analiza las causales de la alteración en el estado normal de la población para llevar a cabo los planes de prevención control y erradicación de dicha causa.

La **Farmacoepidemiología** es un campo del conocimiento relacionado con el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas, utilizando para ello el método epidemiológico, ya que esta actividad es la unión entre la Farmacología clínica (estudia los efectos de los medicamentos en la especie humana) y la Epidemiología por lo tanto se establece como el estudio del uso y de los efectos de los medicamentos en un número elevado de personas y no solo el enfoque de un único paciente.

En la actualidad algunos países ya cuentan con personal (farmacólogos clínicos) que se encargan de la evaluación de los efectos de los medicamentos en la población en general, en subgrupos específicos y en pacientes individuales.

De acuerdo a la OMS, la **Farmacoepidemiología** es definida como “*la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (benéficos y adversos) y uso de los medicamentos en poblaciones humanas*”.^[47]

La *eficacia* se define como la capacidad intrínseca del medicamento de modificar el curso clínico de una enfermedad. La *efectividad* como el ídem pero en la práctica clínica habitual y no en pacientes seleccionados en ensayos clínicos. Aquí como es evidente es donde actúa el Farmacoepidemiólogo. La Farmacoepidemiología como disciplina resulta de la

conjunción de la Farmacología clínica y la Epidemiología clínica como ya se menciona pero también de la informática médica y la bioestadística. [46]

Objetivos de la Farmacoepidemiología [47]

- Examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual.
- Caracterizar las contradicciones e inconsistencias que tanto dificultan la continuidad.
- Hacer un seguimiento de la influencia de la polarización y el conflicto sobre la racionalidad y el curso de la investigación farmacológica.

Principales áreas de acción de la Farmacoepidemiología

- URM.
- Correcta Prescripción.
- Uso de medicamentos: eficaces, seguros, de bajo costo (baratos) y convenientes.
- Farmacodivulgación.
- Farmacovigilancia.

Estas actividades las realiza a nivel de Atención Primaria de Salud o Secundaria a nivel hospitalario. [47]

Acciones del Farmacoepidemiólogo a nivel hospitalario

La Farmacoepidemiología por lo tanto, tiene dos grandes áreas de estudio, que son los Estudios de Farmacovigilancia y los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM). [48]

- Confeccionará y actualizará el cuadro básico de medicamentos del hospital.
- Elaborará, aplicará y centralizará las políticas terapéuticas.
- Atenderá la Farmacovigilancia.
- Organizará la formación permanente de los facultativos en terapéutica en coordinación con la Facultad y la vicedirección docente.

- Organizará y pondrá en marcha un servicio de consultas terapéuticas.
- Realizará EUM y propondrá las acciones educativas o de regulación que se deban adoptar según los resultados que se obtengan.
- Coordinará y seguirá los ensayos clínicos nacionales, que ejecuten las instancias correspondientes.

Estos últimos dos puntos son muy importantes, para ello se definirá en que consiste un ensayo clínico (ver más adelante).

2.2. Uso Racional de Medicamentos (URM) ^[49]

La OMS en la conferencia de expertos sobre el uso racional de los medicamentos (URM) que tuvo lugar en Nairobi en 1985, dentro de sus criterios establece que “para que haya un URM, es necesario que se prescriba el medicamento apropiado, que se disponga de éste oportunamente y a un precio asequible, que se dispense en las condiciones debidas y que se tome en las dosis indicadas y a los intervalos y durante el tiempo prescrito. El medicamento apropiado ha de ser eficaz y de calidad y de seguridad aceptable”.

Los objetivos específicos del URM son:

- 1) Prescribir el medicamento apropiado.
- 2) Paciente concreto.
- 3) Pauta de tratamiento individualizada.
- 4) Costo razonable.

Es así que existen un número de razones por la cual la Farmacoepidemiología surgió hace poco como disciplina.

La Farmacología clínica tradicional centra mucho su atención en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos. Estos estudios por lo general abarcan pocos sujetos (6 a 25), quienes son intensamente estudiados con el propósito de comprender la absorción, la distribución, el metabolismo o excreción de los medicamentos.

Los estudios de estos parámetros determinan la dosis y la frecuencia de administración de nuevos medicamentos en el tratamiento de los pacientes, y son requeridos antes de que dichos medicamentos estén en el mercado. Sin embargo, estos estudios dicen poco acerca de ciertas experiencias de medicamentos después de que están en el mercado. Es en esta fase post-comercialización que las herramientas de la epidemiología entran en juego, en especial al determinar la frecuencia de los efectos adversos. Aunque los nuevos productos farmacéuticos pasan un examen cuidadoso en las pruebas de fase I a fase III, algunos productos son retirados después de que están a la venta. [49]

Existe una lista extensa de estas experiencias en las que se incluyen:

- ✓ Focomelia de la talidomida.
- ✓ Síndrome de Guillain-Barré.
- ✓ Vacuna de la gripe.
- ✓ Cáncer endometrial por el dietilestilbestrol.
- ✓ Alteraciones de las válvulas cardíacas por el uso de la combinación de fenfluramina y fentermina (Fen-Fen).
- ✓ Anafilaxia por zomepirac.
- ✓ Insuficiencia hepática por bromofenac y paro cardíaco por interacciones de medicamentos como mibefradil o terfenadina cuando se administran con medicamentos que inhiben el P-450 CYP 3A4, como betaconazol y eritromicina.

Una razón mayor para los retiros de estos productos es que los estudios de pre-comercialización tratan un número demasiado pequeño de pacientes (casi siempre de 3.000 a 4.000) para detectar los efectos no comunes de los medicamentos. Un efecto adverso que se presenta en sólo una de 25.000 personas sería inadvertido en sólo 4.000 pacientes tratados en la fase de pre-comercialización. Ahora, una vez que los medicamentos están en el mercado, a menudo alcanzan a millones de pacientes y los efectos infrecuentes se pueden manifestar. De ahí que los estudios de pre-comercialización tienen un poder estadístico insuficiente para detectar efectos adversos infrecuentes. Otra manera de interpretar la curva es considerar que un efecto adverso se produce en el 0,4% de los pacientes que reciben un medicamento y el mismo efecto adverso ocurre en el 0,1% de los pacientes que reciben placebo; más de 8.000 pacientes

necesitarían ser incluidos en un estudio para detectar tal efecto, pero el costo de tal estudio sería prohibitivo.

Otra razón importante de que los eventos adversos importantes no son identificados en los estudios pre-comercialización de medicamentos es que algunos sujetos, en esos estudios, tienen la enfermedad que se quiere tratar con el medicamento; por otra parte, otros son sujetos sanos. Esos estudios excluyen los pacientes con ciertas complicaciones, como insuficiencia renal o hepática, diabetes o insuficiencia cardíaca. Pero una vez que los medicamentos están en el mercado, a menudo alcanzan a pacientes con diversas patologías y situaciones complicadas.

En este contexto de la atención de la salud en el mundo real los pacientes tratados están más enfermos y las reacciones adversas a los medicamentos son más comunes. ^[49]

Debido a que los efectos adversos de los medicamentos se observan con más frecuencia después de la comercialización, la FDA de los Estados Unidos creó el programa de notificación farmacológica Med-Watch, que es el programa de Farmacovigilancia de medicamentos utilizado en los Estados Unidos. La OMS utiliza un programa similar.

Estos programas de Farmacovigilancia son medios importantes para las oficinas reguladoras de los medicamentos, para controlar las experiencias de los efectos adversos de los medicamentos en los países. Las discusiones acerca de los aspectos regulatorios de los medicamentos y la relevancia de la Farmacoepidemiología han cobrado especial importancia en época reciente.

Existen dos razones para ello:

- La FDA está bajo una gran presión para realizar el proceso de aprobación de medicamentos. De 1992 a 1998 el tiempo para aprobar los medicamentos se ha reducido en alrededor de un 60%.
- En la actualidad en la FDA hay discusiones para reducir el número de los estudios en fase III.

El efecto total de esto será reducir el tiempo requerido para aprobar las solicitudes de nuevos medicamentos. Si esto se hiciera, aumentaría la necesidad de estudios post-

comercialización (fase IV), en los cuales son necesarios los métodos Farmacoepidemiológicos.

Ahora que la interfase entre la Farmacoepidemiología y la farmacología clínica y la epidemiología clínica está más clara, la pregunta que resta es cómo la informática médica y la bioestadística entra en esta mezcla. Los sistemas de salud, como las organizaciones de atención gerenciada, hospitales, clínicas y centros médicos generan una gran cantidad de datos de pacientes. Cada vez más estos datos son recolectados y almacenados en grandes bases de datos. Los datos encontrados en estas bases provienen con frecuencia de muchas fuentes, incluyendo la farmacia, el laboratorio, la radiología y las salas clínicas de atención a los pacientes.

Para conducir estudios de los resultados de los pacientes que tienen prescritos los medicamentos, se requiere reunir esta cantidad de datos de las diversas fuentes.

De este modo las bases de datos integrados son más amplias y más completas. Recién cuando tales datos están disponibles en el tiempo y conectados usando una identificación única del paciente, es posible una variedad de estudios sobre los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones de pacientes, por ejemplo estudios Farmacoepidemiológicos. El análisis de esta cantidad de datos requiere las herramientas de la bioestadística. Los tipos de procedimientos estadísticos usados en los análisis de datos para los estudios Farmacoepidemiológicos pueden variar desde simples cálculos de acontecimientos hasta modelos matemáticos sofisticados. [49]

Clasificación de problemas relacionados con medicamentos (PRM). Segundo Consenso de Granada [50]

Necesidad:

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

Efectividad:

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad:

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Entendiéndose que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es ineffectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.

2.3. Ensayo clínico

Un estudio o ensayo clínico se define como toda actividad de investigación científica experimental emprendida para definir prospectivamente la eficacia y/o seguridad de agentes, dispositivos, regímenes y/o procedimientos, ya sean profilácticos, diagnósticos y/o terapéuticos, aplicados a seres humanos, así como para poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos. ^[11]

En la actualidad un ensayo clínico farmacológico es toda la evaluación de una sustancia o fármaco, a través de su administración o aplicación en seres humanos, orientada a algunos de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su ADME en el organismo humano.
- b) Establecer la eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad. ^[11]

Estos estudios deben ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas, respetando los principios de la Declaración de Helsinki elaborada durante la Asamblea del Consejo Médico Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y reactualizada periódicamente con el objetivo básico de proteger a los pacientes.

Estos principios reconocidos y exigidos por el Congreso Internacional de Armonización (*ICH*) que permite que estos estudios realizados en Europa sean válidos para el registro de productos en EEUU o Japón.

En general, los pacientes de los estudios clínicos son asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento a al grupo control, eliminando la posibilidad de sesgo. Frecuentemente existe el análisis interno y periódico de datos, que permite decidir anticipadamente si hay reales beneficios o, más importante, efectos adversos del fármaco en estudio. Estos análisis se realizan a través de comités multiprofesionales independientes; constituidos por expertos en el tema, con poder de detener el estudio si la evidencia demuestra diferencias sustanciales entre los tratamientos, en cuyo caso resultaría una falta de ética continuarlo. ^[14]

Otra polémica que ha surgido con los ensayos clínicos, es la participación de mujeres y niños. Generalmente, los niños no están incluidos en los estudios hasta que el fármaco ha sido evaluado por completo en los adultos (a menos que el fármaco sea destinado a enfermedades pediátricas).

Las mujeres de edad fértil fueron excluidas de participar en estudios clínicos en 1977 por la FDA. Esto fue eliminado en 1993 y actualmente la FDA estimula a los patrocinadores a incluir mujeres en sus estudios, pero evitando el embarazo mientras participan. Además ahora se exige la participación de minorías étnicas para semejar la población real. ^[14]

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico (ejemplo) ^[11]

La distribución aleatoria confiere al ECC su superioridad como método, porque asegura el equilibrio entre los grupos de los factores de riesgo conocidos, así como los desconocidos.

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: duración.

De 80 ensayos clínicos que “demostraban” la pretendida eficacia de cinco AINEs registrados en Gran Bretaña, 25 duraron menos de un día; sólo 4 duraron tres meses o más. La mayoría de los ensayos sobre antihipertensivos duran menos de 6 meses. De 22 ensayos clínicos con fluoxetina, sólo uno duró por lo menos 8 semanas.

Potencialidad y limitaciones del ensayo clínico: participantes.

De 214 ECC sobre tratamiento del IAM, en un 60% se excluyó a los >75 años (el 80% de las muertes por IAM ocurren en >75 años). Sólo un 2.1% de los participantes en EC con AINEs fueron >65 años. En 164 EC en oncología, los >65 años fueron 25% (en práctica real son 63%).

2.4. Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) ^[51]

Según la OMS los *Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM)* son los que tienen como objetivo de análisis: “la comercialización, distribución, prescripción, y uso de medicamentos con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”. Aunque esta definición es muy amplia, habitualmente no se incluyen como EUM los trabajos centrados específicamente en los efectos indeseables (Farmacovigilancia) ni los estudios controlados sobre eficacia (ensayos clínicos).

Los EUM son una herramienta básica, que permite conocer las causas relacionadas con algunos problemas generalmente asociados con el uso inadecuado de los medicamentos, que pueden servir para determinar las estrategias para determinar el URM. Aunque éste tipo de estudios puede que tengan escasa influencia sobre la prescripción, en contraste, su intervención en estrategias de información más globales puede ser muy valiosa ya que, desde hace tiempo, el farmacéutico ha asumido, que para mejorar su intervención en la salud del paciente, debe cambiar su papel de sólo dispensador, por uno más atractivo en el seguimiento del tratamiento farmacológico, así como, el de asesor.

Objetivos de los EUM

Aunque el objetivo último de los EUM es conseguir una práctica terapéutica óptima, se pueden definir varios objetivos intermedios:

- Descripción de la utilización de medicamentos.
- Valoración cualitativa de la utilización de medicamentos (“patrón de referencia”), es decir la valoración de los datos obtenidos para identificar posibles problemas.
- Intervención para solucionar los problemas identificados.

La valoración cualitativa trata de identificar problemas que en caso de ser modificados pueden mejorar los beneficios terapéuticos obtenidos o bien disminuir los efectos indeseables producidos o los costes del tratamiento. ^[51] En general puede pretender:

- Detectar la utilización de medicamentos inadecuados en si mismos: valorando la calidad de los medicamentos en función de su composición y de la información disponible sobre eficacia y relación beneficio/riesgo de los distintos principios activos.
- Detectar la utilización insuficiente del tratamiento farmacológico en una determinada enfermedad o indicación.
- Detectar la utilización excesiva del tratamiento farmacológico en una determinada enfermedad o indicación.

- Detectar la utilización excesiva o insuficiente de ciertos medicamentos en comparación con sus alternativas y en función de la relación beneficio/riesgo y beneficio/coste.
- Detectar una utilización inadecuada de los medicamentos elegidos, respecto al esquema terapéutico (dosis, cumplimiento, etc.).

Para efectuar un análisis cualitativo de los EUM se comparan las características de la utilización de medicamentos (UM) observada con un “patrón de referencia” considerado óptimo. Los “indicadores” son los parámetros que miden las diferencias entre la UM observada y “patrón de referencia”.

Los patrones de referencia e indicadores se suelen basar en las evidencias publicadas en la literatura médica y pueden consistir en recomendaciones publicadas o ser de elaboración propia.

Propuesta de clasificación de los EUM

Los EUM los pueden diseñar, organizar y realizar los propios prescriptores, en ocasiones como un “control de calidad interno”, o bien profesional sanitarios sin una relación directa con la prescripción, en ocasiones como un “control de calidad externo”. [51]

- 1) **Estudios de consumo:** describen qué medicamentos se utilizan y en qué cantidades.
- 2) **Estudios prescripción-indicación:** describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- 3) **Estudios indicación-prescripción:** describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- 4) **Estudios sobre el esquema terapéutico:** describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.).

- 5) **Estudios de los factores que condicionan los hábitos de utilización (prescripción, dispensación, automedicación, etc.):** describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos.
- 6) **Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos:** describen beneficios, efectos indeseables o costes reales del tratamiento farmacológico; así mismo pueden describir su relación con las características de la utilización de los medicamentos.
- 7) **Estudios de intervención:** describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos.

Debe señalarse que, con frecuencia, un estudio concreto puede describir varios de los elementos citados. Habitualmente, los estudios de tipo 5), 6) y 7) utilizan también la descripción de elementos de los cuatro primeros grupos.

2.5. Sistema de clasificación de medicamentos ^[51]

Es necesaria una clasificación uniforme de las especialidades farmacéuticas, aplicable en todos los países y estable en el tiempo, para sistematizar y comparar los datos obtenidos en los EUM. Aunque existen distintas clasificaciones de medicamentos, la OMS recomienda aplicar la Clasificación Anatómico-Terapéutica (**ATC**). En este sistema los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales (primer nivel de clasificación), según el sistema u órgano sobre el que actúan. A su vez, estos grupos se subdividen en subgrupos terapéuticos (segundo y tercer nivel). El sistema de clasificación ATC ha sido modificado mediante la adición del subgrupo químico-terapéutico (cuarto nivel) y la entidad química (quinto nivel), lo que permite realizar EUM más detallados.

A continuación se expone como ejemplo la clasificación de la codificación de la *amoxicilina*:

- ✚ **J** Antiinfecciosos vía general (primer nivel).
- ✚ **J01** Antibióticos sistémicos (segundo nivel).
- ✚ **J01C** Penicilinas con efecto incrementado sobre bacilos gran negativos (tercer nivel).
- ✚ **J01CA** Ampicilina y antibióticos similares (cuarto nivel).
- ✚ **J01CA04** Amoxicilina (quinto nivel).

Aunque con este sistema resulta sencillo clasificar la mayor parte de los medicamentos, presenta algunas limitaciones. Así, un medicamento con distintas indicaciones sólo puede estar incluido en un grupo o subgrupo con un único código. Otra limitación relevante es que para los medicamentos que son combinaciones de varios principios activos a dosis fijas la clasificación es, con frecuencia, compleja; puede ser difícil decidir cuál es el principio activo que define los niveles superiores de la clasificación. No existe, sin embargo ningún sistema de clasificación ideal que permita obviar todos estos problemas.

Parámetros de medida cuantitativos

En los estudios de consumo los parámetros de medida pueden ser las cantidades dispensadas, tales como el número de envases, unidades de dosificación (tableta, gotas, etc.), unidades de peso de sustancia activa (mg, g, etc.), número de prescripciones o los costes de los medicamentos. No obstante, con estos parámetros puede ser difícil hacer comparaciones adecuadas porque pueden variar según el medicamento considerado (e incluso para un mismo medicamento a lo largo del tiempo) y porque pueden variar notablemente de un país a otro. Para obviar este problema, la OMS propuso una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos denominada **Dosis Diaria Definida (DDD)**, que es independiente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas del medicamento. La DDD es la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal. Se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis utilizada por los pacientes. En general la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Normalmente las DDD son iguales

para las distintas vías de administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen distintas DDD, una para cada vía. En general, el número DDD consumidas en un área geográfica se expresa por 1.000 habitantes y por día. Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un determinado fármaco (siempre que se trate de tratamientos crónicos).

En la tabla 8 se muestra como se calcula el consumo en DDD. La DDD permite realizar estudios comparativos de consumo en distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona en distintos períodos de tiempo. [51]

Sin embargo, la DDD también presenta algunas limitaciones. Así por ejemplo, su valor como aproximación a la exposición de una población a medicamentos se ve limitada ya que no equivale a la dosis diaria prescrita y, además, no todos los fármacos prescritos o dispensados se consumen. Por otro lado, no refleja las indicaciones por las que se utilizan los medicamentos y, además, un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones.

Otra unidad de medida es la ***Dosis Diaria Prescrita (DDP)*** que es la dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación. Aunque para algunos fármacos (p. ej. los antidiabéticos) no existe gran disparidad en los resultados según se utilice como unidad de medida la DDD o la DDP, para la mayoría de los grupos farmacológicos (p. ej. los analgésicos) pueden existir diferencias importantes.

En comparación con la DDD, la DDP permite una mejor estimación de la proporción de la población tratada; sin embargo, no es uniforme porque puede variar en las distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona geográfica a lo largo del tiempo y por tanto, puede perder utilidad en los estudios comparativos.

Su mayor inconveniente comparado con la DDD es que la información sobre la dosis que se ha prescrito realmente a cada paciente es muy difícil de conseguir y requiere un diseño complejo que además suele tener unos costes elevados.

Análisis de la calidad de la utilización de medicamentos ^[51]

Los análisis cualitativos pueden pretender identificar distintos tipos de problemas (véase el apartado de objetivos) y pueden utilizar los siguientes tipos de aproximación:

- 1) Valorar la calidad de los medicamentos utilizados en función de su composición: según sea la composición y la información disponible sobre eficacia y relación beneficio/riesgo en indicaciones concretas se le da a cada medicamento un índice de calidad. En este campo se dispone de una literatura escasa: los parámetros de medida de la calidad más utilizados son el número de principios activos que contiene el medicamento, la inclusión del medicamento en determinadas listas restringidas (“lista de medicamentos esenciales de la OMS”, formularios nacionales) y el “valor intrínseco” del medicamento.
- 2) Valorar la calidad en el nivel de exposición al tratamiento farmacológico en una determinada indicación o grupo de indicaciones (frecuencia con la que el problema se trata con medicamentos): compara el índice de exposición observado con un patrón de referencia considerado óptimo, identificado a partir de la literatura o de elaboración propia.
- 3) Valorar la calidad de la utilización de distintos fármacos disponibles que son eficaces en una misma indicación o grupo de indicaciones: comparar la frecuencia de utilización de los distintos fármacos con un patrón de referencia considerado óptimo, identificado a partir de la literatura o de elaboración propia. El patrón de referencia suele consistir en la jerarquización del uso (clasificación ordinal u orden preferencial de uso: p. ej. fármaco de primera línea o de elección vs fármacos de segunda línea) de las distintas alternativas en base a determinados criterios como su eficacia, su relación beneficio/riesgo y su relación beneficio/coste. Este análisis puede aplicarse si se identifican las indicaciones por las que se prescribe un determinado fármaco pero también si se identifican los fármacos prescritos en pacientes con una indicación determinada.

CONSUMO EN ATENCIÓN PRIMARIA

$$\text{n}^\circ \text{ de DDD} = \frac{\text{medicamento total consumido durante 1 año (mg)}}{\text{DDD del medicamento (mg)}}$$

$$\text{n}^\circ \text{ DDD por } 1.000 \text{ habitantes/día} = \text{n}^\circ \text{ de DDD} \times \frac{1.000}{\text{t (días)} \times \text{n}^\circ \text{ de habitantes}}$$

Ejemplo: el consumo de diazepam durante un año ha sido de 10.000.000 de envases de 10 comprimidos de 10 mg y de 5.000.000 envases de 20 comprimidos de 5 mg. La población estudiada es de 20 millones. La DDD del diazepam es de 10 mg.

$$\text{n}^\circ \text{ de DDD} = \frac{1 \times 100.000.000 \times 10 \times 10 + 5.000.000 \times 20 \times 5}{10}$$

$$\text{n}^\circ \text{ de DDD} = \frac{1.500.000.000}{10} = 150.000.000 \text{ DDD en un año}$$

$$\text{n}^\circ \text{ DHD} = 150.000.000 \times \frac{1.000}{365 \text{ días} \times 20.000.000 \text{ habitantes}}$$

$$\text{n}^\circ \text{ DHD} = 20.5 \text{ DDD}/1.000 \text{ hab/día}$$

CONSUMO EN HOSPITALES

$$\text{n}^\circ \text{ DDD}/100 \text{ camas-día} = \frac{\text{consumo de un medicamento durante un período de tiempo "y" (mg)}}{\text{DDD (mg)} \times \text{n}^\circ \text{ días del período "y"} \times \text{n}^\circ \text{ de camas} \times \% \text{ medio de ocupación}}$$

Tabla 8 *Cálculo del consumo en Dosis Diaria Definida (DDD)*

Recogida de datos

En los estudios de consumo, la fuente básica que proporciona la información principal del estado suele ser la prescripción. Sin embargo, en otros tipos de EUM la información básica se obtiene a partir de la historia clínica o registros especiales sobre la prescripción de fármacos (por ejemplo, el de medicamentos administrados crónicamente).

En algunos estudios es imprescindible obtener la información básica a partir de una entrevista con el paciente, el médico responsable u otros profesionales sanitarios relacionados con el uso de los medicamentos analizados. Finalmente, en los estudios que evalúan las consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos es necesario, con frecuencia, una valoración clínica directa del paciente. ^[51]

Perspectiva ^[51]

Los recursos que una sociedad puede destinar a sanidad en general, o a los medicamentos en particular, no son ilimitados. Este hecho obliga a valorar el gasto que generan las distintas estrategias sanitarias, incluyendo los medicamentos, como una variable importante.

Durante los últimos años el aumento del gasto en medicamentos ha sido motivo de preocupación. Sin embargo, para valorar este dato hay que situarlo en el contexto más global del gasto sanitario y disponer de una información detallada de las características de la utilización de medicamentos que generan dicho gasto.

A pesar de que la preocupación económica es lógica, la necesidad de los EUM no depende del gasto generado por la utilización de los medicamentos sino más bien del planteamiento de cuáles son las necesidades sanitarias de la población y de qué estrategias farmacológicas se disponen para dar una respuesta.

La pregunta adecuada es si la terapéutica farmacológica (que genera un gasto) es o no óptima y valorar si se puede mejorar la utilización de los medicamentos a partir de las evidencias científicas (y de otro tipo) de las que se dispone.

Para ello es necesario disponer de una información descriptiva suficiente de la realidad y es fundamental hacer una valoración cualitativa para priorizar áreas de intervención en función (o no) del gasto.

Finalmente se deben tener en cuenta otros factores muy importantes que hacen necesario el desarrollo de actividades en el campo de los EUM: la constante comercialización de nuevos fármacos, la también constante aportación de nuevos conocimientos sobre terapéutica a partir de ensayos clínicos y la creciente demanda de una asistencia de calidad (que incluye el tratamiento farmacológico) desde múltiples ámbitos.

2.6. Métodos de Farmacovigilancia

Para el desarrollo de actividades de Farmacovigilancia, existen diversos métodos generales que se pueden llevar a cabo en el hospital, éstos se establecen en base a las características y necesidades de éste, los principales son:

- 1) *Sistema de notificación voluntaria*: se basa en la notificación voluntaria por parte de los profesionales de la salud, de las sospechas de RAM, detectadas en su práctica diaria. Sin embargo, la contribución de los profesionales de la salud, a los sistemas de notificación voluntaria, es muy pequeña, si se tiene en cuenta el número y gravedad de las reacciones adversas que se observan en pacientes hospitalizados. Otra forma de aumentar la utilización del sistema de notificación voluntaria es solicitar verbalmente la complementación de los formatos de notificación de RAM. [28]
- 2) *Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva*: éstos se basan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada, de todos los efectos perjudiciales que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos en grupos bien definidos de la población. Según como sean planificados, éstos pueden dividirse en dos grandes grupos: [26]
 - a) *Sistemas centrados en el medicamento*: en donde se recolecta la información de todos los pacientes, de una población definida a quienes se les administra un

determinado medicamento o grupo de medicamentos, con el objeto de registrar toda reacción adversa ya conocida, presunta o insospechada.

- b) Sistemas centrados en el paciente: se basan en la elección de un grupo de pacientes y el registro de todos los medicamentos que se les administran, así como de cualquier reacción adversa que se produzca.
- 3) *Estudios epidemiológicos*: éstos tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de un medicamento. Dentro de esta clasificación entran los estudios de cohorte, casos y control. Más adelante se da una descripción sobre este tipo de estudios.

A continuación se presenta la siguiente división que comprende los estudios no experimentales y experimentales dentro de los métodos de Farmacovigilancia.

Estudios no experimentales ^[46]

En los estudios no experimentales los pacientes no son asignados a los tratamientos por el investigador. La mayoría de estos estudios enrolan a los pacientes que reciben atención, incluyendo los medicamentos, de instituciones convencionales, como clínicas y hospitales.

Dentro de estos estudios se encuentran los *estudios descriptivos* de utilización de medicamentos y los *estudios analíticos* de cohorte tanto retrospectivos como prospectivos, y los estudios de casos y controles.

✓ **Estudios descriptivos**

Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o un fenómeno epidemiológico en una posición, lugar y tiempo. A pesar de que no llegan a plantear la relación causal, por el solo hecho de establecer la relación entre dos o más variables, la pueden seguir y dar origen a hipótesis epidemiológicas que posteriormente se comprueban con estudios de casos y controles y hasta por estudios prospectivos (cuando ello se justifica).

Aplicados a la Farmacoepidemiología, los estudios descriptivos estudian la relación con la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos inherentes del medicamento, en un tiempo y lugar determinado, y otros factores que pueden contribuir (por ejemplo, EUM). Es así que los estudios no experimentales que por lo general son descriptivos y se llevan a cabo para describir o resumir datos. Por ejemplo, un investigador puede querer conocer los tipos de medicamentos prescritos en una farmacia ambulatoria por la clase de medicamento. Estos datos le ayudarían a determinar qué tipos de medicamentos podrían estudiarse con mayor rigor usando los datos de las prescripciones de este establecimiento.

Es evidente que si hubiera sólo cinco prescripciones para un medicamento en particular, entonces el investigador sólo debe ser capaz de concluir que el medicamento no se usa muy a menudo. Los datos descriptivos son útiles en la *generación de hipótesis* y para determinar si hay un número suficiente de pacientes, prescripciones, acontecimientos, etc. Para conducir un estudio más riguroso. Estos estudios pueden incluir perfiles del uso de medicamentos, Farmacovigilancia, tipos de pacientes o tipos de enfermedades. ^[46]

Los estudios descriptivos se dividen a su vez en:

- **Estudios de corte transversal**

Se llevan a cabo con el propósito de obtener la prevalencia de un resultado en un grupo dado de pacientes, como los que se están tratando con un medicamento en un momento dado. Los estudios de corte transversal a menudo se denominan estudios “instantáneos”.

Dado que en los estudios de corte transversal los datos se recolectan en una sola vez, la relación temporal entre el uso del medicamento y el resultado de interés no se pueden determinar. Éste es un problema si el investigador está tratando de hacer inferencias causa-efecto. ^[46]

- **Estudios de corte longitudinal**

Realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos o retrospectivos.

✓ Estudios analíticos

A menudo se usan estudios analíticos no experimentales ya sean retrospectivos o prospectivos para *probar hipótesis*, es decir, determinar causalidad entre dos variables. Por ejemplo, se pueden encontrar en un estudio descriptivo que los pacientes a los que se les prescribió un tipo de antiinflamatorio no esteroide (AINE) tiene una mayor prevalencia de gastropatía que los que reciben otros AINE. ^[46] Después se puede cuestionar si esto sucede porque este AINE es realmente más gastrotóxico o porque los pacientes más enfermos, que son más propensos a desarrollar gastropatía, son también aquellos a los que con mayor probabilidad se les prescriba este medicamento. Para dificultar la respuesta a esta pregunta se requiere un estudio que da los índices de gastropatía para control de la enfermedad, que aportan datos sobre la probabilidad de gastropatía y el uso de otros medicamentos y alimentos que también pueden aumentar el riesgo de ese trastorno entre estos pacientes. Entre los estudios analíticos se encuentran: cohortes, casos y controles, informes de casos y ecológico.

• Estudios de cohortes

Son de carácter observacional y analítico, permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas provocadas por el medicamento. ^[8] Otros, definen estos estudios como prospectivos y se compara un grupo de pacientes que reciben el fármaco determinado con otro grupo similar que no lo recibe; los cohortes son grupos. Por esa razón son estudios de grupos de pacientes que tienen en común la exposición a algún medicamento de interés. Por ejemplo, se puede tener interés en conocer los beneficios y riesgos de los AINE en la población de pacientes en quienes es probable que se prescriban esos medicamentos. Se definiría cohorte o grupo sobre la base de la exposición de los pacientes a los AINE.

Existen dos tipos de estudios de cohorte: prospectivos y retrospectivos.

• Estudios de cohortes prospectivos

En términos de evidencia científica y control sobre los factores de interés, el estudio de cohorte prospectivo a menudo es el tipo preferido. Como lo indica su nombre, el estudio

prospectivo avanza en el tiempo. De esta manera, el investigador tiene el máximo control sobre la definición y la conducta del estudio. [8]

A pesar de estas ventajas, los estudios de cohorte prospectivos pueden ser muy caros y, al igual que el ensayo clínico al azar, reunir y seguir la cohorte en el tiempo puede costar millones de dólares. Un ejemplo de un estudio de cohorte prospectivo es el Estudio de la Salud de las Enfermeras, que comenzó en 1976. La cohorte abarca 121.700 enfermeras, quienes informaron sobre su estilo de vida e historia médica. Este estudio de cohorte ha demostrado ser valioso para determinar variados aspectos de la salud femenina, en especial en relación con la enfermedad cardiovascular.

- **Estudios de cohortes retrospectivos**

Como su nombre lo indica, el estudio de cohorte retrospectivo evalúa los datos existentes. Éstos por lo general provienen de amplias bases de datos de computación pero también de tarjetas o registros médicos. En estos estudios las cohortes se reúnen de la misma manera que en los estudios de cohorte prospectivos, como sería la exposición a ciertos medicamentos de interés.

La mayor ventaja de los estudios de cohortes retrospectivos son los menores costos. Son mucho menos onerosos que los ensayos clínicos o los estudios prospectivos. Su principal desventaja es que hay muchas formas de sesgos. Conceptualmente, los estudios de cohortes retrospectivos se realizan de la misma manera que los prospectivos.

La cohorte se define por la determinación de la fecha índice cuando se prescribió por primera vez el medicamento de interés. Aunque esa fecha diferirá para cada paciente, actúa como soporte para dos puntos de vista claves: 1) previendo la incidencia de los resultados de interés (p.ej., infarto de miocardio o insuficiencia renal) y 2) ver retrospectivamente los factores basales que se deben controlar en el análisis. Independientemente de que sean prospectivos o retrospectivos, en los estudios de cohorte hay un número de características críticas. La exposición del medicamento debiera verificarse para prevenir la clasificación errónea del integrante de la cohorte. [8]

Un problema común en los estudios Farmacoepidemiológicos es que los pacientes pueden conseguir un medicamento en una farmacia que no está entre las que proveen los datos,

los médicos pueden dar el fármaco como una muestra en su consultorio, o bien el fármaco puede conseguirse como un medicamento de venta libre y como tal estar directamente disponible al paciente. Si un fármaco está disponible de múltiples fuentes, entonces el investigador tendrá que demostrar que todas las fuentes se incluyeron en la cohorte formada para el estudio.

- **Estudios de casos y controles**

Se identifican pacientes con una reacción adversa y se comparan con controles, que son parecidos en otros aspectos, pero que no padecen la reacción adversa. En estos estudios, las asociaciones identificadas entre un fármaco y una RAM, se estudian con detalle, con el fin de determinar si se debe considerar o no una hipótesis de relación causal. Los criterios utilizados para hacer estas valoraciones, son consideraciones sobre la significancia estadística, la magnitud de asociación (razón de ventajas), la consistencia interna, el grado de concordancia con los resultados de otros tipos de estudios y la plausibilidad biológica, en cuanto a los efectos farmacológicos o experimentales de la reacción adversa investigada (relaciones entre dosis e intensidad del efecto). Estos estudios, son de carácter observacional y analítico. ^[8] Desde el punto de vista del método, los estudios de casos y controles son diametralmente opuestos a los de cohorte (véase la figura 12).

Por lo tanto estos estudios se realizan por lo general cuando el resultado de interés es raro. En lugar de comenzar con un grupo de pacientes que usa el mismo medicamento (con una exposición común) a los que se siguen hasta que se presente un acontecimiento específico, como con el estudio de cohorte, en el estudio de casos y controles se identifica primero un grupo de pacientes con un acontecimiento común o enfermedad; éstos son los casos. Por ejemplo, si se quiere conocer si cierto fármaco causa anemia aplásica (un efecto raro), primero se deben identificar los pacientes con esta patología. Los *controles* serían las personas que son representativos de la población de la cual provienen los casos pero no presentan el resultado de interés (anemia aplásica). En este ejemplo, el investigador buscaría pacientes provenientes de la misma unidad de atención o de la misma comunidad que los casos. Algunas veces los controles son equiparados a los casos, sobre la base de ciertos factores de base que predicen o confunden el resultado, como la edad, el sexo o el hábito de fumar. La idea del estudio de casos y controles es comparar la prevalencia de la exposición entre los casos y los controles.

Esto es el aspecto difícil de estos estudios y a menudo es un punto de discusión que da como resultado un amplio debate. Un solo informe de un estudio de casos y controles publicado en una revista puede originar que el espacio de la sección “Cartas al editor”, sea el doble del destinado para el informe original.

La razón principal es que hay muchos medios por los cuales el sesgo puede entrar en el diseño, el comportamiento y la interpretación de estos estudios. Cuando se obtienen los datos directamente de los pacientes relacionados con la exposición, pueden encontrarse diferencias importantes entre los recuerdos del uso de los medicamentos en los casos y en los grupos control. Este sesgo de recuerdo se describe más adelante. En el ensayo clínico los pacientes son aleatorizados a grupos de tratamiento y son monitoreados en forma prospectiva para el resultado de interés, como se describirá más adelante. En el estudio de cohorte los grupos de tratamiento son reunidos sobre la base de sus tratamientos u otras características diferenciales y seguidos hasta la incidencia del resultado. En el estudio de cohorte prospectivo, el resultado de interés aparece después del comienzo del estudio y en el retrospectivo el resultado ya ha ocurrido cuando el estudio comienza. [8]

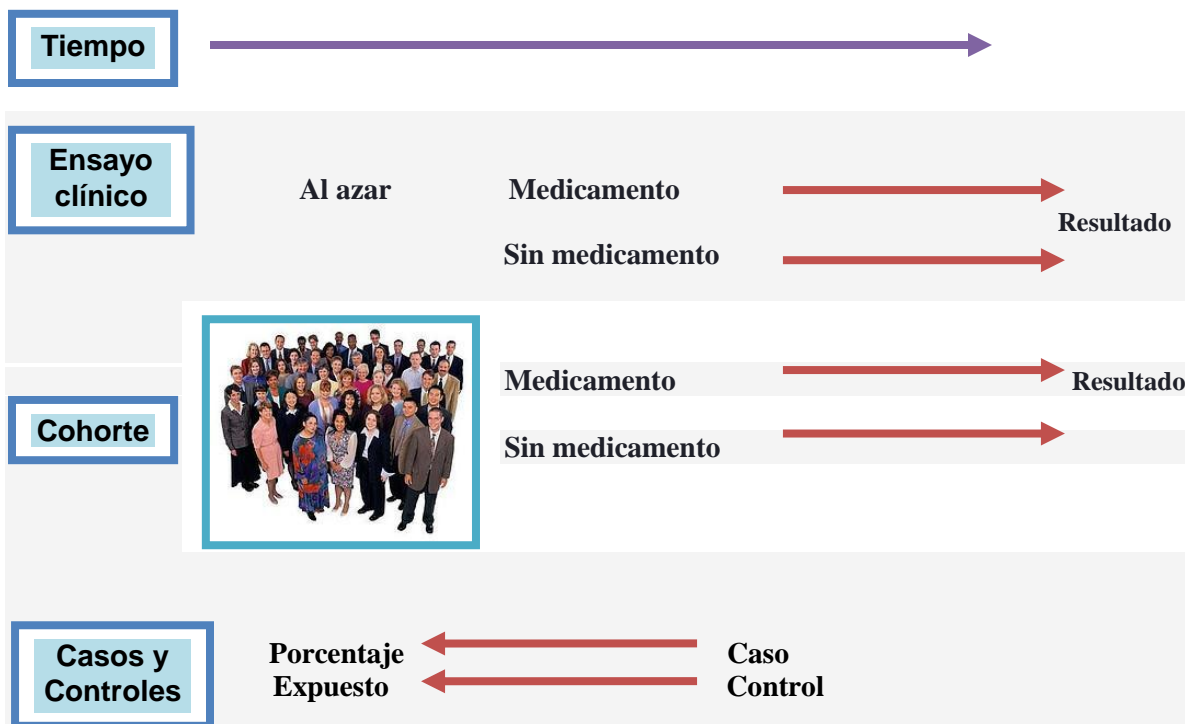


Figura 12 *Estudios de cohortes, casos y controles: orientación de estudios en relación con el tiempo*

En el estudio de casos y controles la prevalencia de los tratamientos pasados se compara en un grupo de pacientes con el resultado de interés (casos) y un grupo control de pacientes que no experimentaron el resultado a la fecha en que fueron recolectados los datos.

- **Informes de casos** ^[46]

El informe de caso es la presentación de la experiencia con un solo paciente. Por lo general se presenta en una forma que apoya una hipótesis o una respuesta a una pregunta de interés. Los informes de casos a menudo son considerados *generadores de hipótesis*, porque brindan evidencia adicional que apoya una hipótesis o conclusión. Por ejemplo, la presentación de medicamentos para un paciente que le fueron administrados hasta el desarrollo de una anemia aplásica, puede sugerir que uno o más de estos medicamentos pudo originar la anemia aplásica. Sin embargo, no se podría concluir que otro paciente que tome uno o más de los mismos medicamentos estaría en igual riesgo, debido a los numerosos factores que también ocasionan anemia aplásica, como las infecciones virales y la exposición a insecticidas, los cuales podrían no ser parte del registro médico del paciente o de su recolección y por esa razón no se informarían. ^[46]

Cuando se presentan las experiencias comunes de más de un paciente se denomina una *serie de casos*. Obviamente, cuanto mayor sea el número de experiencias comunes, más firme será la evidencia que apoye una conclusión. Por ejemplo, si cinco pacientes desarrollaron anemia aplásica después de la exposición a un mismo medicamento, se originarán mayores sospechas que si se tratara de un solo paciente.

Un buen ejemplo del impacto de las series de casos es la serie reciente de 24 informes de pacientes con anomalías en las válvulas cardíacas por el uso simultáneo de fenfluramina y fentermina. Estos datos fueron lo suficientemente convincentes como para retirar la fenfluramina del mercado.

- **Estudio ecológico**

A veces los datos no están disponibles en el nivel del paciente pero hay interés en tener una comprensión preliminar de la relación entre el uso de un medicamento y un resultado.

Esto podría tentar a que un investigador use datos agregados para comparar la cantidad total de medicamento usado y la frecuencia de aparición de un acontecimiento en una comunidad, estado o país. En otras palabras, la unidad de análisis en los estudios ecológicos es una población y no un paciente. Un ejemplo de un enfoque de ese tipo es la comparación del número de prescripciones de inhaladores de agonistas beta adrenérgicos dispensados en un país y el número de muertes por asma. En una relación de esas características se confundiría el aumento del uso de la medicación con el incremento de la severidad de la enfermedad, o sea que los pacientes más enfermos usan más inhaladores de agonistas beta adrenérgicos y están, de todas maneras, más propensos a morir por su enfermedad. [46] Otro problema es que el investigador podría no saber siquiera si a los pacientes que murieron se les prescribió la medicación, un dilema conocido como *falacia ecológica*. De ahí que se puede ver que, aunque los estudios ecológicos son fáciles de realizar, puede haber importantes problemas cuando se usan los datos para hacer inferencias de causa y efecto. La tabla 9 proporciona una lista de los diversos tipos de estudios que se usan en la Farmacoepidemiología.

Estudios experimentales [46]

Tiene por objeto comprobar alguna hipótesis en un grupo de estudio y un grupo control, dividiéndolos en forma aleatoria. Esto se denomina experimento en condiciones controladas. Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masas y se estudian los resultados obtenidos, se habla de un experimento en condiciones no controladas. Para evitar que psicológicamente los enfermos y los controles se vean afectados al saber que unos están siendo tratados y otros no y eso redunde en los resultados, se emplean las técnicas de doble y triple ciego. Estos estudios se aplican generalmente a la vigilancia intensiva de los hospitales.

- **Ensayos clínicos aleatorizados** [52]

Se encuentra frecuentemente bajo el término *randomizado*. Los pacientes incluidos en los *ensayos clínicos al azar* tienen sus tratamientos asignados en forma aleatoria. Es el método experimental más común para probar los efectos de los medicamentos y se considera la mejor evidencia disponible en la investigación clínica.

Es útil entender los beneficios e inconvenientes del ensayo clínico aleatorizado para comprender mejor las ventajas y las desventajas de varios tipos de estudios epidemiológicos. Cuando los pacientes son asignados al tratamiento en forma aleatoria, se pueden controlar muchos sesgos que de otro modo excluirían resultados válidos.

Tipo de estudio	Descripción	Número de pacientes (por grupo de tratamiento)	Ejemplo
<i>Estudios experimentales</i>			
Ensayos clínicos aleatorizados	Estudiar pacientes con una enfermedad específica	50 a 5.000	Eficacia de la alteplasa y la reteplasa para prevenir la muerte después de un infarto de miocardio
Ensayos de campo	Estudiar sujetos para prevenir la enfermedad	>5.000	Vacunación para prevenir la polio
Ensayos de intervención de la comunidad	Estudiar comunidades para prevenir la enfermedad	>5.000	Fluoración del agua para prevenir caries dentales
<i>Estudios no experimentales</i>			
Estudio de cohorte prospectivo	Observar grupos de pacientes tratados con el mismo medicamento	>5.000	Estudio sobre la cohorte de la salud de las enfermeras
Estudio de cohorte retrospectivo	Extraer datos de un repositor existente, para observar los resultados	>5.000	Riesgo de insuficiencia renal de los AINE
Caso-control	Determinar la asociación entre un medicamento y un episodio raro	20 a 1.000	Riesgo de la enfermedad de Alzheimer y uso de vitaminas

Transversal cruzado	Determinar la prevalencia del uso del medicamento en una población de pacientes en un momento dado	50 a 1 millón	Perfil de los antagonistas de los canales de calcio en una organización de atención gerenciada
Ecológico	Determinar la asociación entre el uso del medicamento y un acontecimiento en una población o grupo	5 a 100 grupos	Muerte por asma y cantidades de inhaladores de dosificación controlada dispensados
Series de casos	Revelar las experiencias comunes de un número de pacientes siguiendo la exposición al medicamento	3 a 30	Enfermedad cardíaca valvular asociada con fenfluramina fentermina (Fen-Fen)
Informes de casos	Revelar la experiencia de un solo paciente siguiendo la exposición al medicamento	1	Necrólisis epidérmica tóxica de la fenitoína

Tabla 9 **Tipo, características y ejemplos de estudios Farmacoepidemiológicos**

Lo ideal es que ni el paciente ni el médico sean capaces de distinguir entre los medicamentos que están en ensayo, porque éste es a doble ciego. Las personas en tratamiento que realizan determinaciones o mediciones de interés también estarían incluidas en el doble ciego (como se explica más adelante).

Típicamente, los ensayos clínicos aleatorizados se llevan a cabo cuando se compara la eficacia de dos medicamentos o de un medicamento con un placebo. Es menos frecuente su realización para determinar si los medicamentos difieren en su propensión a causar reacciones adversas. ¿Por qué no usar los ensayos clínicos aleatorizados para todos los estudios de medicamentos?

Existen cuatro razones principales:

- 1) Los ensayos clínicos al azar a menudo son prohibitivamente caros (cuestan millones de dólares). A menos que el producto sea de extrema importancia, los

subsidios federales no están disponibles para realizar el estudio; si es un medicamento nuevo, la compañía que fabrica el medicamento nuevo debe tener claro que después de hacer el estudio podrá recuperar su inversión.

- 2) Los ensayos clínicos al azar a menudo no son éticos para estudios de efectos adversos de medicamentos ¿Cuántos pacientes se incluyen en un estudio con el único propósito de determinar la incidencia de la perforación gastrointestinal (GI) de una nuevo medicamento?
- 3) Es necesario un gran número de pacientes para llevar a cabo los estudios de sucesos raros. Aun después de que se resolvieron los problemas morales y éticos de un estudio, si se trata de un acontecimiento raro, el número de pacientes necesarios para determinar la verdadera incidencia del efecto o para encarar un tema específico del estudio sería enorme.
- 4) Los ensayos clínicos al azar requieren mucho tiempo. Si una pregunta se debe responder en un tiempo limitado, como sería el caso de una acción reglamentaria, queda claro que un ensayo clínico al azar de una duración de 3 años no podría proporcionar una respuesta oportuna a esa pregunta.

Sobre todo por estas razones los métodos Farmacoepidemiológicos han sido el método preferido de investigación, en especial para determinar los efectos adversos de los medicamentos. Existen varias alternativas metodológicas de aleatorización, que deben ser consideradas en la fase de planificación del estudio, y cuya idoneidad depende de las características del ensayo a efectuar. [52]

El enmascaramiento de todos los involucrados en el estudio es una medida fundamental para lograr neutralizar la subjetividad, fuente permanente de sesgos y prejuicios.

Existen varias formas de formas de enmascaramiento:

- *Ensayo no enmascarado*: El paciente y/o el investigador desconocen el tratamiento administrado.
- *Ensayo ciego simple*: Solo el paciente o sólo el investigador conoce el tratamiento administrado.

- *Ensayo doble ciego*: Ni el paciente ni el investigador conocen el tratamiento administrado.
- *Ensayo triple ciego*: Además del paciente y del investigador, el analista de datos o el comité de seguimiento tampoco conoce el tratamiento administrado. También conocido como RCT (*Randomized Controlled Trial*) se considera el tipo de ensayo que aporta mayor evidencia científica.
- *Ensayo ciego por terceros o cuádruple ciego*: Cuando las características de la intervención hacen muy dificultoso o imposible que el investigador no conozca el estudio realizado, la recogida de datos se realiza por una tercera persona ajena a la intervención. [52]

Predeterminación muestral adecuada

A la hora de realizar un estudio se debe definir claramente a qué población va dirigido (población de estudio). Así, sería inútil realizar un estudio sobre los anticonceptivos orales entre mujeres mayores de 70 años. La población estudio representa las características de esa población general, pero habitualmente no se puede incluir a toda esa población en el estudio, por lo que se ha de seleccionar una muestra más pequeña de ella. Los criterios que se seguirán para obtener una muestra reciben el nombre de *criterios de selección*. [53]

Los criterios de selección son pautas que definen determinados aspectos de una población y que en su conjunto delimitan a la población estudio. De todos los sujetos que cumplan los criterios de selección se elegirán una parte para realizar el estudio.

Los criterios de selección pueden ser:

- 1) **Criterios de inclusión**: Describen el tipo de sujetos que se pretenden incluir en el ensayo. La descripción ha de ser lo más clara y detallada posible, para que en cualquier momento otro investigador pueda repetir el ensayo en las mismas circunstancias.
- 2) **Criterios de exclusión**: Describen el tipo de sujetos que se excluirán del ensayo por razones éticas, metodológicas, prácticas o de seguridad para el sujeto.

Además, se habrá de tener en cuenta que de los sujetos que cumplen los requisitos y que han sido seleccionados no todos terminarán el estudio. Unos porque no lo empezarán (pérdidas prealeatorización) y otros porque no podrán terminarlo (pérdidas postaleatorización). Estas pérdidas habrán de ser sumadas al total de sujetos para realizar el cálculo del tamaño muestral. El tamaño de la muestra debe ser el óptimo para detectar las diferencias estadística y clínicamente significativas entre dos intervenciones cuando realmente existen tales diferencias, y no son meramente debidas al azar. Una muestra demasiado grande encarece el estudio, tanto desde el punto de vista económico como de los recursos humanos y físicos. Por otra parte, una muestra demasiado pequeña puede hacer que el estudio sea incapaz de detectar las posibles diferencias entre grupos, llegando a conclusiones erróneas. [53]

Aspectos éticos de los ensayos clínicos

Existen ciertos requisitos que deben guiar la evaluación del marco ético de las propuestas de investigaciones clínicas. Estos requisitos especiales se hacen necesarios porque los sujetos de investigación pasan a ser el medio por el cual se obtiene el conocimiento y en esta condición, el hombre puede ser explotado al exponerlo al riesgo de ser perjudicado en pos del bien de otros.

En este contexto, estos requisitos reducen al mínimo el riesgo de explotación y les asegura ser tratados con respeto. Estos siete requisitos proporcionan un marco sistemático y racional para determinar si una investigación clínica es ética. A su vez, estos han sido elaborados para guiar el desarrollo y la ejecución de los protocolos y su revisión. Los requisitos han sido elaborados para ser universales, sin limitaciones a una situación en particular, un país o un grupo de investigación: [53]

Valor y validez científica

La investigación clínica debe tener valor (importancia social, científica o clínica), es decir, que sus resultados deben tener la probabilidad de promover mejoras en la salud, el bienestar o el conocimiento de la población. La razón por la cual una investigación clínica debe tener valor está en dos puntos: el uso responsable de recursos limitados (dinero, espacio y tiempo), esto de la mano del concepto de equidad, y evitar la explotación (la exposición de personas a riesgos y daños potenciales sin obtener resultados valiosos).

El requisito de que la investigación clínica sea valiosa asegura a los sujetos de investigación que no serán expuestos a riesgos sin la probabilidad de algún beneficio personal o social.

Selección equitativa del sujeto

El requisito de la selección equitativa del sujeto se sustenta en el principio de la equidad distributiva (los beneficios y las cargas de la vida social deben ser distribuidos equitativamente). Así todos deben poder recibir los beneficios obtenidos en la investigación, especialmente, aquellos que corrieron el riesgo, y los riesgos a su vez no deben caer solo en grupos vulnerables.

Proporción favorable de riesgo beneficio

Tomando en cuenta que el grado de riesgo-beneficio es incierto, siendo mayor la incertidumbre en las primeras etapas, a una investigación clínica se le pide que:

- 1) Los riesgos potenciales a los sujetos individuales se minimizan.
- 2) Los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan.
- 3) Los beneficios potenciales sean proporcionales o exceden a los riesgos asumidos. A su vez, todos los riesgos potenciales son sostenidos por los sujetos individuales, pudiendo recibir beneficios potenciales, mientras que los beneficios principales son recibidos por toda la sociedad. A pesar de carecer de fórmulas que permitan determinar la proporcionalidad del riesgo-beneficio, las evaluaciones de los riesgos y beneficios de la investigación son juicios que pueden implicar normas explícitas basadas en un delineado sistemático, sobre la base de datos existentes, de los tipos potenciales de riesgo y beneficio, su probabilidad de ocurrir y sus consecuencias a largo plazo.

Evaluación independiente

Dado que los investigadores tienen potencial de conflicto de múltiples intereses, pueden involuntariamente distorsionar sus juicios sobre el diseño y la realización de la investigación, al análisis de los datos y su adherencia a los requisitos éticos. Todo esto se puede minimizar por medio de una evaluación independiente realizada por peritos

independientes al estudio, y con autoridad para aprobar, enmendar o cancelar la investigación. Otra razón para hacer una evaluación independiente es la responsabilidad social. Así se vela por el cumplimiento de los requisitos éticos de un estudio o investigación, garantizando a la sociedad que las personas inscritas para los ensayos serán tratadas éticamente y no solo como medios.

Consentimiento informado

Su objetivo es que los sujetos que participan en investigaciones clínicas lo hagan cuando esta sea compatible con sus valores, intereses y preferencias. El consentimiento informado tiene los siguientes requisitos: la provisión de información sobre la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación y de su propia situación clínica, y la toma de una decisión libre no forzada sobre si participar o no. Con todo esto los sujetos pueden tomar decisiones racionales y libres. El consentimiento informado atiende a la necesidad del respeto por las personas y a sus decisiones autónomas.

Respeto a los sujetos inscritos

Los individuos deben ser respetados durante todo el desarrollo de la investigación, no solo hasta firmar el consentimiento informado:

- 1) Permitir al sujeto cambiar de opinión y a retirarse sin sanción.
- 2) Se debe respetar la privacidad del sujeto, administrando la información acerca de él recopilada de forma confidencial.
- 3) Si durante la investigación se obtiene nuevos datos sobre riesgos o beneficios de las intervenciones realizadas, se debe comunicar a los sujetos inscritos.
- 4) Debe informarse a los sujetos sobre los conocimientos científicos obtenidos como resultado de la investigación.
- 5) Se debe ir evaluando a medida que avanza el estudio el bienestar de los sujetos, para pesquisar la aparición de reacciones adversas, para poder prestarles un tratamiento adecuado y oportuno, y retirarlo de la investigación si fuese necesario.

[53]

- **Ensayos de campo**

Son otra forma de estudio experimental, empleado para estudiar factores dietéticos y vacunas. En los estudios de campo el investigador realiza el tratamiento disponible y luego determina cómo funciona, mediante un seguimiento cuidadoso. Ejemplos de estudios de campo son los estudios de ácido ascórbico para prevenir el resfrío común, los estudios de vacunas contra la poliomielitis y el Ensayo de Intervención del Factor de Riesgo Múltiple. Este último considera el efecto de factores preventivos, como la dieta y los medicamentos, sobre la incidencia del infarto de miocardio en 12.866 personas de alto riesgo y se ha estimado que su costo sería de más de 500 millones de dólares a valores de 1997. [46]

- **Ensayos de intervención de la comunidad**

Son similares a los estudios de campo, pero la intervención del tratamiento está dirigida a una ciudad o una comunidad, como por ejemplo la fluoración del agua de bebida para prevenir las caries dentales. [46]

MedWatch

El *MedWatch* de FDA de los Estados Unidos es un programa de Farmacovigilancia que recolecta datos de efectos adversos entre todos los medicamentos comercializados y provee un seguimiento cuidadoso cuando sea necesario. Un beneficio de los programas de Farmacovigilancia es el reconocimiento temprano de problemas importantes. Por ejemplo, ¿quién habría anticipado el problema reciente relacionado con medicamentos Fen-Fen, que originan anomalías en las válvulas cardíacas en quienes toman esta combinación para reducir peso? Otros sucesos identificados por programas de Farmacovigilancia de post-comercialización que provocan el retiro de medicamentos, son las arritmias, algunas veces fatales, por interacciones de medicamentos CYP3A4, entre los que se incluyen mibefradil (Posicor®), terfenadina (Seldane®), astemizol (Hismanal®) y cisaprida (Propulsid®). De ahí que el beneficio de estos programas consiste en monitorear las señales en la población tratada en forma cotidiana con esos medicamentos. Los programas MedWatch y otros de monitoreo similares son herramientas importantes para la detección de los efectos raros, pero tienen varias limitaciones importantes. La primera entre esas limitaciones es que estos programas dependen de la notificación voluntaria.

A causa de los datos que vienen de las presentaciones a la FDA, hechas sobre todo por farmacéuticos, es importante para éstos completar los formularios de MedWatch cuando se identifican problemas nuevos y no comunes en el cuidado de los pacientes. No se exigen informes de efectos adversos conocidos de medicamentos que están en el mercado. Un formulario de MedWatch se muestra en el apartado de anexos. El gran problema es que estos formularios a menudo no son completados para informar problemas con medicamentos desconocidos hasta ese momento; así la señal no se genera o se lo hace tardíamente sólo después de que el problema lo hayan padecido muchos pacientes. La participación del farmacéutico en los programas de Farmacovigilancia, es un paso central que contribuye a la Farmacoepidemiología. ^[46]

Uso de fármacos

En Farmacoepidemiología se necesita conocer dos números para saber la relación de acontecimientos de interés. Primero, el numerador, por ejemplo, números de acontecimientos adversos. Cuando el informe de estos hechos es consistente y completo, se puede estimar este numerador usando programas de Farmacovigilancia, como el MedWatch. Una vez más es importante comprender que la estimación de los acontecimientos es tan útil como su informe. Sin embargo, los programas de Farmacovigilancia no pueden dar una estimación precisa del denominador, como el número de pacientes expuesto al medicamento. A estos datos del denominador se puede acceder por el uso del medicamento. ^[46]

Los datos de uso de medicamentos están mejorando, principalmente debido al incremento en el uso de sistemas informáticos de computación en los sistemas de atención de la salud. La computarización de la farmacia es ubicua, debido en gran parte a la necesidad de procesar y almacenar las prescripciones. El aumento de compañías gerenciadoras para evaluar los beneficios de la farmacia ha consolidado además los datos de la prescripción. Más aún, estas corporaciones pueden proporcionar la estimación nacional del uso de los medicamentos.

Una de estas empresas, la IMS America tiene datos de prescriptores de USA y de muchos países de Europa Occidental. Estos datos se pueden usar para una estimación del uso de los medicamentos y así proveer un cálculo del denominador cuando se calculan las relaciones de acontecimientos.

En una escala menor, los farmacéuticos de hospital y de las organizaciones de managed-care están familiarizados con los programas de revisión de uso de medicamentos con raíces en el método Farmacoepidemiológico, los cuales son requeridos por la Joint Comisión on the Accreditation of Healthcare Organizations.

En la década de 1970 esos programas incluían la recolección intensiva de las indicaciones, procesos y resultados del uso de medicamentos en hospitales. Sin embargo, en 1989 se fomentó el uso de los indicadores clínicos para monitorear el cuidado del paciente.

Los indicadores clínicos son mediciones llevadas a cabo para monitorear y señalar la calidad y aptitud del uso de medicamentos. La noción es medir, interpretar y mejorar el cuidado del paciente a través del tiempo.

En lugar de la recolección global de datos, los indicadores están orientados al suministro de pantallas o banderas para identificar las áreas de problemas, que luego se transforman en blanco para un estudio más detallado de un medicamento en particular o de clases de medicamentos. El enfoque general de estos programas es proporcionar un uso de medicamentos apropiado, seguro, efectivo y eficiente. Sin embargo, aunque estos programas, orientados a la medición de los indicadores clínicos, son demasiado pequeños para alcanzar a medir los acontecimientos raros, son muy efectivos para estudiar las indicaciones del uso de medicamentos y los procesos de monitoreo. [46]

Existen varios puntos clave para encarar programas institucionales destinados a mejorar el uso de medicamentos. En primer lugar, éstos son estudios muy importantes para mejorar el uso de los medicamentos en una institución en particular. Cuando estos programas están formalmente realizados dentro del marco del mejoramiento continuo de la calidad, los beneficios para la institución y sus pacientes son incalculables.

Sin embargo, estos programas, que involucran la medición del uso de medicamentos e indicadores de calidad, por lo general no se realizan como estudios de investigación formales que encaran preguntas de un estudio explícito o hipótesis de ensayo. Sería un error asumir otra cosa. Éste es un error común que se comete cuando se recolectan datos sobre esos programas.

El principal problema es que se monitorean pocos pacientes, como para concluir si un resultado de interés particular se da o no. Por ejemplo, se tiene interés en la incidencia del vómito en pacientes a los que se les prescribió un nuevo antibiótico. Si se monitorean 10 pacientes consecutivos y no se presentan vómitos, tal vez sea un número escaso como para observar este efecto adverso o bien el vómito no estaba entre los parámetros a considerar durante el período de observación del paciente.

Así, la Farmacovigilancia del uso de medicamentos y los continuos programas de mejoramiento de la calidad puede que no estén diseñados en forma apropiada o el número insuficiente de pacientes no permite dirigir un cuestionario de investigación específico. En su lugar, se deben utilizar otras alternativas epidemiológicas.

Mediciones ^[46]

Como en cualquier disciplina científica, las mediciones válidas son críticas para una interpretación certera de los resultados de los estudios Farmacoepidemiológicos. Existen varias mediciones fundamentales que es necesario entender.

Para el caso de los estudios descriptivos, ellas son índices de frecuencia, distribuciones, prevalencia e incidencia. Para los estudios analíticos se incluyen la diferencia de tasas, la relación de tasas, el riesgo relativo y la razón de los productos cruzados (**odds ratio**). Una descripción de estas mediciones y la forma en que son calculadas (véase la tabla 10).

Frecuencias. En epidemiología, la prevalencia y la incidencia de acontecimientos son las mediciones de uso más común. El tema principal que distingue prevalencia de incidencia son los tipos de pacientes contados por unidad de tiempo. Como se puede ver en la figura 16, la prevalencia de un acontecimiento es igual al número de pacientes con el resultado de interés en un solo punto (sección de cruce) en el tiempo. La prevalencia a menudo se informa como una proporción o porcentaje (p. ej., la prevalencia de asma fue del 12%).

Si la medida se hace en todos los pacientes en un único momento en el tiempo (una instantánea), se le denomina *prevalencia puntual*. Tomar como ejemplo la línea vertical de rayas (véase la figura 13).

En ese momento, la prevalencia del uso del medicamento es de 4 por cada 1.000 pacientes, es decir el 0,4%. Si la medición se hace en todos los pacientes durante un período específico (un año), entonces esto se llama *prevalencia del período*. Como se muestra en la figura, la prevalencia del período es de 0,7%, 0,7%, 0,7% y 0,8% para 1996, 1997, 1998 y 1999, respectivamente. ^[46] Sin embargo, si se comienza con un grupo de pacientes no informados de un resultado y se continúa en el tiempo, y se cuentan todos los pacientes que contraen la enfermedad o tienen un episodio, esto se llama *incidencia*.

Medida	Definición	Comentarios
<i>Prevalencia</i>	Frecuencia de los casos en un tiempo o período dado	A menudo se confunde con incidencia, se informa como un porcentaje
<i>Prevalencia puntual</i>	Frecuencia de los casos en un instante	Usado en estudios transversales cruzados
<i>Prevalencia del período</i>	Frecuencia de casos dentro de un período, por ejemplo, un año	A menudo se confunde con la prevalencia puntual
<i>Incidencia</i>	Frecuencia de casos nuevos en una población durante un período	Mayormente se informa como un índice, como 10/100.000 personas-año
<i>Riesgo relativo o relación del riesgo</i>	Incidencia en el grupo expuesto dividida por la incidencia en el no expuesto	Se ocupa de cuántas veces es mayor el riesgo en los expuestos que en los no expuestos; un riesgo relativo de 1 significa que el riesgo es igual con exposición o sin ella

<p><i>Odds ratio</i></p>	<p>Una desigualdad es la probabilidad de un resultado sucedido dividida por la probabilidad de un acontecimiento no sucedido; un odds ratio es la diferencia del acontecimiento en los expuestos dividida por la diferencia en los no expuestos</p>	<p>Proporciona una estimación del riesgo relativo para los resultados raros; un odds ratio de 1 significa que no hay asociación entre exposición y resultado</p>
<p><i>Riesgo atribuible o diferencia del riesgo</i></p>	<p>Incidencia en el grupo expuesto menos incidencia en el no expuesto</p>	<p>Trata la incidencia de una enfermedad atribuida a una exposición</p>

Tabla 10 ***Tipos de mediciones en los estudios Farmacoepidemiológicos***

La incidencia se mide como número de pacientes con el resultado por unidad de tiempo (12 por 100.000 personas-año). La incidencia del uso del medicamento en esta figura es de 8 cada 996 personas durante 4 años o 2 por 1.000 personas-año. La razón de que se usen 996 personas en lugar de 1.000 es que se debe sacar del denominador los pacientes que ya tuvieron un episodio de interés.

Se necesitan numeradores y denominadores precisos para calcular con exactitud la prevalencia y las tasas de incidencia. Aunque esto parezca sencillo, una inadecuada disponibilidad de datos para el análisis puede tornar imposible el cálculo certero de estos numeradores y denominadores. Algunas veces, tanto el numerador como el denominador no están bien obtenidos.

Esto se ve con frecuencia en programas de Farmacovigilancia centinela como el MedWatch, en el cual el numerador sólo incluye aquellos pacientes que tienen un resultado de interés y pueden ser informados.

El denominador sólo se puede estimar sobre la base de datos nacionales de uso de fármacos, que a menudo se encuentran en la literatura farmacéutica o son adquiridos a un vendedor.

Con frecuencia el numerador está cuidadosamente calculado, pero el denominador se desconoce. Por ejemplo, se puede conocer cuándo cierto acontecimiento, como la hospitalización por una razón específica, tiene lugar en pacientes a los que se les prescribió un medicamento determinado o una clase de medicamento, pero se debe ser capaz de estimar con exactitud el número de pacientes en la población considerada. Esto sucede en los sistemas de salud abiertos, en los cuales los pacientes son libres de cambiar de planes de salud.

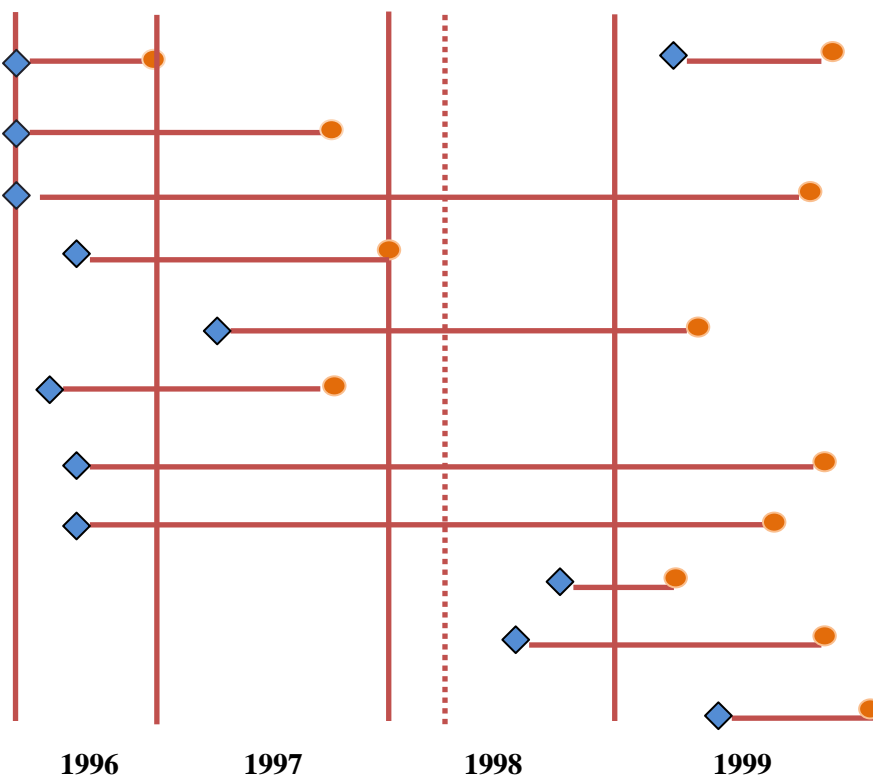


Figura 13 *Distribución de las experiencias de 12 pacientes a los que se les prescribió una medicación durante un período de 4 años, para ilustrar la diferencia entre la prevalencia y la incidencia. Rombos, indican la fecha de la primera prescripción; Círculos, indican la fecha de la interrupción*

La falta de un denominador exacto puede limitar la utilidad de una gran base de datos, como las que se encuentran en las organizaciones de managed-care. [46] Para los datos del denominador los investigadores a menudo recurren al archivo de clientes inscritos afiliados. Sin embargo, las fluctuaciones en el número de clientes pueden hacer falsos los datos de los inscritos (afiliados), aun durante períodos cortos, como un año.

Predicción. En forma ocasional se desea saber si para cierto medicamento se predice un beneficio o un efecto adverso. Para estos estudios se necesita conocer si el beneficio o el riesgo se manifiesta en todos los pacientes y también el estado de otros factores de interés en los pacientes, antes de que el medicamento les fuera prescrito por primera vez. Un ejemplo de tal estudio sería determinar el riesgo de insuficiencia renal causada por el medicamento de interés. Estos datos permitirían ajustar el modelo predictivo sobre la base de la función renal basal para estos pacientes. Si se estuvo comparando dos medicamentos, sería importante tener estos datos para saber si la función renal basal era similar en los dos grupos o si esto fue tomado en cuenta. [46]

Sesgos

El sesgo es una desviación de la verdad. Afecta todas las formas de experimentación. Sin embargo, un número de sesgos propios de la Farmacoepidemiología en concepto de los de estudios de laboratorio, merecen especial atención. Por lo general se les puede clasificar como sesgos de selección, de medición y de confusión. Debido a que los estudios clínicos no se pueden controlar con tanto cuidado como los estudios de laboratorio, se deben considerar muchas formas de sesgo como posibles explicaciones de los resultados Farmacoepidemiológicos. En realidad, Sackett ha catalogado 35 sesgos que pueden presentarse en los estudios analíticos. [46]

Sesgo de selección. El sesgo de selección es el principal problema de todos los estudios no aleatorizados. Se pone de manifiesto cuando los grupos a comparar no están equilibrados en términos de características previas importantes. Cuando se comparan los grupos desiguales, el investigador tiene dificultad para interpretar el resultado porque no se conoce si los resultados son a causa de la exposición de un medicamento o si los desequilibrios en una o más características previas han afectado los resultados.

Los Farmacoepidemiólogos que dirigen investigaciones en las que se usan los registros médicos existentes, deben darse cuenta de que los hábitos de prescripción de los médicos crean grupos de sesgo. Un ejemplo común de selección de sesgo incluye los esquemas de prescripción de los médicos después de la comercialización de medicamentos nuevos. Como es de imaginarse, existe un gran interés por aprender, tanto como sea posible,

sobre las experiencias en el mundo real con los fármacos de comercialización reciente. Poco después de la comercialización, los medicamentos nuevos se convierten en el foco de investigación. Sin embargo, de inmediato aparece un gran problema cuando los investigadores comparan las características previas de los pacientes a los que se les prescribieron los fármacos más nuevos y los más viejos. Lo que por lo general ocurre es que a los pacientes a quienes se les prescribe el fármaco nuevo son los que no respondieron a las terapias convencionales y a menudo son los más enfermos. Esto hace difícil cualquier comparación entre los fármacos recientes y los existentes. [46]

Otro ejemplo de sesgos de selección es que se sabe que los AINE empeoran la función renal de los pacientes con insuficiencia renal. Hay varios informes de que el sulindac no empeora la insuficiencia renal en pacientes con riesgo de sufrir este efecto, como sí lo hicieron los otros AINE. Después de leer estos informes algunos médicos comenzaron a prescribir sulindac a sus pacientes con insuficiencia renal preexistente. Cuando se comparó la función renal basal de los pacientes antes de que les fueran prescritos los AINE, se encontró que los tratados con sulindac tenían una peor función renal basal (valores más altos de creatinina sérica) que los tratados con otros AINE. De ahí que la preferencia de los médicos por prescribir sulindac a los pacientes con insuficiencia renal crea un sesgo en la interpretación del verdadero efecto de los diversos AINE. El resultado final fue un sesgo que hacía que el sulindac aparentara ser peor que los otros AINE.

Existen medios para tratar el sesgo de selección en los estudios de datos existentes. Los más notables son los que utilizan el puntaje, el modelo matemático y el uso del puntaje de propensión. En los de puntaje, un sujeto control se corresponde con cada caso sujeto en cuanto a importantes características de base. Usando el ejemplo previo, se pueden combinar pacientes con insuficiencia renal preexistente a quienes se les prescribió sulindac, con pacientes con insuficiencia renal preexistente a quienes se les recetó ibuprofeno, y observar luego los cambios en la creatinina sérica. Además, se combinaron aquellos pacientes con función renal normal antes de la prescripción de sulindac con aquellos con función renal normal antes de la prescripción de ibuprofeno. Con el análisis de covarianza se pondría dentro de un modelo matemático un parámetro que controla diferencias en importantes características previas. Una vez más, en el ejemplo anterior se pondría dentro del modelo la creatinina sérica basal o la depuración de creatinina de los

pacientes para ajustar las diferencias basales entre los diversos AINE en comparación. Con esto se proporciona el efecto estimado del AINE controlando la función renal previa de los pacientes. La idea general es equilibrar los grupos, para que la comparación entre ellos sea justa o equitativa. Por último, los puntajes de propensión se ajustan para la probabilidad de que a un paciente se le prescriba un medicamento más que otro. Para hacerlo así, un solo puntaje se calcula usando regresión logística, que incluye todas las características previas que son importantes para un médico que está tratando de decidir entre medicamentos. Este puntaje entonces se puede usar como una covariable en un modelo matemático que observa el resultado de interés. En el ejemplo de arriba, para calcular el puntaje de propensión, se querría incluir no sólo la función renal basal basal de los pacientes sino, tal vez, edad, sexo, raza, indicación para el AINE (p. ej., artritis reumatoidea, artrosis) y otros factores que que predicirían que AINE prrescriben los médicos. De ahí que, aunque el sesgo de selección sea un problema en tales estudios, hay maneras de tratar esta forma de sesgo.

El sesgo de selección entra en otras áreas de medición en la epidemiología. Últimamente se ha tornado popular el uso del término *bench marking*, para comparar las experiencias de un hospital con las de otro. Si varios aspectos de las características fundamentales de los hospitales a comparar no están controlados, tal comparación será defectuosa. Una extrapolación descabellada sería comparar la tasa de mortalidad en un hospital donde los enfermos terminales son atendidos hasta el final de sus días con la de los pacientes de un hospital de agudos. Obviamente, tal comparación está llena de error. También puede entrar en el proceso de selección de trabajos para la inclusión en el metaanálisis. ^[46]

Sesgo de medición. Este sesgo aparece cuando los grupos a comparar se miden de manera diferente. La clasificación errónea de un acontecimiento de interés puede ser, obviamente, un problema. Esto requiere una definición cuidadosa de las características de un caso. Si la definición del caso se basa en un diagnóstico o un código de diagnóstico (código de la clasificación internacional de enfermedades [CIE-9]), algunos casos se pueden perder o incluirse en forma inapropiada.

Por ejemplo, usar sólo el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva puede ser demasiado general si la enfermedad de interés es una disfunción sistólica ventricular

izquierda. Si sólo se considera la insuficiencia cardíaca congestiva, también se incluirían los pacientes con disfunción sistólica, la cual se trata de una manera totalmente distinta que la disfunción diastólica.

Un tema relacionado es la fecha del comienzo de una enfermedad o afección. ¿Cuál es la fecha de comienzo de la diabetes en un paciente: los datos del diagnóstico, la fecha del primer ayuno o la aparición de valores aleatorios de glucemia por encima del valor normal? Estos temas requieren una consideración cuidadosa en las etapas de planificación del estudio. [46]

Un problema común es que el seguimiento del paciente puede ser inadecuado e incompleto. Cuando los pacientes se pierden durante el seguimiento, en el análisis puede aparecer como si no hubieran tenido interés. Esto por lo general ocurre cuando los pacientes tienen acceso a distintos centros de atención. Una admisión en un hospital que no contribuye a la base de datos analíticos no sería registrada. Esto podía ser un problema principal si la admisión en el hospital es la variable dependiente primaria para el estudio. Los pacientes incapaces de obtener un medicamento necesario (necesidad percibida o real) buscarían atención en otro lugar. Si este medicamento está en un estudio de interés, entonces los pacientes pueden estar diferencialmente perdidos, lo que puede dar como resultado un sesgo importante.

Los datos perdidos o no medidos sobre los factores de confusión clave y las modificaciones del efecto pueden destruir la validez de los estudios de cohorte; en los de poblaciones grandes como el Estudio Framingham o el Estudio de salud de enfermeras, no es posible medir todo. Los datos recolectados dependerán de los tipos de estudios anticipados. Si los datos no están recolectados en relación con un factor de confusión clave, entonces los resultados de un estudio, en el cual esta variable es importante, pueden no ser válidos. Por último, un estudio Farmacoepidemiológico que tiene una excelente validez *interna* puede tener validez *externa* limitada. La validez interna consiste en cómo los resultados del estudio representan la verdad para los pacientes que fueron estudiados. La validez externa aborda la pregunta de si los resultados del estudio son extrapolables a otros centros. Las personas que desean participar en los estudios clínicos pueden diferir de otras en un grado significativo. Los hallazgos de un estudio de

internaciones hospitalarias vinculadas con medicamentos pueden diferir entre un establecimiento asistencial y otro debido al sistema de remuneración de cada institución más que por factores de medicamentos *per se*.

Existen métodos para reducir el sesgo de medición. Lo más importante es determinar que los grupos en comparación derivan de la misma población subyacente y que los instrumentos de medición son los mismos. Un problema importante del uso de los datos de observación para hacer inferencias acerca de los fármacos es que los médicos pueden preferir prescribir algunos medicamentos más que otros a los pacientes más enfermos, en consecuencia, solicitan pruebas de laboratorio para esos pacientes con mayor frecuencia. Cuando las cohortes se consideran sobre la base del uso de ciertos medicamentos y el resultado de interés es una medición de laboratorio, entonces los pacientes a los que se les prescribió el medicamento destinado a los más enfermos es probable que se asocien con los peores resultados. Esto se debe a que el fármaco fue prescrito para los pacientes más enfermos, que con mayor probabilidad recibieron el análisis de laboratorio. A los pacientes más sanos se les podría haber prescrito otro fármaco, pero eso nunca fue probado. [46]

Sesgo de recuerdo. El sesgo de recuerdo (evocación) se da en los estudios de casos y controles y puede distorsionar profundamente los resultados. Se produce por la información diferencial de los medicamentos entre los casos y los controles. Se produce porque en los casos la recolección de datos sobre los medicamentos prescritos es mejor que en los controles; por lo tanto, la prevalencia de la exposición a los medicamentos de interés estará excesivamente aumentada en los casos, en comparación con los controles. Esto aumenta en forma artificial la asociación entre el medicamento y el resultado de interés.

Por ejemplo, si se estuviera interesado en conocer los medicamentos asociados con el desarrollo de cáncer, la información de la anamnesis de los medicamentos podría ser más completa en los pacientes con cáncer (casos) que en los controles. Si se usan los registros médicos en lugar de la memoria del paciente, se podría encontrar que los médicos de pacientes con cáncer llevan historias más completas de los medicamentos que los de pacientes control. Debido a que los estudios de casos y controles dependen de las

exposiciones previas y a que el registro puede ser desigual entre los casos y los controles, se podría encontrar que muchos medicamentos están asociados con el cáncer, debido a estos errores de medición.

Otro ejemplo que facilita la comprensión de este sesgo es pensar en la última vez que tuvieron náuseas y luego vomitaron (el resultado). En esta circunstancia, se debe pensar cuidadosamente acerca de todas las comidas y las bebidas consumidas en el último día, en un intento de establecer la comida causante y evitarla en el futuro. Sin embargo, poca gente piensa en los alimentos ingeridos de un día al otro y a menudo no pueden recordar fácilmente una dieta cuando no están enfermos. Esto es el sesgo de datos. Sucede cuando las mujeres que tuvieron niños con malformaciones se comparan con aquellas con nacimientos normales. Las madres de niños malformados piensan cuidadosamente en todos los medicamentos que tomaron durante el embarazo, pero las de niños normales prestan menos atención a esto. [46]

Factores de confusión (confundidores). Los confundidores constituyen una forma de sesgo que distorsiona los resultados de los estudios Farmacoepidemiológicos. Un factor de confusión está asociado con el resultado de interés y, si no es considerado, cambiará los resultados en forma tan drástica que podría hacer que las conclusiones de un estudio resultaran erróneas. Un ejemplo de uso común es el de la investigación sobre la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer. Los datos apoyan esa relación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que se sabe que fumar causa cáncer y la gente que toma alcohol es probable que también fume. Por esa razón, la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer se confunde con el de fumar.

Existen tres requisitos de confusión: [46]

- 1) El factor de confusión es un factor de riesgo para el resultado de interés.
- 2) El factor de confusión se asocia con el medicamento que se está estudiando.
- 3) El factor de confusión no es un paso temporario entre la exposición al medicamento y el resultado de interés.

En el ejemplo precedente se puede ver que:

- El hábito de fumar es un factor de riesgo para el cáncer.
- El hábito de fumar y el consumo de alcohol están correlacionados.
- El hábito de fumar no es un paso intermedio entre la exposición al medicamento y el resultado de interés.

Tomados juntos, la confusión es un factor que crea un sesgo o un resultado de un estudio desigual porque no se tiene en cuenta o no se lo determina. El grado de confusión es importante, el sesgo de confusión puede ser tan pequeño que no afecte las conclusiones del estudio o tan grande que los resultados sean completamente erróneos y engañosos.

Asimismo, existen tres maneras de controlar la confusión:

- 1) Antes de que el estudio sea dirigido, ciertos tipos de pacientes podrían ser excluidos. En el ejemplo anterior, los fumadores podían ser *excluidos* para estimar el efecto del alcohol sobre el desarrollo del cáncer.
- 2) Si el estudio está hecho y se obtuvieron los datos sobre los factores apropiados, los pacientes podían ser *estratificados* o *agrupados* por el factor de interés. Por ejemplo, los efectos del alcohol sobre el cáncer podrían determinarse tanto en fumadores como en no fumadores.
- 3) Si hay múltiples factores de confusión, esto puede controlarse por medio de un modelo matemático. Aquí se estimaría el riesgo de cáncer al retener las variables adicionales en el modelo matemático para distinguir fumadores y no fumadores, así como otros posibles factores de confusión.

La mejor manera de tratar los confundidores es evitarlos, y la única manera de evitarlos es la aleatorización.

Los pacientes asignados a tratamientos en forma aleatoria por lo general están equilibrados en los factores que dan origen a los sesgos, incluidos los confundidores. Ésta es la razón clave por la cual los ensayos clínicos aleatorizados son preferibles para determinar las diferencias entre los tratamientos. Sin embargo, el estudio aleatorio de la exposición o el tratamiento no se realiza en los estudios no experimentales. ^[46]

Nuevas expectativas

Además de participar en la dirección de la investigación, otra manera en que los farmacéuticos participan en la Farmacoepidemiología es la educación al paciente cuando las noticias (buenas o malas) acerca de un medicamento se dan a conocer en los medios por los estudios Farmacoepidemiológicos. Mantenerse al día con las historias de las últimas noticias requiere cierta vigilancia. Casi semanalmente se recibe un nuevo informe sobre un medicamento, el cual ocasiona un aluvión de llamadas telefónicas a farmacéuticos y médicos. Con frecuencia éstos son estudios Farmacoepidemiológicos. En estos nuevos informes los pacientes escuchan que el fármaco que están tomando se asocia con un resultado adverso, ello los atemoriza y rápidamente llaman a sus farmacéuticos y médicos. [46]

Los farmacéuticos que están alertas podrían anticiparse a la multitud de llamadas y prepararse para pasar algún tiempo aliviando los temores de los pacientes hasta que puedan visitar a sus médicos. A menos que el riesgo sea severo (p. ej., arritmia o muerte) o el paciente no haya tolerado el medicamento, se continuará tomando la medicación. Una excepción serían aquellos casos en los cuales los beneficios del medicamento no están bien documentados y no hay síntomas de abstinencia; entonces se le podría suspender. Los pacientes podrían estar en gran riesgo cuando la irrupción de noticias causa la suspensión rápida de medicamentos que les son necesarios para mantenerse con vida (p. ej., antiarrítmicos) o producen fenómenos de abstinencia adversos (p. ej., antagonistas beta adrenérgicos o clonidina).

Como el cuidado de la salud se ha vuelto más automatizado con los sistemas de computación, la disponibilidad de amplios volúmenes de datos aumentará. Como la farmacia es una de las áreas del sistema de salud más computarizada, los farmacéuticos tendrían acceso a estos datos.

Sólo los datos de prescripciones son valiosos para el seguimiento longitudinal de patrones de prescripción y para proporcionar un marco de apoyo para la revisión y evaluación del uso de los medicamentos. Sin embargo, un componente crítico de tal investigación es la integración de los datos de la prescripción con datos del uso y los resultados del cuidado

de la salud. Una vez establecida la infraestructura para combinar estos datos, validadas la toma de datos y las rutinas de extracción, comienzan a aparecer numerosas posibilidades.

Tales sistemas integrados de salud permiten a los farmacéuticos dirigir investigaciones en Farmacoepidemiología, Farmacoeconomía, consecuencias y servicios de salud. La clave es el fácil acceso para validar los datos en un modo oportuno. Esto requiere una sólida base de apoyo de los expertos en información automática, programadores, administradores, clínicos e investigadores. Muchos sistemas de cuidado de la salud tiene todos estos elementos en forma individual, pero aún no han centrado su atención en el valor de llevar a cabo la investigación farmacoepidemiológica. La primera acción para esto es que la mayoría de los sistemas de información han sido creados con fines de facturación, con poca atención en el uso de sus datos para investigación. Sin embargo, esto está cambiando lentamente. Con frecuencia, los farmacéuticos son llamados para ayudar a los administradores de los sistemas de cuidado de la salud a comprender el uso de los medicamentos en sus establecimientos. Los administradores necesitan cada vez más información sobre el valor de los productos farmacéuticos prescritos, y esto a su vez hace que farmacéuticos e investigadores requieran datos de prescripción, los cuales son integrados con información sobre utilización de recursos, y costos u honorarios. Como en general ocurre con cualquier proceso nuevo, los primeros intentos para extraer datos integrados de grandes bases de datos son lentos. Sin embargo, con repetidas aplicaciones de datos integrados se incrementa la eficiencia, lo que hace que las futuras extracciones de datos sean más fáciles de realizar. ^[46]

2.7. Interacciones medicamentosas ^[54]

El efecto que producen los fármacos está sujeto a numerosas variables, lo que trae como consecuencia que resulte difícil predecir cual va a ser la respuesta a un determinado tratamiento. Es una experiencia frecuente el hecho de que la administración de la misma dosis de un fármaco a pacientes muy similares que padecen la misma enfermedad puede dar lugar a efectos bastante dispares. No sólo esto, sino que en un mismo paciente el cambio de alguna circunstancia de las que rodea al tratamiento puede también provocar efectos farmacológicos diferentes.

La utilización de los esquemas posológicos habituales siempre es conveniente, pero esta disparidad de resultados es un motivo más de los que obligan a individualizar de manera lo más cuidadosa posible los tratamientos de cada paciente, dependiendo de los cambios que se produzcan en su situación vital. El poder eliminar los factores que modifican la respuesta a los fármacos siempre es deseable porque da lugar a que la eficacia de los tratamientos sea bastante predecible y sobre todo porque disminuye la posibilidad de que aparezcan complicaciones como pueden ser reacciones adversas o toxicidad.

Algunos de estos factores de distorsión no se pueden eliminar porque dependen de características del paciente o aspectos inmodificables en relación con la evolución de la enfermedad. Pero otros sí son eliminables, o por lo menos algo se puede hacer por disminuir la influencia que puedan tener sobre la respuesta a los fármacos.

Las *interacciones medicamentosas* pertenecen a este último grupo. Muchas veces se pueden evitar, otras no, pero por lo menos el conocerlas, el saber como pueden influir en el curso del tratamiento y el estar preparados para tratar las complicaciones que pueden producir son elementos que contribuyen a conseguir una buena eficacia del tratamiento y a evitar los riesgos que ellas mismas comportan. Los datos que se pueden obtener de estudios realizados: *in vitro*, en modelos experimentales de animales e incluso en ensayos clínicos llevados a cabo en voluntarios sanos nunca tienen un valor definitivo en cuanto a predecir la aparición de interacciones y deben ser tomados como meramente orientativos. Es muy posible que la enfermedad y las características de cada paciente contribuyan a que estos datos no sean completamente extrapolables a la clínica habitual lo que obliga a someter siempre a una vigilancia estrecha la evolución del paciente. Por supuesto esta vigilancia deberá ser más intensa cuando existan esos datos orientativos en el sentido de que es posible la aparición de una interacción.

Una circunstancia muy significativa es que la frecuencia de las interacciones va en aumento como consecuencia del incremento de uno de sus factores desencadenantes más importantes: los tratamientos polivalentes. El aumento de la frecuencia de utilización de los tratamientos combinados tiene varias causas. La prolongación de la esperanza de vida está produciendo un incremento de la población de ancianos y del número de enfermedades que padecen, lo cual hace que precisen de tratamientos complejos basados

en la utilización de diversos fármacos. La accesibilidad a pruebas de alta tecnología ha traído consigo la posibilidad de diagnosticar más enfermedades, más complejas y más precozmente. El tratamiento de algunas de estas enfermedades no era muy conocido hace apenas una década pero ahora son tratadas con múltiples combinaciones farmacológicas.

Por otro lado, el fácil acceso a los medicamentos, la mayor parte de las veces con un coste muy reducido, resulta de una sociedad supermedicalizada que toma muchos fármacos y frecuentemente en régimen de automedicación. Es un hecho de experiencia cotidiana el que un médico ponga un tratamiento y el paciente esté automedicándose por su cuenta y riesgo y ni le comente al médico qué es lo que está tomando. Las llamadas medicinas paralelas han puesto de moda los tratamientos a base de fitoterapia que se emplean para los pequeños, y a veces no tan pequeños, trastornos y a los que el paciente ni considera peligrosos ni incluso que sean medicamentos por lo que tampoco suele comentarle al médico que los está tomando. Muchas de las plantas que se emplean contienen principios activos que pueden producir problemas de interacciones con no pocos fármacos.

El avance de la farmacología y la puesta a punto de procesos basados en la biotecnología ha dado lugar a la puesta en el mercado de fármacos cada vez más eficaces, pero también muy potentes, que en el caso de originar interacciones medicamentosas pueden producir cuadros clínicos importantes y de difícil tratamiento. Es por todo ello por lo que las interacciones medicamentosas tienen en el momento actual una gran importancia y es por ello también por lo que a continuación se describirá el estudio de los mecanismos por los que se producen las interacciones y a la enumeración de las que pueden ser más interesantes para un médico de Atención Primaria (AP).

Definición de interacciones medicamentosas

Se denominan ***interacciones medicamentosas*** a las modificaciones que sobre el mecanismo de acción, la farmacocinética o el efecto de un fármaco pueden producir: otro fármaco, otras sustancias o los alimentos cuando se administran concomitantemente. La interacción implica una posible alteración del efecto previsible que produce un fármaco cuando se administra solo. ^[54]

Clasificación

Existen muchas formas de clasificar las interacciones según el criterio que se utilice para ello. Los conceptos que se utilizan más habitualmente son:

Según el sentido de la interacción, existen: **interacciones de sinergia** y de **antagonismo**.

Las interacciones que producen efectos sinérgicos incrementan el efecto del fármaco y pueden ser de sumación de efectos o de potenciación. Generalmente cuando dos fármacos que tienen el mismo mecanismo de acción producen una interacción de sinergia se produce un efecto de sumación. Es decir que si uno producía un efecto de magnitud 3 y el otro de 2 la resultante final es un efecto de magnitud 5. Si los fármacos que producen una interacción de sinergia producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes el efecto final se potencia. Es decir, que si uno produce un efecto de magnitud 2 y el otro de magnitud 3 la resultante final es un efecto de magnitud 6. El peligro que tienen las interacciones de sinergia, desde un punto de vista clínico, es que pueden dar lugar a manifestaciones tóxicas de uno o de los dos fármacos que intervienen en la interacción.

En las interacciones de antagonismo se produce una disminución del efecto de los fármacos. Desde el punto de vista clínico el peligro que comportan es la ineficacia de uno o de los dos fármacos implicados en la interacción. Atendiendo al conocimiento que se tenga sobre ellas, se pueden clasificar en: **interacciones conocidas** y **desconocidas**. Existe la sospecha colectiva de que las primeras son las menos y las segundas son las más numerosas pero debido a este desconocimiento la mayor parte de las veces pueden pasar desapercibidas.

Dependiendo de las consecuencias que produzcan las interacciones pueden ser: **beneficiosas**, **banales** y **perjudiciales**. En ocasiones pueden buscarse interacciones que potencien la acción de un fármaco mediante otro que produzca los mismos efectos pero por distinto mecanismo de acción.

Esta forma de actuar permite disminuir las dosis de cada uno de ellos y evitar efectos secundarios. Sería el típico ejemplo de una interacción beneficiosa. La mayor parte de las

veces las interacciones suelen ser perjudiciales porque o producen efectos tóxicos o si son antagónicas pueden hacer caer el tratamiento farmacológico dentro de parámetros ineficaces.

También en base a su conocimiento las interacciones pueden clasificarse en: ***previsibles*** y ***no previsibles***.

Atendiendo a su naturaleza pueden clasificarse en: ***interacciones farmacodinámicas, farmacocinéticas*** o ***farmacéuticas***.

Si se tiene en cuenta su repercusión clínica pueden ser: ***muy graves, graves, leves*** o ***sin trascendencia***.

Atendiendo a su frecuencia de aparición pueden ser: ***muy frecuentes, frecuentes***, de ***baja frecuencia*** o ***raras***.

Como es lógico, muchas veces estas clasificaciones se imbrican y así las interacciones frecuentes o muy frecuentes son las más conocidas y por lo tanto son las más previsibles y además suelen tener pocas repercusiones clínicas porque se toman medidas previas frente a ellas.

Aspectos generales

Determinados tipos de fármacos dan lugar con más frecuencia a la aparición de interacciones por lo que conviene tenerlos bajo sospecha siempre que se vayan a utilizar. En este sentido hay fármacos que producen la interacción y fármacos que son objeto de la interacción.

Por otra parte, los fármacos que son más susceptibles de sufrir una interacción son los que tienen un margen terapéutico muy estrecho. Es decir, los que a sus dosis terapéuticas están muy próximas a las dosis tóxicas o ineficaces o los que pequeños cambios en su concentración plasmática dan lugar a cambios importantes, desde el punto de vista clínico, de sus efectos. ^[54]

También pertenecen a este apartado los fármacos que tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas, como es el caso de los antidiabéticos orales, y los que utilizan vías de metabolización o de eliminación que pueden ser modificadas frecuentemente por otros fármacos.

Interacciones Farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son las que se producen sobre el mecanismo de acción de un fármaco. Son extraordinariamente difíciles de clasificar dada la gran variedad de mecanismos de acción que existen y a que muchos fármacos pueden ejercer su efecto a través de varios mecanismos de acción. Esta gran diversidad conduce también a que su desconocimiento, salvo los casos muy claros, es importante. Existe la sospecha muy fundada de que se desconocen muchas más interacciones de este tipo de las que se conocen. Por lo tanto la gran mayoría de las interacciones farmacodinámicas pueden encuadrarse dentro del concepto de inesperadas. La mayor parte de las interacciones farmacodinámicas se manifiestan por una modificación en la respuesta del órgano efector.

Estas interacciones pueden producirse en: los receptores farmacológicos, en los procesos moleculares que se ponen en marcha tras la interacción del fármaco con el receptor o por la activación o depresión de los sistemas fisiológicos sobre los que actúan los fármacos que participan en la interacción. Muchas de las interacciones farmacodinámicas se producen por interferencias en el mecanismo de acción en: sistemas de transmisión, canales de iones, regulación hormonal o regulación de la homeostasis. A continuación se citan algunos ejemplos que pueden ser demostrativos.

a) *Sistemas de transmisión*

Por ejemplo en las sinapsis: noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas o gabérgicas. El ejemplo más típico de una interacción en la sinapsis noradrenérgica es el enmascaramiento que hacen los β -bloqueantes de la clínica producida por la hipoglucemia debida a dosis excesivas de insulina o de antidiabéticos orales. En realidad lo que hacen estos fármacos es bloquear en los receptores adrenérgicos la sobrecarga catecolamínica que ha producido la hipoglucemia. En la

sinapsis dopaminérgica se manifiesta la interacción de vitamina B6 con L-Dopa al incrementar la piridoxina la decarboxilación de la L-Dopa y por lo tanto reducir la cantidad de este fármaco que llega al sistema nervioso central (SNC).

En receptores serotoninérgicos el ejemplo más frecuente es el de la interacción de anfetaminas o del éxtasis que estimulan la salida de la serotonina mientras que la cocaína, dextrometorfano, petidina y los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina bloquean el transporte hacia la terminación nerviosa de la serotonina. La asociación de dos componentes de cada uno de estos dos grupos puede dar lugar a un síndrome serotoninérgico. En los receptores colinérgicos las interacciones más típicas son las que se producen con los bloqueantes de los receptores muscarínicos (atropina, carbamazepina, clorpromacina, imipramina, ipatropio) que dan lugar a efectos de sumación. Los fármacos que actúan facilitando la transmisión gabérgica como: benzodiazepinas, barbitúricos, anestésicos generales, gabapentina, progabide, vigabatrina y probablemente el alcohol, interaccionan entre ellos potenciando su acción depresora sobre el SNC con riesgo importante de depresión del centro respiratorio. El flumazenil actúa como antagonista en los receptores de las benzodiazepinas y su administración puede provocar crisis convulsivas en pacientes epilépticos que estén siendo tratados con carbamazepina. Las quinolonas, β -lactámicos, flumazenil, picrotoxina y algunos tipos de insecticidas bloquean la transmisión gabérgica y pueden provocar estimulación excesiva del SNC produciendo, en caso extremo, convulsiones. [54]

b) **Canales de iones**

Canales del Sodio (Na). Los antiarrítmicos de clase I bloquean los canales del Na y la administración concomitante de dos antiarrítmicos con distintas propiedades, uno de clase Ia y otro de clase Ib pueden dar lugar a una interacción beneficiosa. Por ejemplo, mexiletina (clase Ib) y quinidina (clase Ia) utilizados en asociación son más eficaces que cada uno de ellos administrado por separado, además se pueden utilizar en la asociación dosis más bajas y evitar así la aparición de reacciones adversas. La utilización conjunta de β -bloqueantes (clase II) con antagonistas del calcio como verapamil o diltiazem (clase IV) produce una potenciación de la depresión de la conducción AV debido a un efecto directo

(el bloqueo de los canales del calcio en el sistema nodal) e indirecto el bloqueo de la actividad simpática producido por los β -bloqueantes.

Los canales de Potasio (K) son muy sensibles a los cambios de concentración de K en plasma y por ello la hipokaliemia que producen distintos tipos de diuréticos puede tener un efecto sinérgico con los antiarrítmicos de clase Ia y precipitar la aparición de una arritmia ventricular letal como es la "torsade de pointe". El mismo efecto sinérgico y con las mismas consecuencias lo puede producir la asociación de antiarrítmicos de la clase I y de la clase III o de cualquiera de ellos con fármacos que prolonguen la repolarización. El sinergismo de este tipo puede darse entre dos fármacos que prolonguen el espacio QT por eso no se pueden administrar conjuntamente mefloquina y halofantrina por más que la potenciación de su efecto terapéutico sea buena cosa.

c) **Regulación hormonal**

El efecto metabólico de los corticoides reduciendo el consumo de glucosa en tejidos periféricos produce una tendencia a la hiperglucemia que antagoniza el efecto de la insulina o de los antidiabéticos orales. Los mineralocorticoides con su efecto ahorrador de sodio agravan la hipokaliemia inducida por los diuréticos de asa o las tiazidas. Los corticoides pueden también antagonizar la respuesta inmune a las vacunas. Hay muchos fármacos que pueden producir interacciones en el metabolismo de la glucosa, como es el caso ya citado de los β -bloqueantes, o el de los salicilatos que a dosis altas pueden disminuir la glucemia por producir un incremento en la secreción de insulina.

d) **Regulación de la homeostasis**

El flujo renal puede estar reducido por fármacos que inducen la pérdida de Na como son los diuréticos, en estas circunstancias los fármacos que reducen la síntesis de prostaglandinas, que tienen un papel importante en la regulación de la perfusión renal, pueden precipitar la aparición de una insuficiencia renal. Este es el caso de los AINEs, excepto el sulindac que no reduce la síntesis de prostaciclina en el riñón. Por un mecanismo similar los AINEs, al inducir la retención de Na, pueden disminuir la eficacia de prácticamente todos los fármacos antihipertensivos.

En este sentido el piroxicam sería el más peligroso y el sulindac y la aspirina los que menos interacción producen. Todas las tiazidas y los diuréticos de asa aumentan la excreción renal de K dando lugar a hipokaliemia y como ya se sabe la disminución de K en sangre potencia la sensibilidad de la fibra miocárdica a los digitálicos y aumenta el riesgo de arritmias graves sobre todo durante el tratamiento con antiarrítmicos. La administración de suplementos de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio junto con los fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina, como los IECAs y los ARA II, tiene el riesgo de producir hiperpotasemia por interacción de mecanismos de acción. [54]

Interacciones Farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son las que se producen sobre uno o varios de los procesos cinéticos de: absorción, distribución, metabolización o eliminación.

Con este tipo de interacciones lo que sucede en último termino es que se modifica la cantidad del fármaco que llega a ponerse en situación de actuar sobre el receptor. Cuando la cantidad de uno de los fármacos implicados en la interacción, que alcanza el receptor aumente se producirá una interacción de sinergia y cuando suceda lo contrario una interacción de antagonismo. A continuación se describirán los diferentes tipos de interacciones farmacocinéticas distribuyéndolas según el tipo de proceso que modifican.

- **Interacciones de absorción**

Las interacciones de absorción pueden tener dos tipos de consecuencias:

a) *Modificación de la cantidad del fármaco que se absorbe.* Puede ser aumentándola sobre lo que sucede en circunstancias normales, lo que equivaldría a un incremento de la dosis o reduciéndola lo que sería igual que el haber realizado una disminución de la dosis administrada.

b) *Modificación de la velocidad de absorción.* Si la velocidad de absorción disminuye la consecuencia más inmediata es que se retrasa la aparición del efecto o que el fármaco funcione como si se hubiera administrado en una formulación de liberación retardada y se

prolongue la duración del efecto. También puede ocurrir que el fármaco no llegue a alcanzar en plasma la concentración suficiente como para producir su efecto ya que los procesos de metabolización o eliminación pueden ser lo suficientemente rápidos como para ir eliminando prácticamente todo el fármaco que se está absorbiendo y así aunque puedan aumentar algo las concentraciones plasmáticas nunca llegan a ser lo suficientemente elevadas como para alcanzar el nivel de eficacia. Es posible que la interacción produzca los dos efectos al mismo tiempo, es decir modificar la cantidad y la velocidad de la absorción. Las interacciones de absorción más frecuentes son las que se producen en el aparato digestivo. [54]

La cantidad de fármaco que se absorbe a través de la mucosa del aparato digestivo depende fundamentalmente de la cantidad de fármaco que se encuentra en forma no ionizada porque se produce, para la inmensa mayoría de los fármacos, a través de un proceso de difusión pasiva. Por tanto, el pH del medio donde se produzca la absorción juega un papel importante y sus modificaciones inducidas por la administración de otro fármaco concomitante se traducen en una alteración de la cantidad de fármaco absorbida. También depende del pH la solubilidad de los fármacos que es otro de los factores que influyen en la absorción. Un ejemplo en este sentido es que todos los fármacos que reducen la acidez gástrica dan lugar a una reducción en la absorción de ketoconazol que se solubiliza peor en un medio menos ácido.

La velocidad de vaciamiento gástrico o de la motilidad intestinal influye en otro aspecto fundamental de la absorción que es el tiempo que el fármaco permanece en contacto con la mucosa donde se produce la absorción. Por lo tanto, las modificaciones inducidas dependerán de donde se produzca la absorción de cada fármaco. Los fármacos procinéticos, como la metoclopramida, aceleran el vaciamiento gástrico de forma que los fármacos que son absorbidos en el intestino, lo harán antes reduciendo así su tiempo de latencia y aumentando sus efectos ya que de esta manera alcanzan concentraciones plasmáticas más elevadas. No se modifica la cantidad absorbida.

Los anticolinérgicos o los fármacos que tienen efecto anticolinérgico, que son muchos, reducen la motilidad gástrica y la motilidad intestinal al igual que los opioides. Esto hace que los fármacos estén más tiempo en contacto con la mucosa intestinal y si se absorben

a este nivel, se puede incrementar considerablemente la cantidad que se absorbe. Algunas sales de metales di y trivalentes (calcio, magnesio, aluminio, etc.) pueden formar complejos difícilmente solubles con otros fármacos (tetraciclinas, quinolonas) que son prácticamente inabsorbibles y por lo tanto reducen tanto su absorción que los convierten en terapéuticamente ineficaces.

Otro ejemplo muy claro son las resinas de intercambio iónico que no solamente bloquean la absorción de ácidos biliares, a través de la que ejercen su efecto terapéutico, sino que también bloquean otras muchas sustancias algunas de ellas de margen terapéutico muy estrecho como es el caso de la digoxina y la warfarina. [54]

Otra fuente de interacciones en el proceso de absorción que se lleva a cabo en el aparato digestivo son los alimentos. La administración conjunta de fármacos y alimentos puede dar lugar a modificaciones significativas en la tasa de absorción. La mayor parte de las veces se produce una disminución de la fracción absorbida pero también puede producirse lo contrario.

Por ejemplo los alimentos ricos en grasas pueden incrementar considerablemente la absorción de medicamentos lipófilos. La administración conjunta de alimentos ricos en calcio, como la leche, puede dar lugar a la formación de quelantes con algunos fármacos, como las tetraciclinas y reducir de una manera clínicamente significativa su absorción. Algunos antibióticos pueden modificar la flora intestinal de manera que se reduzca sensiblemente la absorción de otros fármacos como las sales de hierro, etc.

- **Interacciones de distribución**

Son fundamentalmente las interacciones en la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas. El número de puntos de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es limitado y la propia naturaleza de esta unión hace que fármacos distintos compartan los mismos sitios de fijación y puedan competir por ellos. Como consecuencia de ello un fármaco puede ser desplazado de sus puntos de fijación por otro que tenga mayor afinidad o consiga una concentración mayor. La consecuencia inmediata es el incremento de la fracción libre del primero con el consiguiente aumento de su efecto farmacológico.

Como es lógico cuanto mayor sea la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas mayor trascendencia tiene la interacción porque proporcionalmente se incrementa más la fracción libre. De hecho este tipo de interacciones tiene importancia solamente para los fármacos que tienen más de un 90% de fijación proteica y además tienen un volumen de distribución pequeño. El problema es que algunos de estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho y el incremento brusco de su fracción libre puede tener consecuencias clínicas. Por ejemplo, la warfarina se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y por lo tanto su fracción libre es el 1%, si otro fármaco produce un desplazamiento de únicamente el 3% de la fracción fijada, la concentración de la fracción libre pasa a ser del 4%; es decir, se multiplica por 4. No hace falta insistir mucho sobre las repercusiones que puede tener multiplicar por 4 el efecto de un anticoagulante. Algo muy similar pasa con la tolbutamida que tiene una fijación del 96% o con la fenitoína cuya fijación a las proteínas es del 90%. Este tipo de interacción puede producirse también por desplazamientos debidos a sustancias endógenas como es el caso de algunos ácidos grasos libres que pueden desplazar al diazepam de su fijación a la albúmina incrementando así su efecto ansiolítico. [54]

- **Interacciones de metabolización**

Las interacciones de metabolización tienen lugar fundamentalmente en los sistemas enzimáticos localizados en el hígado que como ya se ha señalado es el órgano más importante en la transformación química de los fármacos aunque esta pueda tener lugar también en otros órganos. El conjunto de las **isoformas del citocromo P-450 (CYP)** es el que desempeña un papel preponderante en la metabolización de los fármacos y por ello la mayor parte de las interacciones se producen por **interferencias** en su funcionamiento.

Una de las interacciones de metabolización se produce cuando dos o más fármacos utilizan la misma vía de metabolización. Cuando esta vía es saturable puede producirse un aumento de la concentración plasmática de uno de los dos fármacos por que no puede ser metabolizado en el tiempo que es habitual. El aumento de las concentraciones plasmáticas puede acompañarse de un incremento del efecto o de manifestaciones tóxicas si su concentración supera el límite terapéutico. Sin embargo, los dos tipos más frecuentes de interacción metabólica son los de *inducción* e *inhibición enzimática*. La interacción de

inducción enzimática se produce cuando uno de los fármacos incrementa la actividad enzimática, generalmente, porque se produce un incremento de la síntesis de la enzima responsable del metabolismo del otro fármaco. Esta estimulación incrementa el aclaramiento del fármaco cuya metabolización ha sido inducida y por consiguiente reduce sus concentraciones plasmáticas y su vida media de eliminación. Por lo general la duración del proceso de inducción está relacionada con la vida media de eliminación del fármaco inductor. Por ejemplo, la inducción se prolonga durante más tiempo con inductores como el fenobarbital que tiene una vida media de eliminación larga y es más corta con rifampicina que tiene una eliminación mucho más rápida. Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática pueden ser de dos tipos. Por un lado la duración del efecto del fármaco inducido, si es que alcanza las concentraciones suficientes como para producir efectos, es más corta lo que obliga a replantearse el esquema posológico. Por otro lado la producción de metabolitos es más rápida lo que puede llevar a la saturación del sistema encargado de su eliminación y por lo tanto a su acumulación en plasma, que puede llegar a alcanzar concentraciones tóxicas. Existen muchas sustancias y fármacos que son inductores del metabolismo. Entre los más conocidos figuran los siguientes: alcohol, sustancias producidas por la combustión de los cigarrillos, barbitúricos, carbamazepina, ciprofloxacino, clofibrato, corticoides, isoniazida, fenilbutazona, fenitoína, primidona, rifampicina, ritonavir y teofilina. La utilización de cualquiera de estas sustancias en un tratamiento combinado obliga a, por lo menos, plantearse la posibilidad de que pueda producirse una inducción metabólica del fármaco asociado. Actualmente también se conoce, de algunas interacciones, las isoformas del CYP que están implicadas en la inducción de metabolización (véase la tabla 11). En esta tabla figuran solamente algunos ejemplos y como puede verse son posibles muchas interacciones de inducción enzimática y siempre que se utilicen fármacos metabolizados a través de la misma isoforma del CYP. Merece la pena consultar cuadros de este tipo porque la probabilidad de que una interacción con estos fármacos tenga consecuencias clínicas es muy elevada. [54]

Las interacciones de inhibición enzimática tienen un signo completamente contrario a las de inducción. Cuando se produce una interacción por inhibición disminuye el aclaramiento del fármaco cuya metabolización se inhibe y se prolonga su vida media de eliminación lo que también obliga muchas veces a replantearse el esquema posológico. En estos casos las consecuencias clínicas son de aumento del efecto del fármaco inhibido, prolongación

de la duración del efecto y muchas veces incremento de su toxicidad. Si se mantiene el esquema posológico habitual se puede ir incrementando la concentración plasmática paulatinamente hasta sobrepasar la concentración mínima tóxica con lo que las manifestaciones clínicas pueden tener diversos tipos de consecuencias pero casi nunca buenas. Actualmente se conocen en algunas interacciones de inhibición enzimática cuáles son las isoformas del CYP implicadas en este tipo de inhibición (véase la tabla 12).

Isoforma del CYP	Fármaco inductor	Fármaco inducido
CYP1A2	Barbitúricos, bupropion, cafeína, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ketoconazol, lansoprazol, nicotina, omeprazol, primidona, rifampicina.	Amitriptilina, cafeína, clomipramina, clozapina, diazepam, estradiol, fenacetina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, lidocaína, metadona, mexiletina, naproxeno, nortriptilina, olanzapina, ondansetrón, paracetamol, propranolol, tacrina, teofilina, verapamilo, warfarina.
CYP2B6	Bupropion, ciclofosfamida, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina.	Cumarina, diazepam, nevirapina, tamoxifeno, warfarina.
CYP2E1	Etanol.	Cafeína, dapsona, ondansetrón, paracetamol, rifampicina, ritonavir, teofilina, tolbutamida.
CYP3A3	Corticoides, eritromicina.	Eritromicina, lidocaína, midazolam, nifedipino, quinidina, warfarina.
CYP3A4	Barbitúricos, carbamazepina, dexametasona, fenilbutazona, fenitoína, fenobarbital, glucocorticoides, griseofulvina, hormona del crecimiento, primidona, rifampicina, sulfipirazona.	Alfentanilo, alprazolam, amlodipino, amprenavir, antiarrítmicos, atorvastatina, azitromicina, benzodiazepinas de acción corta, bisoprolol, bupropion, carbamazepina, carvedilol, ciclosporina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clorfeniramina, clorpromazina, clotrimazol, dexametasona, dextrometorfano, diazepam, digitoxina, dihidropiridinas, diltiazem, donepezilo, imipramina, irbesartán, itraconazol, ketoconazol, lidocaína, losartán, lovastatina, metadona, metronidazol, miconazol, midazolam, nitroglicerina, omeprazol, pimozida, pravastatina, prednisona, progesterona, propafenona, quinidina, rifampicina, salmeterol, sertindol, sertralina, sibutramina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, teofilina, terfenadina, tramadol, triazolam, verapamilo, warfarina.

Tabla 11 *Isoformas del CYP implicadas en la inducción de la metabolización*

- **Interacciones de eliminación**

Las interacciones de eliminación tienen lugar fundamentalmente en el riñón como órgano que tiene un papel fundamental en la eliminación de los fármacos y sus metabolitos. A través de la filtración glomerular se elimina la fracción libre, por tanto los fármacos que reducen el flujo renal podrían disminuir esta eliminación.

Isoforma del CYP	Fármaco inhibidor	Fármaco inhibido
CYP3A4	Amiodarona, amlodipino, ciclosporina, ciprofloxacino, claritromicina, clomipramina, clotrimazol, diltiazem, ergotamina, eritromicina, espironolactona, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, norfloxacino, omeprazol, paroxetina, propoxifeno, quinidina, ranitidina, sertralina, terfenadina, venlafaxina, zumo de pomelo.	Alfentanilo, alprazolam, amlodipino, amprenavir, antiarrítmicos, atorvastatina, azitromicina, benzodicepinas de acción corta, bisoprolol, buspirona, carbamazepina, carvedilol, ciclosporina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clorfeniramina, clorpromazina, clotrimazol, dexametasona, dextrometorfano, diazepam, digitoxina, dihidropiridinas, diltiazem, donepezilo, imipramina, irbesartán, itrakonazol, ketoconazol, lidocaína, losartán, lovastatina, metadona, metronidazol, miconazol, midazolam, nitroglicerina, omeprazol, pimozida, pravastatina, prednisona, prgesterona, propafenona, quinidina, rifampicina, salmeterol, sertindol, sertralina, sibutramina, sildenafil, simvastatina, tacrólimus, teofilina, terfenadina, tramadol, triazolam, verapamilo, warfarina.
CYP1A2	Amiodarona, ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, diltiazem, eritromicina, flecainida, fluvoxamina, ketoconazol, levofloxacino, lidocaína, moclobemida, nifedipino, nisoldipino, norfloxacino, ofloxacino, omeprazol, paroxetina, propanolol, sertralina, tacrina, zumo de pomelo.	Amitriptilina, cafeína, clomipramina, clozapina, diazepam, estradiol, fenacetina, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, lidocaína, metadona, mexiletina, naproxeno, nortriptilina, olanzapina, ondansetrón, paracetamol, propanolol, tacrina, teofilina, verapamilo, warfarina.

Tabla 12 *Isoformas del CYP implicadas en la inhibición de la metabolización*

De todas formas este tipo de interacción no suele tener repercusiones clínicas. En el túbulo renal el proceso de reabsorción por difusión pasiva depende del grado de ionización de los fármacos que se encuentren en la luz tubular y por lo tanto los cambios en el pH de la orina facilitan o reducen la reabsorción tubular. También existen fármacos que pueden bloquear indirectamente la eliminación de otros, como es el caso de los diuréticos que al inhibir la reabsorción de sodio favorecen la retención de litio. Por lo que respecta a la secreción tubular algunas sustancias pueden bloquear la eliminación de los fármacos disminuyendo su aclaramiento renal y prolongando su vida media de eliminación. El ejemplo más clásico en este sentido es el bloqueo que hace el probenecid a la secreción tubular de penicilina. Algunos fármacos bloquean la proteína P transportadora y también bloquean la secreción tubular de otros. Amiodarona, quinidina y verapamilo bloquean de esta forma la secreción tubular de digoxina incrementando de forma significativa su concentración plasmática que puede llegar a límites tóxicos. [54]

Interacciones Físico-químicas

Son más bien incompatibilidades físico-químicas y son las únicas en las que el paciente no tiene una participación directa en su producción ya que dependen de los componentes de la medicación que se le administra, y por lo tanto su papel se limita, como mucho, a sufrir las consecuencias. Las interacciones más típicas de este apartado son las que se producen cuando se administran fármacos disueltos en soluciones de gran volumen por vía intravenosa. Las interacciones pueden producirse entre un fármaco y la solución o entre dos o más fármacos que se incluyan en la misma solución. Las interacciones de este tipo pueden ser físicas cuando se produce una incompatibilidad de solubilidad o de tipo químico cuando por ejemplo uno de los fármacos provoca un cambio de pH que pueda afectar al otro.

No es frecuente la utilización de este tipo de administraciones en AP pero en todo caso conviene recordar que existen bastantes incompatibilidades de este tipo y que antes de realizar una mezcla hay que cerciorarse de que no va a pasar nada. En todo caso cualquier cambio en las características de la solución que se va a administrar o que ya se está administrando, en: *el color, la presencia de precipitados o turbidez hace necesaria la inmediata suspensión de la administración.*

También hay que recordar que algunos fármacos se inactivan con la luz y conviene proteger la bolsa de infusión en este sentido. Las interacciones de algunos fármacos con materiales plásticos son bastante desconocidas. Se sabe por ejemplo que la eliminación de rifampicina que se hace a través de las lágrimas puede alterar la transparencia de las lentes de contacto más flexibles. Por último hay interacciones que se producen entre los excipientes contenidos en una formulación medicamentosa y la sustancia activa que vehiculizan. Las farmacopeas son exhaustivas en este sentido y este tipo de interacciones ya se tienen en cuenta cuando se fabrica la formulación galénica correspondiente, pero conviene saber que existen. Algunas veces pueden producirse interacciones entre los diversos principios activos que contiene una sola formulación. Estas interacciones son propias de formulaciones variopintas que contienen diversas sustancias como pueden ser por ejemplo algunos medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la gripe, el catarro común, etc.

Trascendencia clínica de las interacciones

La trascendencia clínica de las interacciones tiene dos vertientes muy bien definidas que son la producción de toxicidad o la ineficacia. Las consecuencias que estos dos hechos tienen sobre la evolución del paciente son muy difíciles de clasificar porque dependen de numerosos factores provenientes tanto del paciente como del fármaco causante de la interacción. En todo caso, la trascendencia de una interacción está estrechamente relacionada con la situación clínica del paciente y sus consecuencias serán lógicamente más trascendentales cuanto peor sea el estado del paciente. El otro factor a tener en cuenta es el grado de toxicidad que puede tener un fármaco, a veces las manifestaciones tóxicas parece que no tienen demasiada importancia pero en muchos casos son vitales por lo que no conviene quitarle importancia a ninguna de ellas.

Interacciones relevantes de los fármacos más utilizados en AP ^[54]

Interacciones con alimentos

Los alimentos contienen numerosas sustancias que pueden interaccionar con los fármacos no solo en el momento de la absorción sino también en otras etapas del proceso

farmacocinético. El proceso de absorción de un fármaco puede verse afectado por la ingesta concomitante de alimentos ya que esta induce cambios importantes en el pH gástrico. Existe cierta costumbre de tomar los medicamentos que se administran por vía oral con el desayuno, comida y cena. Conviene cerciorarse de si este tipo de administración es correcta. En la actualidad los fármacos que se han comercializado en los últimos años están muy bien documentados en este sentido porque se han hecho ensayos clínicos en Fase I con voluntarios sanos administrando el medicamento en ayunas o después de haber comido. Existe por lo tanto una buena información en este aspecto, que conviene consultar. Algunos alimentos pueden formar, con los medicamentos, complejos de difícil absorción lo que les impide alcanzar concentraciones eficaces en plasma. Es el ejemplo ya conocido de la formación de quelantes cuando se administran alimentos ricos en calcio con tetraciclinas.

La velocidad de vaciamiento gástrico puede estar disminuida por algunos tipos de alimentos: comidas muy calientes o con alto contenido en grasa. Este retraso del vaciamiento no implica que los fármacos que se administran concomitantemente vean reducida su absorción, pero si puede retrasarse, con lo que tarda más tiempo en producirse su efecto. Algunos fármacos cuya absorción puede verse retrasada (**A**) o reducida (**B**) por la administración conjunta con alimentos o minerales figuran en la siguiente relación:

Alendronato (A), amoxicilina (AB), ampicilina (B), azitromicina (B), atenolol (B), bifosfonatos (B), captopril (B), carbidopa (B), cefaclor (A), cefalexina (A), cefixima (A), cefprozil (B), cefradina (A), ceftibuteno (B), cloroquina (B), clortetraciclina (B), cloxacilina (B), didanosina (B), digoxina (A), doxiciclina (B), eritromicina (B), etidronato (B), fenitoína (B), flecainida (B), isoniazida (B), levodopa (B), lincomicina (B), minociclina (B), nitrendipino (B), oxitetraciclina (B), paracetamol (A), penicilamina (B), penicilinas (B), quinolonas (A), roxitromicina (B), sulfamidas (A), tetraciclinas (B), warfarina (antagonismo), zidovudina (A).

Existen fármacos cuya absorción y por lo tanto biodisponibilidad aumenta cuando se administran junto con alimentos. Los mecanismos que pueden estar involucrados en esta interacción pueden corresponder a que los alimentos produzcan una mayor solubilidad en

el estómago, una mejora en la dispersión que luego facilita la absorción en el intestino, una reducción de la fijación a proteínas o a que el aumento del flujo esplácnico contribuya a una mayor absorción. El zumo de pomelo (ZP) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de bastantes fármacos ya que los flavonoides que contiene pueden inhibir las isoenzimas del CYP 1A2 y 3A4 implicados en su metabolización. Algunos fármacos cuya absorción pueda verse incrementada (A) o cuya biodisponibilidad aumente (B) cuando se administra con alimentos son los siguientes:

Cefuroxima axetil (A), ciclosporina (B) (ZP), clofazimina (A), espironolactona (A), felodipino (B) (ZP), griseofulvina (A), hidralazina (B), ibuprofeno (A), itraconazol (A), ketoconazol (A), labetalol (B), metoprolol (B), midazolam (B), nifedipino (B) (ZP), nisoldipino (B) (ZP), nitrendipino (B) (ZP), nitrofurantoína (A), propranolol (B) pseudoefedrina (A), terfenadina (A), ticlopidina (A), tramadol (A).

Los alimentos ricos en tiramina pueden producir crisis hipertensivas graves en los pacientes que están tomando antidepresivos IMAO y esta interacción puede producirse incluso dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con IMAO. Son alimentos ricos en tiramina: algunas conservas, aguacates, caviar, cerveza, chocolate, embutidos, gambas, hígado, higos, levaduras, pescados secos, plátanos, quesos fermentados, soja, sopas precocinadas, vinos y yogurt. La sal de los alimentos es otra sustancia que produce interacciones de farmacodinamia porque aumenta la retención de líquidos y antagoniza los efectos de los fármacos antihipertensivos. Las dietas hiperproteicas inducen un incremento del metabolismo oxidativo al aumentar el contenido enzimático del CYP por lo que pueden producir fenómenos de inducción enzimática con acortamiento de la vida media de eliminación de muchos fármacos. Por el contrario las dietas pobres en proteínas pueden reducir el flujo renal con disminución del aclaramiento de creatinina y de numerosos fármacos por lo que puede producirse una prolongación de sus efectos.

En este sentido pueden actuar también las dietas vegetarianas. La trascendencia de estas interacciones es desconocida pero en todo caso conviene pensar en esta posibilidad cuando en algún paciente que este sometido a este tipo de dietas no se obtenga el rendimiento esperado de un determinado fármaco.

Interacciones con sustancias procedentes de plantas medicinales

Las llamadas medicinas paralelas o la fitoterapia están en pleno auge en nuestra sociedad y cada vez se consumen más diferentes tipos de plantas para el tratamiento de numerosas enfermedades. La diversidad de productos es tal que resulta imposible hacer una sistematización de las interacciones que pueden producirse por lo que resulta un territorio bastante desconocido. Por otra parte este tipo de tratamientos se utiliza la mayor parte de las veces como automedicación y no solo no se consulta al médico sino que la inmensa mayoría de los pacientes tienen cierto reparo en comentarle lo que están tomando con lo que el médico no puede ni siquiera sospechar que pueda producirse una interacción de este tipo con el tratamiento que él recomienda.

Las interacciones que puede producir el *Hipericum perforatum* o Hierba de San Juan que es una de las plantas medicinales más utilizadas, es que el hipérico es un inhibidor enzimático de los isoenzimas CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 del citocromo P-450 por lo que puede dar lugar a disminución de las concentraciones plasmáticas de otros fármacos que sean sustratos de estas enzimas, con la consiguiente reducción de sus efectos. También puede producir interacciones farmacodinámicas porque tiene actividad inhibitoria tanto de la MAO como de la recaptación de serotonina por lo que puede potenciar el efecto de diversos fármacos.

Las posibilidades de que se produzcan interacciones, algunas de repercusión clínica grave, cuando se utilizan hierbas es muy importante por lo que conviene valorar con detenimiento la posible suspensión de estas sustancias cuando se quiere poner un tratamiento farmacológico.

Interacciones con otras sustancias

El alcohol puede producir numerosas interacciones. Muchas veces se aconseja al paciente que no tome alcohol durante un determinado tratamiento pero por lo general o no se hace suficiente énfasis en la advertencia o al paciente no le interesa mucho enterarse por lo que la impresión general es que el porcentaje de pacientes que siguen este consejo no es elevado. Es posible que el cumplimiento de esta advertencia se podría mejorar si en lugar

de hacer una referencia genérica se entrara en detalles como: hasta que punto la abstinencia tiene que ser total, cuanto tiempo va a durar y que peligros implica el tomar alcohol. [54]

Las interacciones producidas por el alcohol pueden dividirse en dos clases: *a) las que se producen por modificaciones, a veces recíprocas, en el metabolismo; y b) las que se producen por el efecto depresor del alcohol sobre el SNC.*

Al primer grupo pertenecen las que modifican el metabolismo del alcohol; por ejemplo, el disulfiram inhibe la aldehído deshidrogenasa que es un enzima que cataliza la reacción de oxidación del acetaldehído, que es el primer producto de metabolización del alcohol, e impide su transformación en ácido acético, la acumulación de aldehído da lugar a un cuadro clínico muy típico y muy molesto para el paciente con náuseas, vómitos, sudoración profusa, taquicardia, etc. Es el llamado efecto *antabús*. Existen otros medicamentos que pueden inhibir la aldehído deshidrogenasa y dar lugar a cuadros similares, estos fármacos son antidiabéticos orales, cefamandol, cefoperazona, tinidazol, metronidazol, isoniazida, etc.

Existen fármacos que incrementan la absorción del alcohol como anticolinérgicos, antiseoretosres gástricos y las ortopramidas. El verapamilo también aumenta las concentraciones plasmáticas de alcohol. A su vez el alcohol puede disminuir la absorción de fármacos como eritromicina. El alcohol, a su vez, puede actuar como inductor del metabolismo de otros fármacos entre los que se encuentran fenitoína, paracetamol y warfarina. El alcohol incrementa la hepatotoxicidad del paracetamol. El alcohol incrementa el efecto antihipertensivo de α -bloqueante, antagonistas del calcio, ARA II, β -bloqueantes, IECAs, diuréticos, nicorandil y nitratos. En todo caso las interacciones más importantes que produce el alcohol son las interacciones farmacodinámicas debido a que su efecto depresor del sistema nervioso central potencia el efecto de todos los fármacos que tienen este mecanismo de acción y a su vez estos potencian los efectos del alcohol. Entre estos fármacos se encuentran analgésicos opioides, fenilbutazona, fenotiazinas, sales de litio, antihistamínicos, ansiolíticos, antidepresivos tricíclicos, etc. Los fármacos que incrementan el efecto sedante cuando se administran con alcohol son los analgésicos opioides, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, ansiolíticos, barbitúricos,

escopolamina, hipnóticos, inhibidores de recaptación de la serotonina, mirtazapina, primidona y tizanidina. Este tipo de interacción puede jugar un papel determinante en la génesis de muchos accidentes de tráfico y laborales por lo que las advertencias al paciente deben ser especialmente duras cuando el alcohol se asocia con estos grupos de fármacos.

El vino tinto es un modulador del CYP3A4 y hasta ahora se ha demostrado que produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina que puede conducir a una disminución importante de su efecto y por lo tanto a la aparición de episodios de rechazo.

Algunos componentes del humo del tabaco actúan como inductores del isoenzima CYP1A2 y por lo tanto acortan la vida media de eliminación de los fármacos que se eliminan por esta vía, entre otros, alprazolam, amitriptilina, cimetidina, clorpromazina, clozapina, dextropropoxifeno, diazepam, fenilbutazona, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, lorazepam, mexiletina, nortriptilina, propranolol, ranitidina, tacrina y teofilina.

Como puede verse la mayoría de ellos tiene un margen terapéutico estrecho por lo que esta interacción podría conducir a la presencia de concentraciones plasmáticas bajas y por lo tanto ineficaces. Por otro lado es bien conocido que el uso de anticonceptivos orales en las mujeres que fuman, aunque sea poco (1-4 cigarrillos al día) se ha asociado a un incremento del riesgo relativo de infarto de miocardio de un 2,4. Algunas sustancias que proceden de la forma de cocinar los alimentos pueden producir interacciones y así el asado a la brasa sobre carbón vegetal favorece el depósito sobre la carne de hidrocarburos aromáticos policíclicos que inducen la oxidación y la glucuronización, acortando la vida media de eliminación de los fármacos que siguen estas vías metabólicas.

Detección y prevención de las interacciones

El primer punto que conviene tener claro para detectar una interacción es que se trata de hacer un diagnóstico clínico y por lo tanto si no se ha podido prever su aparición será preciso interpretar los signos y síntomas que presente el paciente para llegar a un diagnóstico que fundamentalmente se basará en la observación de que en el curso clínico

de la enfermedad están apareciendo aspectos inesperados. El segundo punto importante es que nunca se diagnostica algo en lo que no se piensa o no se sospecha. Por ello, la sospecha de una interacción debe estar siempre en el ánimo del médico, aunque el tratamiento lo haya puesto él mismo. Como se ve el asunto puede no ser fácil y por ello conviene utilizar una sistemática de actuación que puede aproximar a la sospecha de la interacción. Una serie de normas prácticas en este sentido pueden ser las siguientes:

Primero conviene conocer bien los fármacos que más frecuentemente se utilizan y dentro de ellos los que en principio pueden ser más susceptibles de producir o de sufrir una interacción medicamentosa en base a lo que ya se ha citado en el apartado de aspectos generales. Hay datos asequibles en este sentido en muchos portales de Internet o en el vademecum que se maneja habitualmente.

Algunos portales de Internet que suministran información fiable son:

- Vademecum internacional (www.vademecum.medicom.es): pertenece a la editorial Medicom. Es de acceso gratuito y suministra información sobre interacciones (medicamentosas y con alimentos) e interferencias con las pruebas analíticas.
- British National Formulary (www.bnf.org/bnf): pertenece a la British Medical Association y a la Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. El acceso es gratuito y aporta información sobre grupos terapéuticos y principios activos destacando su sección de interacciones.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (www.portalfarma.com): es de carácter gratuito y presenta una amplia ficha de información sobre cada medicamento incluyendo interacciones e interferencias con métodos analíticos.
- Microbisome (www.microbisome.com): pertenece a los laboratorios Gilead y en su apartado de farmacología tiene una información amplia y actualizada de las interacciones de los antimicrobianos. Es de acceso gratuito.

La mejor prevención que se puede hacer de las interacciones es poner el tratamiento farmacológico más sencillo posible y con el menor número de medicamentos. Solamente los absolutamente necesarios.

No hay que olvidar a este respecto que hay muchos medicamentos que contienen varios principios activos como son algunos *OTC* que se utilizan en el tratamiento de los procesos gripales y de otras enfermedades banales. La utilización de una de estas formulaciones farmacéuticas multiplica la posibilidad de producir interacciones y además las disimula porque en principio parece que se están usando pocos medicamentos. Una pauta de actitud eficaz para detectar interacciones es mantener una estrecha vigilancia los primeros días que siguen al hecho de añadir un fármaco a un tratamiento ya establecido. Es una situación que se produce con cierta frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas a las que se añade alguna complicación o en pacientes que siguen tratamientos prolongados y que en un momento dado se consideran como insuficientes. Un ejemplo pueden ser los pacientes con hiperlipidemia que no consiguen compensarse con un solo fármaco.

Una de las cosas que más suele poner en la pista de que se puede estar produciendo una interacción es que la evolución del paciente no siga el patrón esperado. Las modificaciones en esta evolución deben valorarse bajo la posibilidad de que se estén produciendo efectos tóxicos de alguno de los fármacos y entonces habría que descartar la presencia de una interacción de sinergia o la otra posibilidad que es que el tratamiento esté siendo ineficaz.

En esta última situación es cuando debe valorarse la posible presencia de una interacción de antagonización. En ambas circunstancias se impone una valoración detenida del tratamiento, ver la posibilidad de que lo que está sucediendo sea consecuencia de una interacción y en todo caso estudiar la posibilidad de suprimir el fármaco sospechoso o de reducir en conjunto el tratamiento. Suele dar resultado sustituir el fármaco sospechoso por otro de la misma clase que pueda producir menos interacciones.

El ejemplo clásico, en este sentido, es la sustitución de cimetidina por ranitidina. Al poner el tratamiento se impone valorar de forma especial la posibilidad de que puedan producirse interacciones que den lugar a situaciones clínicas graves como pueden ser convulsiones, arritmias, crisis hipertensivas, etc. Ayuda a evitar interacciones el considerar en que situación se encuentran los órganos y sistemas que más frecuentemente participan en la producción de interacciones. La función hepática, por las interacciones de metabolización, la función renal por las de eliminación y las proteínas plasmáticas por las de distribución

son aspectos que conviene conocer cuando se vaya a utilizar un tratamiento polivalente que comporta un riesgo de producción de interacciones. Por último, la determinación de las concentraciones sanguíneas de un fármaco puede ayudar no sólo a diagnosticar una interacción sino también a establecer las medidas posológicas adecuadas para evitarla o compensarla. No siempre se pueden hacer estas determinaciones por las complicaciones técnicas y el coste que comportan pero cada vez se van haciendo más asequibles en todos los términos y en muchos casos habrá que considerarlas de rutina dentro de poco tiempo. [54]

Interferencias de medicamentos con pruebas de laboratorio

Idealmente los resultados de las pruebas de laboratorio deberían ser sólo una función del estado de salud de un paciente. Sin embargo, estos resultados pueden verse afectados por distintos factores como, aquellos relacionados con la técnica analítica utilizada, el procedimiento de obtención de la muestra, el momento del día en el que se realizó el estudio, la dieta del paciente, la postura, etc.

Los fármacos también pueden producir alteraciones sobre dichos resultados a través de distintos mecanismos que en forma general, se pueden agrupar en aquellos efectos que se producen a nivel analítico (interferencias analíticas) y aquellos relacionados con el perfil de efectos farmacológicos de un determinado fármaco (efectos biológicos de los fármacos). [55]

En los ensayos clínicos realizados previamente al lanzamiento masivo de un fármaco, resulta de fundamental importancia el conocimiento del efecto de los fármacos sobre el resultado de las pruebas de laboratorio. Si se encuentra un valor alterado en dichos estudios es muy importante poder determinar si dichas modificaciones son producto de una interferencia analítica o de un efecto biológico. [56]

Las alteraciones que se producen en los efectos biológicos pueden llevar a los profesionales a tomar distintas decisiones en cuanto a la continuación, regulación de la dosificación o a la supresión definitiva o temporaria de un tratamiento. [55]

Interacciones Analíticas (*in vitro*)

Las muestras procesadas en un laboratorio clínico poseen una composición compleja que incluye una amplia variedad de sustancias que a su vez tienen características físico-químicas muy diversas. Es deseable que los métodos utilizados en la cuantificación y detección de analitos sean lo más precisos y exactos posibles. A pesar de que el desarrollo alcanzado en el instrumental analítico de hoy día es elevado, la complejidad de las muestras procesadas hacen que el problema de las sustancias interferentes no haya desaparecido aún. Este error, en el caso particular de las pruebas de laboratorio, puede producirse por diversos factores y sumado a otros podría restar confiabilidad al informe de un laboratorio por lo tanto, el estudio de esta fuente de error resulta de interés en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Han surgido distintas definiciones de lo que es una interferencia analítica. Según **J. Ortolá Devesa** y **X. Fuentes Arderiu** *“una interferencia analítica es el error sistemático producido por una sustancia distinta de la que se pretende medir en un procedimiento analítico”*. Por otra parte **M. Kroll and R. Ellin** definieron a la interferencia analítica como *“el efecto de una sustancia presente en la muestra que altera el valor correcto del resultado, generalmente expresado como la concentración o actividad del analito”*.

Las fuentes de interferencias pueden ser **endógenas** o **exógenas**. Los principales interferentes endógenos son la hemoglobina, la bilirrubina, los lípidos séricos y las proteínas séricas. Los fármacos constituyen interferentes exógenos junto con las sustancias ingeridas en la dieta o suministradas o absorbidas de alguna otra forma (por ejemplo, tóxicos absorbidos a través de las vías respiratorias o de la piel), y los aditivos que se pudieran agregar a las muestras biológicas.

Clasificación

Existen varias formas de clasificar las interferencias que pueden producir los fármacos sobre las pruebas de laboratorio. Una de ellas es hacerlo a través de la fuente de la interferencia. El valor obtenido en una determinación puede ser inexacto con respecto al valor real por influencia de una sustancia endógena (hemoglobina) o una sustancia

exógena (ej. fármacos) pero en ambos casos las sustancias son inherentes a la muestra. La fuente de la interferencia puede tratarse de una sustancia agregada a la muestra en el momento de su recolección (ej. algún anticoagulante); en este caso la sustancia no es propia de la muestra.

Por último, se pueden clasificar las interferencias como ***analito-dependientes*** y ***analito-independientes***.

En las interferencias analito-dependientes la magnitud de la interferencia cambia según lo hace la concentración de sustancia interferente. El mecanismo probable sería la reacción entre el analito y la sustancia interferente, siendo esta reacción detectada por el instrumento de medida o que el interferente interactúe en la reacción química. Esto implica que el interferente no es detectado si el analito no está presente simultáneamente en la muestra. En las interferencias analito-independientes la magnitud de la misma no cambia si la concentración de analito lo hace. Aquí el interferente actúa directamente sobre el sistema de detección produciendo una señal que es independiente del analito. Por lo tanto, el interferente será detectado aún en ausencia de analito y es posible usar el analizador para cuantificar al interferente.

Mecanismos de interferencia analítica

Las técnicas analíticas pueden sufrir interferencias producidas por distintas sustancias a través de diferentes mecanismos que se pueden resumir a continuación:

- Efectos químicos.
- Efectos físicos.
- Falta de especificidad del método de medida.
- Desplazamiento de agua.
- Efectos biológicos.

Efectos químicos: Dichas interferencias pueden deberse a las propiedades químicas de los fármacos presentes, normalmente en cantidades elevadas.

A veces las sustancias interferentes pueden tener efectos químicos que afecten en mayor o menor medida una reacción química que forma parte de una técnica analítica.

A continuación se muestran los diferentes mecanismos de interferencia química producida por fármacos.

- *Poder reductor del fármaco o sus metabolitos.* Si un interferente reacciona con algún producto intermedio de una serie de reacciones químicas destruyéndolo, el resultado final de la valoración se verá modificado. Las técnicas para determinar glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y algunos otros analitos, poseen una reacción común en la que se produce peróxido de hidrógeno. Este compuesto, producto de una primera reacción, participa en una segunda reacción encadenada cuyo producto final es un compuesto coloreado que se mide espectrofotométricamente. Muchos fármacos, debido a su poder reductor, pueden potencialmente interferir en esta secuencia y en consecuencia producir resultados disminuidos. Ejemplo de interferencias de este tipo lo constituyen el ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico y la metildopa.
- *Acción específica sobre las enzimas.* En el caso de estar midiendo la actividad catalítica de una enzima, los interferentes pueden reaccionar uniéndose al sitio catalítico de la misma, formar complejos con cofactores u oxidando grupos sulfhidrilo de la enzima. El ácido valpróico, la doxepina y sales de magnesio pueden provocar resultados aumentados en la determinación de actividad de fosfatasa alcalina así como la aminofilina y la teofilina pueden provocar resultados disminuidos.
- *Formación de complejos.* Los interferentes pueden formar complejos o precipitados con los analitos y de esta manera impedir su participación en la reacción de cuantificación. Así la valoración de calcio iónico se altera por la administración de agentes quelantes en las intoxicaciones por plomo. El citrato y el EDTA, habitualmente utilizados como anticoagulantes in vitro, interfieren en las determinaciones de calcio que utilizan métodos complejométricos.

Efectos físicos: En ciertos casos las propiedades físicas del interferente son similares a las del analito en estudio y por lo tanto, la medición realizada se verá alterada. Algunos de los efectos físicos son debidos a las propiedades espectrales de las sustancias, su viscosidad, tensión superficial, fuerza iónica, dispersión de la luz, etc. En el caso de las técnicas cromatográficas utilizadas en el análisis de fármacos o sustancias de abuso en muestras biológicas, la coelución (elución de dos o más sustancias con iguales tiempos de retención en un sistema cromatográfico dado) representa un problema a veces difícil de solucionar.

- *Absorción similar.* La nitrofurantoína puede producir una interferencia en la medición de la actividad de fosfatasa alcalina. En este caso el interferente (nitrofurantoína) produce un color similar al p-nitrofenilfosfato que es el compuesto final de la reacción catalizada por la enzima. Esta semejanza en las propiedades espectrales entre ambas sustancias daría por resultado un valor falsamente incrementado de actividad de la fosfatasa. Otro ejemplo similar está dado por el metronidazol cuyas propiedades espectrales se asemejan a las del NADH. El NADH es un compuesto que puede participar de la composición inicial del reactivo utilizado o bien puede ser el producto final de una serie de reacciones enzimáticas cuya absorbancia es finalmente medida. Esta similitud podrá causar valores sobrestimados o subestimados en aquellas reacciones en las que participe el NADH.
- *Formación de un precipitado o turbidez.* El Intralipid puede provocar turbidez lo que ocasionará trastornos en las técnicas espectrofotométricas. Puede provocar valores aumentados de bilirrubina, glucosa y proteínas. En la determinación turbidimétrica con ácido sulfosalicílico de proteínas en orina, la presencia de penicilinas y tolbutamida pueden generar resultados alterados ya que estas sustancias también precipitan en dicha técnica.
- *Fluorescencia propia o inhibición de ésta:* La valoración fluorimétrica del cortisol en suero o plasma puede incrementarse en pacientes sometidos a los efectos terapéuticos de espironolactona debido a que este fármaco tiende a intensificar la fluorescencia de la solución problema.

Falta de especificidad del método de medida: Este es quizá el mecanismo más antiguo reconocido a través del cual una sustancia puede interferir en el análisis de otra. En este tipo de interferencia la sustancia interferente reacciona de igual modo que el analito con el reactivo utilizado en la determinación. Los cetoácidos reaccionan con el reactivo de creatinina en forma inespecífica.

También, en el caso de las técnicas que se basan en reacciones de tipo antígeno-anticuerpo, el interferente y el analito pueden tener comportamientos similares, por ejemplo, ambas sustancias podrían reaccionar con un mismo anticuerpo. Algunos métodos radioinmunológicos para la determinación de triyodotironina presentan este tipo de interferencia con la cafeína, la teofilina, el fenpropfen y el ácido triyodoacético. También se ha informado interferencia en la determinación por radioinmunoanálisis (RIA) de tirotrópina por reactividad cruzada con gonadotropina coriónica y con la subunidad α de algunas glicoproteínas hipofisiarias. Otro caso en el cual se reconoce reactividad cruzada es en la determinación de cortisol en la cual los anticuerpos utilizados por el reactivo poseen una alta afinidad por el acetato o el succinato de hidrocortisona y por el succinato de fludrocortisona. Esta mayor afinidad por los fármacos que por el cortisol produce resultados falsamente elevados en su determinación. Aunque día a día los laboratorios tratan de utilizar técnicas más específicas, la aparición constante de nuevas moléculas en el mercado farmacéutico hacen que este tipo de reacciones siga vigente. También es importante señalar que la mayor cantidad de pruebas basadas en reacciones de tipo antígeno-anticuerpo utilizadas actualmente en el laboratorio, mantiene abierta la posibilidad de aparición de casos de interferencia ya que es sabido que aunque estas reacciones tienen en general una alta especificidad, la misma no es absoluta.

Desplazamiento de agua: Este mecanismo no es muy común ya que implica un desplazamiento del agua de la muestra por parte de alguna sustancia lo que produce un error en la medición de la concentración de sustancias en solución. Un ejemplo de este mecanismo es el que aparece en la medición de ion sodio por fotometría en muestras con muy altas concentraciones de lípidos o proteínas. Debido a que en el volumen de muestra tomado la proporción de sodio en solución será menor, el resultado de esta determinación arrojará un valor inferior al real. Altas concentraciones de sustitutos del plasma podrían producir un efecto similar.

Interacciones Biológicas (*in vivo*)^[56]

Los efectos biológicos se producen cuando la actividad biológica de otras moléculas provoca cambios reales *in vivo* en uno o diversos componentes biológicos. Para detectar estos efectos debidos a la acción de un medicamento o sus metabolitos deben descartarse previamente las interferencias analíticas y conocer y estandarizar los otros factores de variación analítica, en especial si se trata de determinar un efecto medicamentoso de poca intensidad. Mientras tanto, la función de laboratorio clínico como medio complementario del diagnóstico médico cobra cada día más relevancia, por lo cual no es posible esperar un desarrollo armónico de la atención médica sin la garantía de la profundización cuantitativa-cualitativa del laboratorio clínico. Con la ingestión simultánea de numerosos fármacos y la práctica de muchas pruebas de laboratorio, la anomalías en los resultados de las pruebas de laboratorio pueden deberse a los fármacos en igual medida que a la enfermedad. Una correcta interpretación de las pruebas de laboratorio requiere que el médico esté al corriente de todos los fármacos que está tomando el paciente; es importante recordar que los pacientes a menudo no le comentan a su médico los medicamentos que consumen (prescritos por los especialistas o por los propios pacientes). La frecuencia de estas modificaciones de los resultados de las pruebas de laboratorio es variable. Hay numerosos mecanismos causales que pueden intervenir, a veces simultáneamente. Así algunas alteraciones se deben a una interferencia en la reacción química utilizada en la técnica de la prueba; otras alteraciones reflejan una lesión de órgano específico, como el hígado y el riñón. En algunos casos se inducen alteraciones metabólicas específicas, por ejemplo, aceleración o retraso en la formación o excreción de un producto químico, competición por puntos de fijación, estimulación o supresión de enzimas degradantes, etc. A menudo los mecanismos que intervienen en la alteración de resultados de pruebas de laboratorio son desconocidos. Este es el motivo para exponer a continuación de forma breve y concisa aquellos medicamentos que pueden interactuar con las pruebas de laboratorio; Se muestran 165 medicamentos que interfieren con las determinaciones del laboratorio clínico en cualquiera de sus presentaciones (aumento, disminución, falso aumento, falsa disminución).

Los aspectos que se destacan para las interferencias de medicamentos con pruebas de laboratorio son los siguientes: Medicamento, interferencia con las diferentes pruebas de

laboratorio y forma de manifestarse la interferencia (A: aumento; D: disminución; falso A, falsa D). Asimismo se pueden encontrar pruebas con los siguientes resultados: Positivo (+); Falso positivo (Falso +) y Falso negativo (Falso -). [56]

Ácido úrico en sangre

Acetazolamida (A), Ácido iopanoico (A), Ácido nicotínico (A), Alopurinol (D), Aminofilina (falso A), Azatioprina (D), Cafeína (falso A), Clorfibrato (D), Clorotiazida (D), Clorpromazina (D), Clortalidona (A), Corticotrofina (D), Epinefrina (A), Espirinolactona (A), Etambutol (A), Furosemida (A), Gentamicina (A), Gliceofulvina (D), Hidroclorotiazida (A), Indometacina (D), Levodopa (falso A), Litio carbonato (D), Losartán (D), Manitol (D), Mercaptopurina (falso A), Metildopa (falso A), Metrotexate (D), Norepinefrina (A), Probenecid (D), Vincristina (A), Vitamina C (falso A).

Amoníaco en sangre

Acetazolamida (A), Clorotiazida (A), Clortalidona (A), Cloruro de amonio (A), Difenhidramina (D), Furosemida (A), Isoniazida (A), Kanamicina (D), Levodopa (D), Neomicina (D), Tetraciclina (D).

Bilirrubina en sangre

Ácido iopanoico (A), Ácido nalidíxico (A), Ácido Nicotínico (A), Alopurinol (A), Amitriptilina (A), Anfotericina B (A), Azapioprina (A), Carbamazepina (A), Clorpromazina (A), Clorpropamida (A), Clotrimazol dermo (A), Colchicina (A), Dextrano-70 (falso A), Dextropropoxifeno (A), Disulfiramo (A), Epinefrina (falso A), Eritromicina (A), Fenacetina (A), Fenilbutazona (A), Fenitoína (A), Fenobalbital (A), Fenoximetilpenicilina (A), Gentamicina (A), Gliceofulvina (A), Hierro dextrano (falso A), Ibuprofeno (A), Imipramina (A), Indometacina (A), Isoniacida (A), Kanamicina (A), Levodopa (A), Mercaptopurina (A), Metildopa (falso A), Metrotexate (A), Morfina (A), Nitrofurantoína (A), Novobiocina (falso A), Papaverina (A), Paracetamol (A), Pirazinamida (A), Probenecid (A), Procainamida (A), Quinidina (A), Retinol (A), Rifampicina (falso A), Sulfas (A), Tetraciclina (A), Tolbutamina (A), Vitamina C (falso D).

Interferencia bilirrubina en orina

Colchicina (A), Fenacetina (A), Nitofurantoína (A), Tioridazina (A).

CPK sangre

Ácido aminocaproíco (A), Ampicilina (A), Anfetamina (A), Anfotericina B (A), Carbenicilina (A), Clindamicina (A), Clorfibrato (A), Clorpromazina (A), Clortalidona (A), Digital (A), Etanol (A), Insulina (A), Lidocaína (A), Metildopa (A), Morfina (A), Penicilamina (A), Tubocumarina, cloruro (A).

Calcio sangre

Clorotiazida (A), Clortalidona (A), Estrógenos conjugados (A), Etinilestradiol (A), Fenitoína (D), Fenobarbital (D), Furosemida (D), Glucagón (D), Glucosa (D), Hidroclorotiazida (A), Tamoxifeno (A), Tetraciclina (D).

Catecolamina en orina

Aminofilina (A), Clonidina (D), Clorpromazina (falso A), Formaldehído (Falso A), Guanetidina (D), Hidrato de cloral (falso A), Insulina (A), Isoprenalina (falso A), Levodopa (A), Nitroglicerina (A), Quinidina (falso A), Reserpina (D), Riboflamina (falso A), Teofilina (A).

Colesterol sangre

Ácido aminosalicílico (D), Acido nicotínico (D), Alopurinol (D), Azatioprina (D), Clorfibrato (D), Clorpromazina (falso A), Clorpropramida (D), Colchicina (D), Colestiramina (D), Disulfiramo (A), Epinefrina (A), Ergocalciferol (falso A), Eritromicina (D), Éter etílico (A), Furosemida (A), Glucagón (D), Glucosa (falso D), Heparina (D), Imipramina (A), Insulina (D), Isoniazida (D), Kanamicina (D), Levodopa (A), Miconazol (A), Neomicina (D), Norepinefrina (A), Penicilamina (A), Retinol (falso A), Tetraciclina (D), Tiabendazol (A), Tolbutamina (D), Trifluoperazina (A), Vitamina C (D).

Cuerpos cetónicos orina

Ácido aminosalicílico (falso A), Clioquinol (falso A), Clorpromazina (falso A), Eritromicina (falso A), Fenacetina (falso A), Insulina (A), Isoniacina (A).

Esteroides orina

Acetazolamida (falso A), Bencilpenicilina (falso A), Carbamazepina (falso D), Cloranfenicol (A), Clordiazepóxido (falso A), Clorotiazida (falso A), Clorpromazina (falso A), Clortalidona (A), Colchicina (falso A), Corticotrofina (D), Dextropopoxifeno (falsa D), Digitoxina (falso A),

Digoxina (falso D), Eritromicina (falso A), Fenitoína (D), Glutetimida (falso A), Hidralazina (falso A), Hidrato de cloral (falso A), Meprobamato (falso D), Probenecid (D), Quinidina (falso A), Quinina (falso A), Reserpina (falsa D), Vitamina C (falso A).

Fosfatasa alcalina sangre

Ácido nalidíxico (A), Ácido nicotínico (A), Albúmina (falso A), Alopurinol (A), Amitriptilina (A), Anfotericina B (A), Azatioprina (A), Carbamazepina (A), Clorfibrato (D), Clorpromazina (A), Clorpropamina (A), Clotrimazol dermo (A), Colchicina (A), Dextropropoxifeno (A), Disulfiramo (A), Eritromicina (A), Fenacetina (A), Fenilbutazona (A), Fenitoína (A), Fenobarbital (A), Fenoximetilpenicilina (A), Gentamicina (A), Gliceofulvina (A), Ibuprofeno (A), Imipramina (A), Isoniazida (A), Kanamicina (A), Levodopa (A), Lincomicina (A), Mercaptopurina (A), Metildopa (A), Metrotexate (A), Morfina (A), Nitrofurantoína (A), Novobiocina (A), Oxacilina (A), Papaverina (A), Penicilamina (A), Primidona (A), Probenecid (A), Procainamida (A), Quinidina (A), Retinol (A), Rifampicina (A), Sulfas (A), Tetraciclina (A), Tolbutamina (A), Warfarina (A).

Glucosa sangre

Acetazolamida (A), Ácido aminisalicílico (A), Ácido nalidíxico (falso A), Ácido nicotínico (A), Alopurinol (D), Amitriptilina (A), Cafeína (A), Carbonato de litio (A), Ciproheptadina (D), Clorfibato (D), Clorotiazida (A), Clorpromazina (A), Clorpropamida (falsa D), Clortalidona (A), Corticotrofina (A), Dextrano-40 (falso A), Dextrano-70 (falso A), Dextropropoxifeno (D), Diazóxido (A), Epinefrina (falso A), Eritromicina (D), Éter etílico (A), Fenilbutazona (A), Fenitoína (A), Fenoltaleína (A), Furosemida (A), Glibenclamida (D), Glucagón (A), Glucosa (A), Guanetidina (D), Heparina (A), Hidroclorotiazida (A), Imipramina (A), Indometacina (A), Interferón (falso A), Insulina (D), Isoniazida (A), Levodopa (falsa D), Lincomicina (D), Mercaptopurina (falso A), Metildopa (falso A), Morfina (A), Nitrofurantoína (A), Paracetamol (falsa D), Propranolol (D), Reserpina (A), Tetraciclina (falsa D), Tiabendazol (A), Tolbutamida (D), Vitamina C (falsa D).

Glucosa orina

Acetanilida (falso A), Acetazolamida (A), Ácido aminisalicílico (falso A), Ácido nalidíxico (A), Ácido nalidíxico (falso A), Bencilpenicilina (falso A), Cafalexina (falso A), Carbonato de litio (A), Cloramfenicol (falso A), Clorotiazida (A), Clorpromazina (A), Clortalidona (A),

Dexametazona (A), Efedrina (A), Estreptomicina (falso A), Fenacetina (falso A), Fructosa (falso A), Furazolidona (falso A), Furosemida (A), Glucagón (A), Hidrato de cloral (falso A), Hidroclorotiazida (A), Isoniazida (falso A), Lactosa (A), Levodopa (falso D), Morfina (falso A), Nitrofurantoína (falso A), Probenecid (falso A), Triamcinolona (A), Vitamina C (falsa D).

Lactato deshidrogenasa sangre

Ácido nalidíxico (A), Ácido nicotínico (A), Ácido urótico (A), Amitriptilina (A), Clorpropamida (A), Dextropopoxifeno (A), Disulfiramo (A), Eritromicina (A), Fenilbutazona (A), Fenitoína (A), Fenobarbital (A), Isoniazida (A), Metildopa (A), Nitrofurantoína, Paracetamol (A), Pirazinamida (A), Procainamina (A), Tetraciclina (A).

Magnesio sangre

Acetato de magnesio (A), Anfotericina B (D), Carbonato de litio (A), Clorotiazida (D), Cloruro de amonio (D), Ergocalciferol (A), Etanol (D), Gentamicina (D), Hidroclorotiazida (D), Insulina (D), Neomicina (D).

Potasio sangre

Ácido aminocaproico (A), Ácido aminosalicílico (D), Ácido iopanoico (falso A), Ampicilina (D), Anfotericina B (D), Bencilpenicilina (D), Carbanecilina (A), Carbonato de litio (D), Ciclofosfamida (A), Clorotiazida (D), Clortalidona (D), Doxiciclina (A), Espironolactona (A), Furosemida (D), Glucagón (A), Glucosa (D), Indometacina (A), Insulina (D), Isoniazida (A), Levodopa (D), Manitol (A), Polimixina B (D), Sulfato de sodio (D), Tetraciclina (D).

Prolactina sangre

Bromocriptina (D), Cimetidina (A), Ciproheptadina (A), Clorpromazina (A), Ergotamina (D), Estrógenos conjugados (A), Etanol (A), Haloperidol (A), Levodopa (D), Metildopa (A), Metocopramida (A), Reserpina (A).

Proteína orina

Acetazolamida (falso A), Ácido aminosalicílico (falso A), Ácido Iopanoico (falso A), Anfotericina B (A), Axacilina (falso A), Bacitracina (A), Bencilpenicilina (A), Carbonato de litio (A), Cefalotina (falso A), Clorpromazina (falso A), Clorpropamina (A), Clortalidona (A), Corticotrofina (A), Doxiciclina (A), Estreptomicina (A), Fenilbutazona (A), Fenoltaleína (A),

Gliceofulvina (A), Hidralazina (A), Isoniacida (A), Kanamicina (A), Neomicina (A), Penicilamina (A), Polimicina B (A), Probenecid (A), Tiabendazol (A), Tolbutamina (falso A).

SGOT sangre (aspartato aminotransferasa o transaminasa glutamicooxalacética)

Ácido nalidíxico (A), Ácido nicotínico (A), Alopurinol (A), Amitriptilina (A), Anfotericina B (A), Azatioprina (A), Carbamazepina (A), Clorpromazina (A), Clorpropramina (A), Clotrimazol (A), Colchicina (A), Dextropropoxifeno (A), Disulfiramo(A), Eritromicina (A), Estavudina (A), Fenacetina (A), Fenilbutazona (A), Fenitoína (A), Fenobarbital (A), Fenoximetilpenicilina (A), Gentamicina (A), Gliceofulvina (A), Ibuprofeno (A), Indometacina (A), Interferon beta 1 (A), Isoniazina (A), Kanamicina (A), Levodopa (A), Lincomicina (A), Mercaptopurina (A), Metildopa (A), Metrotexate (A), Morfina (A), Nitrofurantoína (A), Novobiocina (A), Oxacilina (A), Papaverina (A), Paracetamol (A), Penicilamina (A), Probenecid (A), Procainamida (A), Quinidina (A), Retinol (A), Rifampicina (A), Sulfas (A), Tetraciclina (A), Tolbutamina (A), Warfarina (A).

SGPT sangre (alanina aminotransferasa o transaminasa glutamicopirúvica)

Ácido nalidíxico, Ácido nicotínico, Alupurinol, Amitriptilina, Anfotericina B, Azatioprina (A), Carbamazepina, Clorpromazina, Clotrimazol, Colchicina, Dextropropoxifeno, Disulfiramo (A), Eritromicina, Fenacetina, Fenilbutazona, Fenitoína, Fenobarbital, Gliceofulvina, Ibuprofeno, Indometacina, Interferon beta1 (A), Isoniazida, Kanamicina, Levodopa, Lincomicina, Metildopa, Metrotexate, Morfina, Nitrofurantoína, Novobiocina, Oxacilina, Papaverina, Paracetamol, Penicilamina, Probenecid, Quinidina, Sulfas, Tetraciclina, Tolbutamina, Warfarina.

Tiempo de protombina sangre

Ácido aminosalicílico (A), Alopurinol (A), Asparaginasa (A), Carbamacepina (D), Cimetidina (A), Clofibrato (A), Colestiramina (A), Disulfiramo (A), Etanol (A), Fenilbutazona (A), Gliceofulvina (D), Glucagón (A), Glutetimina (D), Heparina (A), Hidrato de cloral (A), Levotiroxina (A), Metronidazol(A), Miconazol (A), Pirazinamida (A), Quinidina (A), Rifampicina (A), Tetraciclina (A).

+ Prueba de Coombs sangre (+)

Ampicilina, Anfotericina B, Bencilpenicilina, Clorpromacina, Clorpropramida, Etosuximida, Fenacetina, Fenilbutazona, Fenitoína, Hidralazina, Indometacina, Isoniazida, Levodopa, Metildopa, Quinidina, Quinina, Rifampicina, Tolbutamina.

+ Test de embarazo orina

Clordiazepóxido (falso +), Clorpromazina (falso +), Flufenazina (falso +), Prometazina (falso -), Tioridazina (falso+).

+ Triglicéridos sangre

Ácido nicotínico (D), Alopurinol (A), Asparaginasa (D), Clofibrato (D), Estrógenos conjugados (A), Etanol (A), Fenitoína (A), Furosemida (A), Glibenclamina (D), Glucagón (D), Heparina (D), Lincomicina (A), Metformin (D), Vitamina C (D).

+ Urea sangre

Acetazolamina (A), Acido nalidíxico (A), Alopurinol (A), Anfotericina B (A), Arginina (A), Clonidina (A), Clorpromazina (falso A), Clortalidona (A), Codeína (A), Dextrano-40 (A), Dextrano-70 (A), Espirinolactona (A), Etambutol (A), Eter etílico (A), Fenacetina (A), Fenilbutazona (A), Furosemida (A), Gliceofulvina (A), Glucosa (D), Guanetidina (A), Hidroclorotiazida (A), Imipramina (A), Indometacina (A), Kanamicina (A), Levodopa (A), Metildopa (A), Metrotexate (A), Neomicina (A), Nitrofurantoína (A), Oxacilina (A), Penicilamina (A), Polimicina B (A), Probenecid (A), Tetraciclina (A).

+ Urobilinógeno orina

Acetazolamina (A), Cáscara sagrada (falso A), Cloramfenicol (D), Clorpromacina (falso A), Cloruro de amonio (D), Eritromicina (D), Neomicina (D), Nitrofurantoína (D), Procaína (falso A), Reserpina (D), Sulfatiazol (falso A), Tolbutamida (D), Vitamina C (D).

+ Vanil mandelico ácido orina

Ácido aminosalicílico (falso A), Ácido nalidíxico (falso A), Cafeína (falso A), Carbonato de litio (A), Clonidina (D), Disulfiramo (D), Efedrina (falso A), Epinefrina (A), Guanetidina (D), Imipramina (D), Insulina (A), Levodopa (falso A), Mefenesina (falso A), Metildopa (falso A), Metocarbamol (falso A), Morfina (D), Nitroglicerina (A), Norepinefrina (A).

5-Hidroxindolacético orina

Acetanilida (falso A), Cafeína (A), Clorpromazina (falsa D), Cortitrofina (D), Fenacetina (falso A), Fluorouracilo (A), Formaldehido (falsa D), Imipramina (D), Mefenesina (falso A), Metildopa (D), Metocarbamol (falso A), Paracetamol (falso A), Prometazina (falsa D), Reserpina (A).

Ácido láctico sangre

Etanol (A), Fructosa (A), Epinefrina (A), Glucosa (A), Isoniazida (A), Morfina (D), Nitrofurantoína (A), Bicarbonato de sodio (A).

Amilasa sangre

Ácido amino salicílico (A), Asparginasa (A), Azatioprina (A), Ciproheptadina (A), Clorotiazida (A), Clortalidona (A), Codeína (A), Etanol (A), Fenilbutazona (A), Furosemida (A), Hidroclorotiazida (A), Histamina (A), Indometacina (A), Isoniazida (A), Metildopa (A), Morfina (A), Páncreas (A), Petidina (A), Procainamida (A), Rifampicina (A), Tetraciclina (A).

Fenolsulfonftaleína orina

Cáscara sagrada (A), Fenoltaleína (falso A), Probenecid (D).

2.8. Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos

La **notificación** es la comunicación del profesional de la salud acerca de aquellas sospechas de reacciones no deseadas tras la administración de un medicamento o dispositivo médico, en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria.

De especial interés son las reacciones adversas graves y las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado. ^[54]

Hoy en día, existe una variedad de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos.

Notificación voluntaria

Las notificaciones de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la reunión de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes, suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Un primer paso para confirmar las señales generadas por la notificación de casos aislados y por series de casos es la comparación de las experiencias acumuladas en un país con las registradas en otros. ^[55]

Este método se basa en la cooperación voluntaria de médicos y otros profesionales de la salud, quienes, ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente, comunican esta observación.

Se requiere el establecimiento de centros regionales o nacionales de Farmacovigilancia, en los cuales existen profesionales especializados en Farmacoepidemiología y en seguimiento y evaluaciones de reacciones adversas. Estos centros deben estimular a los profesionales de la salud para que comuniquen cualquier evento clínico sospechoso de ser una reacción adversa. Para ello han de disponer de sistemas de formularios que permitan describir las características de la reacción adversa observada.

Este sistema, coordinado por la OMS, funciona desde 1970, después de que el programa piloto fue iniciado en 1968 y en la actualidad participan más de 35 países.

En cada país participante hay un centro nacional y, en algunos países, varios centros regionales donde se reciben las notificaciones, se clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se almacena y se procesa la información y periódicamente (cada tres meses) esta se envía al Centro Colaborador del Programa situado en Uppsala (véase la figura 14).

Las reacciones adversas comunicadas son evaluadas por profesionales del Centro de Farmacovigilancia, procurando establecer la causalidad o asociación entre el evento observado y el o los fármacos sospechosos.

Esta evaluación puede dar origen a medidas restrictivas tales como limitar la prescripción de un fármaco en vigencia de determinadas circunstancias, o bien sugerir el retiro de un medicamento del mercado. Estas acciones son llevadas a cabo por la institución que autoriza el registro y comercialización de los medicamentos en el país respectivo.

Entre las ventajas de este sistema se incluyen que permite recolectar información sobre medicamentos usados por pacientes ambulatorios y hospitalizados; puede detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes, y presenta un bajo costo de implementación y manutención.

Algunas de las desventajas son la subdetección de efectos adversos y la imposibilidad de calcular la incidencia de reacciones adversas, debido a que no es factible conocer el número total de usuarios de un determinado medicamento. Los formatos de notificación son prácticamente iguales en todos los países; lo que varía ligeramente de un país a otro es el tipo de reacciones notificadas y los profesionales que notifican. Los datos básicos que cada centro nacional transmite al Centro Coordinador del Programa en Uppsala son los siguientes: [55]

- a) Identificación del paciente (sexo, edad, fecha de nacimiento, estatura, peso).
- b) Descripción de la reacción adversa según la terminología en el Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS.
- c) Información sobre los medicamentos administrados, con mención de sus dosis y pauta de administración, así como fechas de inicio y final de la toma e indicación que motivó la toma.
- d) Otros datos básicos (por ejemplo, información sobre reexposición; si la hubo, desenlace de la reacción, complicaciones) y comentarios del Centro Nacional.

Por tanto, se deben notificar: [54]

- Reacciones de medicamentos de reciente introducción en terapéutica.
- Reacciones mortales.
- Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente.
- Reacciones que provoquen ingreso hospitalario.

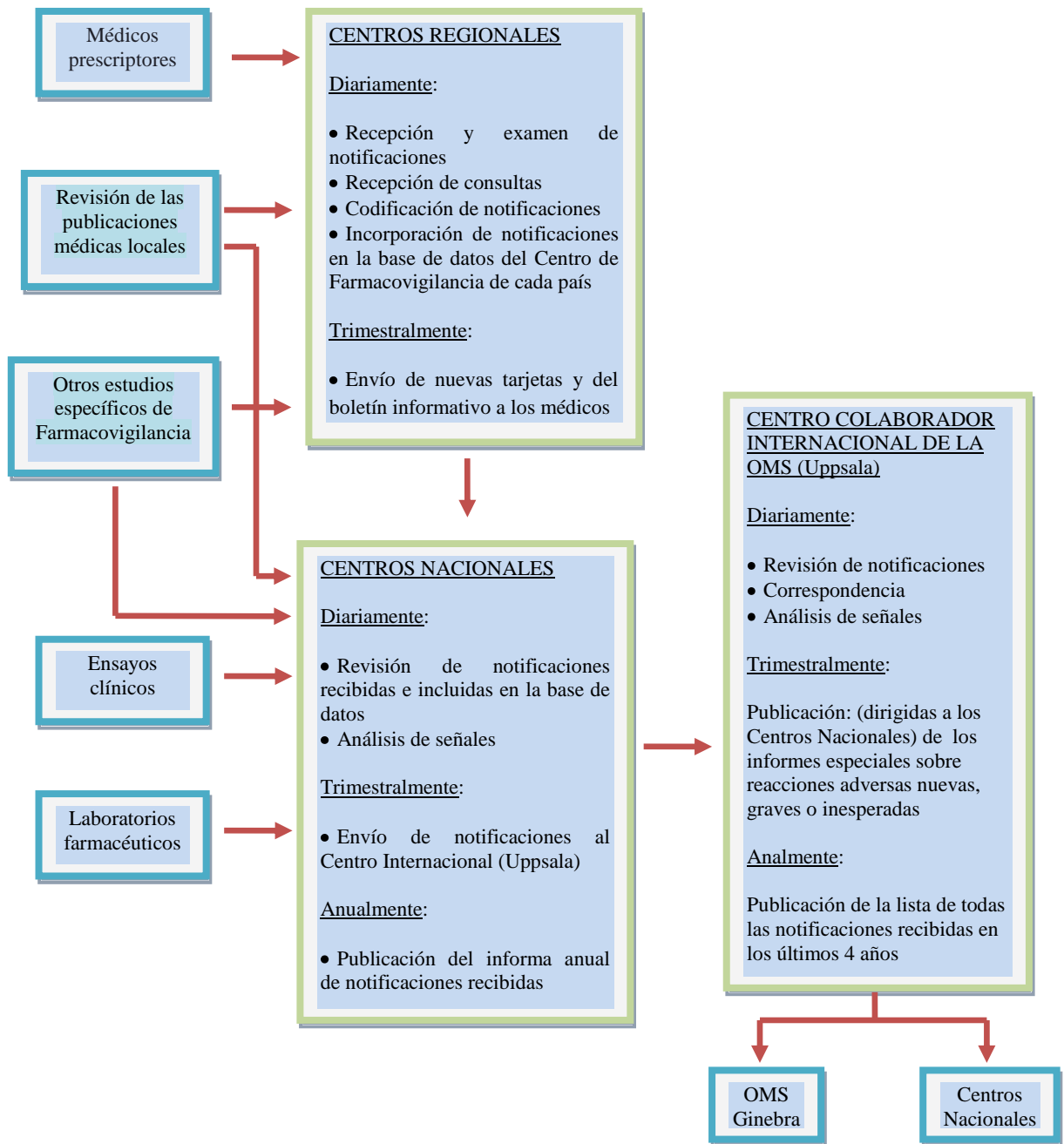


Figura 14 *Origen de las notificaciones: papel de los centros regionales y nacionales y funciones del Centro Colaborador Internacional de la OMS de Uppsala, en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS*

- Reacciones que alarguen la estancia hospitalaria.
- Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar.
- Reacciones que provoquen malformaciones congénitas.
- Reacciones que provoquen efectos irreversibles.

El sistema de notificación consta de 4 fases:

- Primera fase: Recolección de la información.
- Segunda fase: Procesamiento de la información y evaluación.
- Tercera fase: Interpretación de la valoración obtenida.
- Cuarta fase: Retroinformación al notificador e intercambio con otros centros.

Los responsables de realizar las notificaciones son los citados a continuación:

- Médicos.
- Servicios médicos y quirúrgicos.
- Todos los integrantes del equipo de salud.
- Laboratorios productores de insumos para la salud.

La notificación tienen carácter obligatorio para los laboratorios productores y voluntario para los integrantes del equipo de salud. ^[55] *A continuación se describen de manera general algunos de los formatos utilizados para la notificación de RAM, como son los formularios de la FDA, S.S.A, la Tarjeta Amarilla y un formato individual de uso exclusivo para la industria farmacéutica, así como la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. En el **anexo 1** se incluye dicha norma.*

Formato de notificación de RAM ^[57]

Es fundamental el uso de un formato para informar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos; a todo el profesional sanitario, que interviene en la fabricación, distribución, prescripción, dispensación y administración de medicamentos. Dicho formato es emitido a los profesionales de la salud a través de las asociaciones médicas, laboratorios productores, servicios estatales de salud e instituciones del sector salud.

El formato es un impreso en el cual se informan las sospechas de reacciones adversas, y al notificar en el formato se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- 1) Debido a que varios pacientes pueden presentar una misma reacción adversa para un determinado insumo, se deberá enviar la notificación.
- 2) Es muy importante recoger la fecha de inicio y término del tratamiento, así como el desenlace y la información que permite descartar causas patológicas alternativas. Sin embargo no se debe dejar de notificar por carecer de alguna información.
- 3) Se debe notificar todos los medicamentos que ha tomado el paciente en los últimos tres meses, y no solo el medicamento sospechoso.

a) **Formato de la FDA**

En 1973 la FDA introdujo un nuevo formulario de informe voluntario para estimular a los profesionales de la salud a notificar los eventos adversos. El uso de este formulario considerablemente abreviado, dio como resultado un significativo aumento de los informes. [58] Las ventajas de este formato son que proporciona vigilancia de amplias áreas geográficas y de grandes cantidades de pacientes bajo riesgo, es relativamente barato y cubre un amplio espectro de medicamentos y todos los tipos de ambientes terapéuticos. Las desventajas son que la información puede ser errática incompleta, y de confiabilidad cuestionable. En el **anexo 2**, se muestra el formato de notificación voluntaria por profesionales de la salud, emitido por la FDA, de efectos adversos y problemas de productos, donde se debe registrar la información completa acerca del paciente y del producto utilizado para su terapia.

FORMULARIO VOLUNTARIO DE LA FDA

CONSEJOS ACERCA DE LA INFORMACIÓN VOLUNTARIA

Informe experiencias con:

- Medicamentos (fármacos o productos biológicos).
- Dispositivos médicos (incluyendo los de diagnóstico *in vitro*).
- Productos especiales de nutrición (suplementos) dietéticos, alimentos medicinales, alimentos para lactantes.
- Otros productos regulados por la FDA.

Informe los efectos adversos GRAVES. Un efecto es grave cuando el resultado es:

- Muerte.
- Amenazante para la vida (riesgo real de muerte).
- Hospitalización (inicial o prolongada).
- Discapacidad (significativa, persistente o permanente).
- Anomalía congénita.
- Intervención necesaria para prevenir daño o trastorno permanente.

Informe aun cuando:

- Ud. no esta seguro de que el producto sea la causa del suceso.
- Ud. no sepa todos los detalles.

Informe problemas con los productos en lo referente a la calidad rendimiento o seguridad, como:

- Sospecha de contaminación.
- Estabilidad dudosa.
- Componentes defectuosos.
- Envase o rotulado deficientes.

Cómo informar:

- Completa las secciones que correspondan a su comunicación.
- Use la sección C para todos los productos, excepto dispositivos médicos.
- Agregue páginas adicionales si es necesario.
- Use un formulario para cada paciente.
- Informe a la FDA o al fabricante (o a los dos).

Si su notificación involucra un suceso adverso grave con un dispositivo y éste sucedió en una institución fuera de un consultorio médico, dicha institución puede ser obligada

legalmente a informar a la FDA y/o al fabricante. Por favor, notifique al responsable de realizar el informe.

CONFIDENCIALIDAD: La identidad del paciente es mantenida en estricto secreto por la FDA y está totalmente protegida por la ley. La identidad del informante puede ser comunicada al fabricante, a menos que se solicite lo contrario. Sin embargo, la FDA no revelará la identidad del informante en respuesta a pedidos del público, respetando la ley de Libertad de Información.

b) Formato de notificación de sospechas de RAM

El formato emitido por la S.S.A. como ya se mencionó anteriormente, es reciente, ya que las actividades de Farmacovigilancia se iniciaron en 1998. En el **anexo 3**, se muestran un formato oficial emitido por la COFEPRIS. ^[57]

Instructivo de llenado:

1) Aviso de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.

2) Datos del paciente:

- ✚ **Iniciales del paciente:** Indicar las iniciales correspondientes al paciente (iniciar con apellido paterno, materno y nombre).
- ✚ **Fecha de nacimiento:** Indicar año, mes y día.
- ✚ **Edad:** En años. Si los afectados son niños menores de dos años debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- ✚ **Sexo:** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- ✚ **Estatura:** Indicar la estatura del paciente en cm.
- ✚ **Peso:** Indicar el peso del paciente en Kg.

3) Datos de la sospecha de reacción adversa:

- ✚ **Inicio de la reacción:** Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.
 - ✚ **Descripción sospecha de reacción adversa:** Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa.
 - ✚ **Consecuencias del evento:** Marcar con una “X” el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.
- 4) **Información sobre el medicamento sospechoso:** Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por Kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento.
- 5) **Farmacoterapia concomitante:** Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar en el motivo de la prescripción.
- 6) **Datos importantes de la historia clínica:** Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.
- 7) **Procedencia de la información:** Nombre y dirección del Informante (laboratorio productor o profesional). En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un período no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta

si fuera necesario. En caso de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

c) **La Tarjeta Amarilla (TA)**

El programa de la Notificación Espontánea de Reacciones Adversas, (Tarjeta Amarilla) pretende detectar efectos indeseables desconocidos, lo antes posible después de la comercialización de un medicamento. A partir de una experiencia piloto iniciada el año 1982, el Programa de la Tarjeta Amarilla se incorporó en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Posteriormente se difundió a otras Comunidades Autónomas. En estos momentos el Sistema Español de Farmacovigilancia está constituido por quince Centros Regionales y un Centro Coordinador. ^[57] Los siguientes puntos resumen algunas de las funciones del Sistema Español de Farmacovigilancia:

- Evalúa las notificaciones recibidas para detectar asociaciones fármaco-reacción desconocidas.
- Resuelve consultas relacionadas con la terapéutica.
- Elabora información periódica sobre efectos indeseables.
- Se puede notificar una sospecha de reacción adversa rellenando los datos solicitados en la tarjeta amarilla adjunta.
- Deben notificarse todas las Reacciones Adversas observadas tanto en la atención primaria como en la hospitalaria, y en particular las siguientes:
 - a) Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con fármacos de reciente introducción en terapéutica.
 - b) Todas las sospechas de reacciones mortales, que pongan en peligro la vida del paciente, que provoquen ingreso hospitalario o que prolonguen la estancia hospitalaria, las malformaciones congénitas y los efectos irreversibles.

La Tarjeta Amarilla que se muestra en el **anexo 4**, es sencilla, consta básicamente de los datos del paciente, la descripción de los efectos adversos, los medicamentos utilizados con nombre genérico farmacológico y comercial, las dosis, vía de administración y fechas

de comienzo y final del tratamiento, además del fin terapéutico de la prescripción. Se coloca en primer lugar el fármaco sospechoso. La ficha contiene además otras consideraciones de las reacciones adversas, uso de otros fármacos conjuntamente y los datos del profesional prescriptor. Las notificaciones pueden entregarse personalmente, enviarse por correo, e-mail, fax o telefónicamente. Los profesionales notifican sobre una base de voluntariedad y confidencialidad. [57]

Contenido de la Tarjeta Amarilla

- **Nombre del paciente:** indicar sólo las iniciales.
- **Peso:** expresarlo en Kilogramos. Considerar dos decimales en los niños.
- **Altura:** en metros, con dos decimales. Este dato tiene importancia cuando se trata de menores o en la aplicación de drogas de uso oncológico.
- **Edad:** en años, si los afectados son niños menores de dos años, debe expresársela en meses, añadiendo la fecha de nacimiento. Cuando se trata de malformaciones congénitas; Informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección. Agregue la edad de la madre.
- **Sexo:** indique F si es femenino y M si es masculino.
- **Descripción del cuadro clínico:** Indique la enfermedad de base y toda condición médica previa de importancia.
- **Descripción de la RAM:** indique los signos y síntomas del evento adverso que motivó la notificación, aunque se trate de una RAM conocida es importante su notificación.

SI SE DETECTA UN EFECTO TERAPÉUTICO NO CONOCIDO HASTA LA FECHA, PUEDE CONSIGNARSE EN ESTE RENGLÓN.

En caso de tratarse de malformaciones congénitas precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto.

SI SE DETECTASE FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA A UN MEDICAMENTO, DEBE COMUNICÁRSELO COMO EFECTO ADVERSO.

- **Fármaco:** señalar en primer término la droga sospechosa, su nombre genérico (denominación común internacional) y comercial. Notifique todos los demás fármacos administrados al paciente, incluidos los de automedicación.
- **Indicar la dosis diaria:** En pediatría indique por Kg de peso. Señale la vía de administración: Oral, IM, EV.
- **Finalidad terapéutica:** indicar la causa o síntoma que motivó la medicación.

CONSIDERACIONES DE LA REACCIÓN.

Resultados: Después de sucedida la reacción, ¿cuál el resultado final?

- Marque con una cruz.
- Señale si la reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa.

Observaciones: Marque con una o varias cruces según las distintas situaciones.

LOS EFECTOS ADVERSOS MOTIVADOS POR ELEMENTOS DE TECNOLOGÍA (CATÉTERES Y OTROS) DEBEN SER COMUNICADOS.

Datos del profesional notificador: Pueden ser sólo iniciales y lo indispensable para canalizar una respuesta, si fuera necesario.

d) Formulario de Notificación Individual

También existe un formato especial emitido por la Agencia Española del Medicamento, que va dirigido a la Industria Farmacéutica, a las asociaciones fabricantes de sustancias y especialidades farmacéuticas y de laboratorios homeopáticos. En donde las obligaciones en Farmacovigilancia se aplican a todos los medicamentos autorizados, con independencia de su fecha de autorización. Toda sospecha de reacción adversa se deberá notificar en un formulario especial y deberá ser llenado por los profesionales de la salud como se indica a continuación.

Estos son algunos ejemplos de los formatos donde se pueden reportar las sospechas de reacciones adversas, y gracias a estos reportes se pueden prevenir dichas reacciones adversas, por lo que es obligación de los profesionales de la salud que se cumpla de la manera más eficiente esta vigilancia de los medicamentos. ^[57]

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL DIRIGIDO A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, EN ESPAÑA

INSTRUCCIONES GENERALES

- 1) Este formulario es una adaptación del modelo CIOMS I de notificación de reacciones adversas a medicamentos, para la exclusiva utilización de los laboratorios farmacéuticos en su comunicación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).
- 2) Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del laboratorio y el número asignado a la notificación.

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTE FORMULARIO

- ❖ El número de notificación del Laboratorio es el que éste utiliza para su archivo a nivel internacional. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial con la que esté relacionada.
 - ❖ Este número se cumplimentará únicamente al SEFV.
1. Las iniciales del paciente, y también las del profesional sanitario que detectó la R.A., incluidas en el apartado 24d, se registrarán por las siguientes normas:
 - Las dos primeras posiciones por la izquierda están reservadas para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.

- Se colocará Ø en la primera posición si sólo se tiene un nombre, cuya inicial se situará en la segunda posición.
- En caso de apellidos compuestos se utilizará únicamente las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplos:

JLPG José Luis Pérez González.

JPG José Pérez González.

JLPR José Luis Pérez-González y Rodríguez.

JPR José Pérez-González y Rodríguez-Gómez.

- Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

7. Se describirá la posible reacción adversa de forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. Una notificación podrá acompañarse de cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

8-13b. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

14. El medicamento se identificará, a ser posible, por su nombre comercial, pudiéndose añadir, si se desea, su nombre genérico (DCI) entre paréntesis. En el caso de productos biológicos (vacunas, sueros, hemoderivados, etc.) se debe indicar además el número del lote administrado.

15. En el caso de que la administración no sea diaria, se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o el número de

veces que se ha utilizado (indicando en este caso la dosis de cada toma, NO la dosis total).

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p. ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

24e. La evaluación de la causalidad por parte del Responsable de Farmacovigilancia será opcional, pero en caso de realizarla se especificarán los criterios utilizados.

2.9. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR) ^[58]

Introducción

Cuando se solicita a las autoridades sanitarias la aprobación para la comercialización de un medicamento, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad se basan generalmente en unos cuantos miles de pacientes. Bajo tales circunstancias, resulta difícil la evaluación profunda del perfil de seguridad de un medicamento. Para presentar un panorama comprensible de la seguridad clínica, es importante realizar el monitoreo cercano de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de su comercialización. Dicho monitoreo constituye una responsabilidad compartida entre las autoridades sanitarias y los titulares del registro sanitario. Los Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR) representan la experiencia obtenida a través del monitoreo de la seguridad de un producto medicinal con la finalidad de:

- Reportar cualquier información nueva y relevante, obtenida de todas las fuentes apropiadas (reportes de eventos adversos espontáneos, estudios clínicos, literatura, etc.).

- Relacionar estos datos con los pacientes expuestos a un medicamento específico.
- Resumir el estado del registro sanitario en el país o países en que se comercializa el medicamento.
- Informar los sitios donde se ha sometido a registro el producto, reportando si se ha registrado, y en su caso si este registro se ha negado y la razón.
- Indicar cuándo deben realizarse cambios en la información del producto para optimizar su uso.

La elaboración de este reporte es una más de las actividades que realiza una unidad de Farmacovigilancia en beneficio de la salud de la población mexicana, ya que facilita la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves / letales que ameriten algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto o bien, la realización de planes de acciones para contrarrestarlas, etc.

Objetivos

Contar con una herramienta que facilite la elaboración de los reportes periódicos de seguridad (PSUR), especificando de manera clara la información que debe contener y el formato que deberá usarse para su envío a las autoridades sanitarias. Contar con sugerencias, metodología y/o formularios (tomados de información internacionales) que pueden ser opcionalmente considerados por una unidad de Farmacovigilancia para el cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia.

Fundamentos de la Secretaría de Salud y aclaraciones a la NOM 220 relacionadas a PSUR (COFEPRIS - Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios).

Este punto de la guía se desarrolla de la siguiente forma:

- 1) Con letra cursiva se presenta lo que expresa la NOM 220 de Farmacovigilancia.
- 2) Con letra en subrayado se presentan todos aquellos puntos que la norma no abarca y deberán ser tomados en consideración para la elaboración de los reportes periódicos de seguridad.
- 3) En letra normal se presenta la parte aclaratoria a la NOM.

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, “Instalación y operación de la Farmacovigilancia”

6. Actividades de Farmacovigilancia.

6.1 De los titulares de los registros de medicamentos.

6.1.4 Los titulares del registro deben realizar reportes periódicos de seguridad para todos los medicamentos autorizados, siguiendo los lineamientos internacionales (ICH) y se enviarán:

6.1.4.1 Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha de autorización.

Aclaración: durante los dos primeros años deberá realizarse un PSUR cada seis meses, a partir de la fecha de aprobación / registro en México (no la fecha internacional de aprobación del medicamento).

6.1.4.2 Los tres años siguientes un reporte anual. A partir del tercer año y hasta el quinto, deberá enviarse un reporte anual, de igual forma, en la fecha de aniversario de su aprobación / registro en México.

6.1.4.3 Después cada cinco años. A partir del sexto año de que el producto ha sido aprobado / registrado en México, deberá presentarse el RPS cada cinco años.

Aclaración: Una vez que cada producto cumpla 5 años de existencia solo presentará un reporte periódico de seguridad que abarque el periodo de los 5 años, mismo que empatará con el requisito para la renovación de registros.

6.1.5 Los reportes periódicos de seguridad deberán ser enviados al CNFV en los tiempos establecidos, asegurándose de que dicho reporte contenga:

Dentro de este punto en la norma falta agregar que el PSUR deberá contener una portada con los siguientes elementos:

- Nombre comercial y genérico del producto del reporte.
- Forma farmacéutica y presentaciones del producto que se esta reportando.
- Periodo que cubre el reporte.
- Nombre y dirección del titular del registro.
- Fecha de registro en México.
- Fecha de elaboración del reporte (día/mes/año).

6.1.5.1 Breve monografía del medicamento comercializado con los nombres genérico y comercial.

Aclaración: Se refiere a la monografía actualizada o reciente del producto (IPP o información para prescribir en su versión amplia).

Los cambios en la información para prescribir o monografía de producto que hayan sido realizados por la ocurrencia de reacciones adversas u otros asuntos de seguridad deben ser notificadas tan pronto como sea posible al Centro Nacional de Farmacovigilancia y éstos son los que se deberán presentar en el siguiente PSUR.

6.1.5.2 Forma farmacéutica.

Es evidente que la forma farmacéutica esta implícita en la IPP o monografía del producto, no será necesario repetirla. Es necesario realizar un PSUR para cada forma farmacéutica, ya que éstas cuentan con un registro diferente, éste reporte deberá incluir todas las presentaciones de ese producto. Por ejemplo: se tiene un medicamento autorizado como tabletas, supositorios y suspensión será diferente PSUR para cada forma farmacéutica, aunque se trate del mismo principio activo. Si el medicamento en tabletas cuenta con diferentes presentaciones como dosis de 200mg, 400mg y 800mg los datos deberán ser explícitos en el mismo PSUR, incluyendo aquellos que sean genéricos intercambiables (tengan o no el mismo número de registro).

Nota: No enviar PSUR de principios activos iguales y de diferentes formas farmacéuticas en uno solo.

6.1.5.3 Periodo del informe y fecha del mismo.

Mencionar el periodo que cubre el PSUR, por ejemplo: “PSUR correspondiente al periodo del 01 de enero del 2004 a 30 de junio del 2004” o “PSUR correspondiente al periodo 01 de enero 2004 al 31 de diciembre del 2004”, etc., así como la fecha en la cual ha sido elaborado.

6.1.5.4 Información relevante acerca del medicamento (ficha técnica de seguridad): número total de casos reportados, número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias), reacciones adversas nuevas incluyendo la naturaleza, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos.

Aclaración: a) Reportar el número total de casos que se presentan nacionales e internacionales (si el medicamento se comercializa en el extranjero): El número de reportes que hayan sido notificados en el periodo que cubre el reporte: durante seis meses, un año, etc. b) Número de casos por cada tipo de reacción: Agrupar los casos de

acuerdo con las reacciones adversas. c) Número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias): Incluir el total de las reacciones adversas graves (serias) ocurridas en el periodo que cubre el PSUR y describirlas por “órganos y sistemas” o bien “términos preferidos” (de acuerdo con el diccionario MEDRA, ICD 09, etc.), por ejemplo descripción de reacciones por término preferido: 250 reacciones graves (serias) de las cuales, pérdida de la conciencia: 06, sepsis: 05, etc. Ejemplo por órganos y sistemas: 250 reacciones graves (serias), de las cuales, desorden hepatobiliar: 10, desorden psiquiátrico: 13, etc. (Anexo 4). d) Reacciones adversas nuevas (no descritas previamente en la IPP) incluyendo la naturaleza (descripción) de la reacción, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento (como sugerencia se puede tomar esta cifra del Pharmaceutical Market Mexico (PMM) realizado por Internacional Medical Statistics (ims™), así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos; lo anterior, indica que es necesario calcular la incidencia (ver punto No. 5 de esta guía “Pacientes expuestos”).

Otros datos que deberán integrarse a los reportes periódicos de seguridad y que no se mencionan en la NOM son los siguientes:

1) Situación mundial de la autorización de la comercialización (si el medicamento se comercializa en el extranjero) y Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades reguladoras referentes a motivos de seguridad. Aclaración: se refiere a información específica sobre el status de autorización, retiro del producto, indicaciones terapéuticas nuevas, contraindicaciones o precauciones en poblaciones especiales, denegación de autorización y su razón, retirada del mercado y porque, ante otras autoridades sanitarias.

2) Estudios.

*Aclaración: Deben comentarse todos los estudios terminados (preclínicos, clínicos y epidemiológicos) que proporcionen información de seguridad y que puedan tener impacto sobre la información del producto, será importante incluir de dichos estudios el número de protocolo y el diseño del mismo, dicha información empatará y será comparada con las tablas que han sido enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia conforme a lo expresado en la Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica***

3) Otra información. (información de casos de última hora que no se integraron en los casos expuestos, información relativa a problemas de eficacia detectados etc.).

* Referencia: *Guía de Farmacovigilancia - reporte de eventos adversos espontáneos*).

** Referencia: *Guía de Farmacovigilancia - para el reporte eventos adversos en investigación clínica*.

Formato y contenido del PSUR ^[58]

Los datos relevantes que deberá contener el reporte y que ya han sido mencionados en el punto anterior son:

- 1) Portada.
- 2) Introducción (monografía del producto).
- 3) Situación mundial de la autorización de la comercialización y Actualización de las medidas adoptadas por las autoridades reguladoras referentes a motivos de seguridad.
- 4) Ficha técnica (se refiere a los puntos que menciona la NOM en el punto 6.1.5.4).
- 5) Estudios.
- 6) Otra información. (información de casos de última hora, relativa a problemas de eficacia detectados etc.).

El formato sugerido se basa en el modelo establecido por ICH E2C, con las adaptaciones propias del entorno regulatorio mexicano (*Anexo 2*). Este formato deberá ser realizado con base en cada producto e incluso podrán ser tomados en cuenta los formatos de las áreas centrales de seguridad de las empresas multinacionales (“Corporativo”).

Envío a las Autoridades Sanitarias del PSUR

La Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional. Los numerales correspondientes al RPS aplican para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios. Los tiempos establecidos por la NOM en sus numerales 6.1.4.1 al 6.1.4.3 se consideran a partir de la fecha de registro / aprobación del medicamento en México (Considerar lo mencionado en el numeral 6.1.4.1 y con base en los requerimientos del artículo 376 de la Ley General de Salud renovación de registro).

El reporte deberá ser enviado al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV):

a) Dirigido a la Directora (or) Ejecutiva (o) de Farmacopea y Farmacovigilancia.

- b)** El trámite será realizado en el Centro Integral de Servicios de COFEPRIS (ventanillas) o en las oficinas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, consultar Directorio. (*Anexo 1*).
- c)** De acuerdo con las políticas de los titulares del registro, los PSUR podrán ser también enviados vía correo electrónico. (*Anexo 1*).
- d)** El PSUR deberá ser entregado acompañado de una carta en papel membretado que indique la fecha en la cual se está entregando el reporte, el producto al que corresponde (nombre genérico y nombre comercial), el número del registro sanitario del producto, el periodo que abarca el PSUR (día/mes/año), el nombre y domicilio del laboratorio productor y la firma del responsable de la elaboración del mismo.
- e)** El PSUR podrá ser entregado de manera electrónica en CD, (si el PSUR es entregado en CD ya no será necesario entregarlo en papel), el CD deberá contener toda la información antes mencionada, acompañado de la portada de CD que contenga: nombre comercial y genérico del producto, laboratorio productor, fecha y número de PSUR.

Responsabilidades

Los reportes periódicos de seguridad deberán ser entregados por todos los titulares de registro que tengan medicamentos comercializados en México, de fabricación nacional y/o extranjera. De acuerdo con la ley, el titular del registro es responsable de la elaboración de PSUR, independientemente de que sus productos sean comercializados por un tercero (distribuidores, otros laboratorios con los que se celebre un contrato, etc.). Para los titulares de registro de medicamentos genéricos (intercambiables o de marca) ésta condición aplica de la misma manera. Se entenderá por titular de registro al responsable sanitario del producto ante las autoridades de salud, independientemente de que comercialice, distribuya o licencie el producto a un tercero para su venta. Las responsabilidades de Farmacovigilancia del titular del registro y del licenciataria deberán ser incluidas en el contrato de licencia. Los reportes periódicos de seguridad deberán contener información de seguridad internacional y nacional en caso de que el producto sea comercializado en el extranjero (es decir, incluir la información de los eventos adversos ocurridos en el extranjero y también los ocurridos en México). Si los reportes producidos por las áreas centrales de seguridad de las empresas multinacionales (“Corporativo”) incluyen la información correspondiente a México podrán ser enviados, en inglés o en español, a las autoridades locales.

Si el producto sólo se comercializa en México, la unidad de Farmacovigilancia del titular del registro será responsable de elaborar el reporte periódico de seguridad para los productos locales. Si el producto tiene registro en México pero no se comercializa el titular de registro deberá enviar al Centro Nacional de Farmacovigilancia un oficio con las razones de la NO comercialización tal como si fuera PSUR en los tiempos establecidos (solo en caso de productos de nueva introducción).

Concordancia con Normas Internacionales

ICH-E2C. Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (Anexo: 2).

ANEXOS

Anexo 1. Directorio

COFEPRIS: FARMAVIGILANCIA: FARMACOPEA: Monterrey No. 33, Río Rhin No. 57
Col. Roma, Col. Cuauhtémoc. C.P. 06500 México, D. F.

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS:

farmacovigilancia@salud.gob.mx; mcbecerril@salud.gob.mx

Teléfonos: 5080 5451, 5080 5200 Ext. 1451, 1452, 1466, 1463 **FAX:** 5514 8581.

Anexo 2. ICH E2C traducción al español

MUESTRA DE PORTADA

INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD DE: (Producto)

Nombre y dirección del titular del registro:

Periodo cubierto por el reporte: (fechas)

Fecha Internacional del registro: (fechas)

FECHA DEL REPORTE

(Otra información de identificación opcional del titular del registro, por ejemplo, número del reporte).

Índice de contenidos del modelo sugerido para el RPS:

1. Introducción.

2. Estado de la autorización en el mercado.

3. Actualización de las acciones tomadas por las Autoridades o el titular del registro por razones de seguridad.
4. Cambios a la información de referencia del producto.
5. Pacientes expuestos.
6. Presentación de casos individuales.
7. Estudios clínicos.
8. Otra información.
9. Evaluación general de seguridad.
10. Conclusiones.
11. Apéndices.

1. Introducción

El laboratorio o la compañía responsable deben dar una breve introducción del producto que incluya la monografía y forma (s) farmacéutica (s), período de reporte y fecha del mismo. La referencia no debe ser hecha sólo al producto incluido en el reporte, sino también a los productos no incluidos. Productos no incluidos son aquellos que sean reportados en informes por separado, por ejemplo; un producto combinado. Si se sabe que un RPS del mismo producto(s) será enviado por otra compañía y alguno de esos datos es incluido en este reporte, la posibilidad de la duplicación de datos debe ser notificada explícitamente.

2. Estado de la autorización en el mercado

Esta sección del reporte provee información acumulada. La información de todos los productos que sean comercializados por el laboratorio, deberá presentarse en una tabla que incluya los siguientes puntos:

- Fecha de registro y renovaciones. (Día/Mes/Año).
- Cualquier información relacionada con la autorización, por ejemplo: límites de indicaciones, si estos son relevantes para seguridad.
- Indicaciones de tratamiento y poblaciones especiales cubiertas por la compañía o laboratorio, cuando sea relevante.

- Negativa de aprobación, incluyendo la explicación brindada por las autoridades regulatorias.
- Abandono por parte de la compañía de una aplicación de la licencia sí es relacionada a seguridad o eficacia.
- Fecha de lanzamiento (si se conoce).
- Nombre comercial del producto que origina el RPS.

Las indicaciones de uso, tipo de población (niños o adultos) y posología, pueden ser las mismas en muchos países donde el medicamento está autorizado. Si hay diferencias importantes que reflejen diferentes tipos de poblaciones de pacientes expuestos, esa información debe ser agregada. Esto es especialmente importante cuando existen diferencias significativas en los nuevos reportes de información de seguridad relacionados con esas las poblaciones expuestas. Si es conveniente y útil, las tablas de información del producto deben separarse, para los diferentes usos del producto o forma farmacéutica. La inclusión de países deberá ser enlistada en orden cronológico con base en las autorizaciones; en caso de múltiples autorizaciones en el mismo país (ej. nueva posología), la fecha internacional de nacimiento de la sustancia activa y de todos los reportes debe ser la fecha inicial (1er. fecha de autorización) con la cual se registró por primera vez en el país.

3. Actualización de las acciones tomadas por las Autoridades o el titular del registro por razones de seguridad

Esta sección debe incluir detalles de las acciones tomadas en relación con la seguridad del producto durante el periodo cubierto por el RPS, por ejemplo:

- Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado.
- Negación de la renovación del registro (especificando la causa).
- Restricciones en la distribución.
- Suspensión de estudios clínicos.
- Modificación de las dosis.
- Cambios en las indicaciones y población recomendada.
- Cambios en la formulación.

Las razones relacionadas con la toma de estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos que las amparen (cuando sea apropiado), así como también anexar las comunicaciones que hubieran sido emitidas a la comunidad médica como resultado de dichas acciones.

4. Cambios en la información de seguridad del producto (monografía) de referencia

Deberá usarse la última versión (efectiva al inicio del periodo del RPS) de la información de seguridad del producto / monografía que haya sido elaborada por la compañía (Company Core Data Sheet CCDS) con su sección de seguridad (Company Core Safety Information CCSI) correspondiente. Los cambios realizados en la información de seguridad de referencia (nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas o interacciones) realizados durante el periodo del reporte deben ser claramente descritos. El documento modificado debe ser usado como referencia para la elaboración del siguiente reporte.

5. Pacientes expuestos

De ser posible, se deberá proporcionar una estimación (cálculo) de la exposición de pacientes en el periodo que cubre el reporte. Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se deberá proporcionar el cálculo de la estimación, así como el método empleado para tal efecto. Si lo anterior no es posible, se deberá proporcionar una explicación (justificación) es decir, si no es posible estimar el número de pacientes expuestos, otras medidas de exposición como “días paciente”, número de prescripciones, número de dosis (en unidades), se considerarán apropiadas; el método utilizado deberá ser explicado. Si ésta u otras medidas más precisas no están disponibles, entonces deberá proporcionarse la cantidad del producto total vendido (en tonelaje). Puede utilizarse el concepto “dosis diaria definida” para estimar la exposición de pacientes. De ser posible y si es relevante, se deberá incluir información como sexo y edad (especialmente en pacientes pediátricos vs. adultos). Cuando exista un patrón de reportes que indique un problema potencial, se deberán proporcionar datos detallados del país (como por ejemplo: dosis diaria recomendada localmente); u otra segmentación (como por ejemplo: indicación, forma farmacéutica. Cuando el RPS, incluya la información relacionada con eventos adversos de estudios clínicos, deberán proporcionarse los denominadores relevantes correspondientes (de acuerdo con cada estudio). Para estudios que aún no hayan concluido (ongoing) o en fase ciego, se podrá hacer una estimación de la exposición del paciente.

6. Presentación de casos

6.1 Consideraciones generales. Todos los casos recibidos, aún aquéllos sin confirmación médica deben ser incluidos en el reporte. Con respecto a la literatura, el titular del registro debe monitorear periódicamente y de manera estandarizada la información científica de seguridad de sus productos. Los casos publicados serán considerados como reportes

espontáneos, aún cuando deriven de estudios clínicos; la cita bibliográfica debe presentarse en el reporte.

6.2 Listado de casos. Los siguientes casos serán enlistados:

- Reportes espontáneos, deberán listarse todas las reacciones adversas: serias y no serias descritas previamente en la información del producto.
- Todas las reacciones serias (atribuibles al medicamento, ya sea por el investigador o por el patrocinador) disponibles de los estudios clínicos o de programas de uso compasivo.
- Todas las reacciones serias o no serias no descritas, y las de la literatura (que se tengan documentadas).
- Todas las reacciones serias recibidas de las autoridades regulatorias (este punto está siendo analizado por la Secretaría de Salud, con el fin de que las notificaciones de eventos adversos que hayan sido recibidas por ellos de manera directa sin involucrar al laboratorio en el proceso de reporte, sean incluidas en el RPS correspondiente).
- Debe evitarse la duplicación de reportes de la literatura contra los reportados directamente a las autoridades regulatorias, de los cuales el titular del registro tenga conocimiento. Es decir, evitar enviar dos veces el reporte si éste ya ha sido notificado previamente a las autoridades (en caso de que el laboratorio tenga conocimiento de que dicha reacción que ha sido publicada ha sido también notificada a las autoridades regulatorias del país).

6.3 Tabulación resumida. Contenido:

- Por aparatos y sistemas.
- Grupo de edad.
- Sexo.
- Serios y no serios.
- Esperados o no esperados.
- Fuente del reporte.
- Forma farmacéutica.

7. Estudios clínicos

Deberán ser discutidos todos los estudios (no clínicos, clínicos, epidemiológicos) con información de seguridad de impacto potencial para el producto, estudios específicamente planeados o en progreso y estudios publicados que contengan asuntos de seguridad.

7.1 Análisis recientes de los estudios patrocinados por la compañía

Los análisis más recientes de los estudios patrocinados por la compañía, así como todos los estudios relevantes que contengan información de seguridad importante obtenida durante el periodo que cubre el RPS deberán ser descritos, incluyendo los datos epidemiológicos, toxicológicos o de investigación del laboratorio productor. El diseño del estudio y sus resultados deberán presentarse de forma clara y concisa, siguiendo los estándares para el análisis y descripción de datos que aplican en los reportes de estudios clínicos y no-clínicos.

7.2 Estudios planeados enfocados en la seguridad: nuevos, iniciados o en continuación durante el periodo de reporte

Deberán describirse los nuevos estudios planeados o conducidos específicamente para examinar la seguridad (actual o hipotética). Ejemplo: objetivo, fecha de inicio, fecha proyectada para término, número de sujetos, resumen del protocolo, etc. Siempre que sea posible, se presentará un análisis en el intervalo del estudio y subsecuentemente cuando este sea completado, se presentará el análisis con los resultados finales en el informe periódico de seguridad, tal y como se describe en el punto 7.1.

7.3 Publicación de estudios de seguridad

Los reportes científicos de literatura médica, incluyendo publicaciones relevantes, resúmenes de reuniones, hallazgos de seguridad importantes (positivos o negativos), deben ser incluidos en el reporte, así como las referencias de su publicación.

8. Otra información

8.1. Información relacionada a eficacia

Los reportes de falta de eficacia relevantes, que pueden representar una amenaza significativa para la población, en relación con los productos utilizados en enfermedades graves o que amenacen la vida deben describirse o explicarse.

8.2. Información de seguimiento relevante

Aunque la base de datos se haya cerrado para su evaluación, si existen datos significativos ó nuevos de algún caso (por ejemplo reportes de seguimiento de un evento adverso previamente notificado) esta información debe tomarse en cuenta en la evaluación general de seguridad (ver numeral 9).

9. Evaluación General de Seguridad

Constituye un análisis conciso de los datos presentados, incluyendo cualquier información nueva relevante (8.2), seguido de la evaluación hecha por el titular del registro en relación

con los datos recolectados durante el período que cubre el RPS y desde la perspectiva de la experiencia acumulada; debe hacer énfasis en cualquier información nueva referente a:

- Cambios en las características de las reacciones enlistadas (ej. severidad, desenlace, población).
- Reacciones serias no enlistadas, considerando la perspectiva de los reportes acumulados.
- Reacciones no serias no enlistadas.
- El incremento en la frecuencia de reporte de reacciones enlistadas, incluyendo comentarios sobre la posibilidad de que los datos reflejen un cambio significativo en la ocurrencia de reacciones adversas.

Explicar claramente cualquier situación nueva de seguridad con respecto a:

- Interacciones medicamentosas.
- Experiencia con sobredosis, deliberada o accidental, y su manejo.
- Abuso o mal uso.
- Experiencia, positiva o negativa, del uso durante el embarazo o lactancia.
- Experiencia en grupos especiales de pacientes (niños, ancianos, falla orgánica).
- Efectos de tratamientos a largo plazo.

10. Conclusión

- Cuáles datos de seguridad han cambiado con respecto a la experiencia acumulada y la información de seguridad de referencia (Company Core Sheet Information CCSI).
- Especificar y justificar cualquier acción recomendada o iniciada.

7.4 Anexo 4 Formularios Sugeridos (numeral 6.1.5.4 - inciso “C”)

Descripción del Evento Aparato o sistema / Término médico del evento	Origen del evento adverso reportado		
	Evento espontáneo No (%)	Estudio clínico No (%)	Literatura No (%)
Sub- Total			
Sub- Total			
Sub- Total			
Sub- Total			

Cálculo de pacientes expuestos.

Datos necesarios.

Número de unidades vendidas. Fuente recomendada PMM distribuido por IMS.

Presentación del producto en mg, g, ml, etc.

Dosis diaria estimada en mg, g, ml, etc.

Fórmula:

$$\text{Pacientes Expuestos} = \frac{\text{No. de unidades vendidas} \times \text{presentación del producto}}{\text{Dosis diaria estimada}}$$

Fórmula ejemplo:

No. de unidades vendidas = 15, 484, 866

Presentación producto A = Tabletas de 0.4 mg

Dosis diaria estimada = 8 mg

$$\text{Pacientes Expuestos} = \frac{15, 484, 866 \times (0.4 \text{ mg})}{8 \text{ mg}} = 774,243.3$$

No. de pacientes expuestos = 774,243 (expresar en números redondos).

La estimación comentada tiene dos consideraciones importantes a tomar en cuenta:

- 1) Los reportes que contienen información sobre productos de distribución internacional, se debe basar en la información obtenida del Reporte periódico de Seguridad Corporativo (cuando este exista).
- 2) Los reportes que contienen información sobre productos locales (México), que incluso sean vendidos a otros países, debe basarse en el PMM (Mercado Farmacéutico Mexicano), distribuido por IMS (International Medical Statistics).

NOTA: En caso de que la compañía que posee los derechos del registro del producto considere que la información correspondiente al número de unidades vendidas de un producto es confidencial, se recomienda utilizar la información pública contenida en el reporte **PMM**.

3. FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Es importante recordar que las primeras experiencias documentadas en materia de Farmacovigilancia estuvieron en su mayoría relacionadas directa o indirectamente con la administración de medicamentos en niños. Cabe destacar la asociación de casi un centenar de muertes en el año 1937 del consumo de jarabe de sulfonamida para niños que contenía dietilenglicol como excipiente (hecho que llevó a la creación de la FDA de EE.UU) o, en la década de los setenta, al consumo de talidomida como hipnótico y sedante en embarazadas, con la aparición de 10.000 casos de malformaciones congénitas focomelias. El seguimiento postautorización de los medicamentos es necesario para evaluar efectos adversos no conocidos en el momento de la autorización de comercialización, porque presenten una incidencia baja (menor a un caso por cada 500 pacientes expuestos, $<1/500$), requieran períodos de exposición prolongados o aparezcan en condiciones de uso o poblaciones distintas a las evaluadas en los ensayos clínicos.

En este sentido, la población pediátrica es una de las más afectadas, su inclusión en los ensayos clínicos es limitada y la utilización de los medicamentos fuera de indicación en estos pacientes es frecuente. En el año 2004, la EMEA publicó un análisis de los daños producidos por el uso de medicamentos en niños en condiciones distintas a las autorizadas. Los datos provenían tanto de revisiones bibliográficas como de la base de datos europea *Eudravigilance*.^[59]

En el período comprendido entre diciembre de 2001 y marzo de 2004 esta base de datos recogió un total de 820 sospechas de reacciones adversas graves a medicamentos en niños, de las cuales 130 fueron fatales y 361 produjeron la hospitalización de los pacientes o la prolongaron. Estos datos deben considerarse teniendo en cuenta que la infranotificación espontánea de reacciones adversas puede infraestimar el problema real de esta utilización de medicamentos. El perfil de las reacciones adversas recogidas en menores difiere considerablemente del de adultos. Evidentemente, las alteraciones congénitas se recogen de forma exclusiva en esta población, pero, además, destacan las reacciones adversas producidas por medicamentos antiinfecciosos, antiasmáticos y

utilizados en los tratamientos de patologías gastrointestinales, fármacos que, por otra parte, reflejan las enfermedades mas frecuentes en esta población.

Por otra parte, destaca el hecho de que las reacciones neuropsiquiátricas parecen ser más frecuentes en niños que en adultos (26% frente al 14% del total de las notificaciones). Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de establecer medidas para mejorar la información de los medicamentos utilizados en menores.

La utilización de fármacos fuera de las condiciones de uso autorizadas implica la ausencia de recomendaciones en la información del medicamento (ficha técnica, prospecto, etc.) y conlleva mayor número de errores en la dosificación y mayor frecuencia de reacciones adversas en esta población.

El papel del farmacéutico en el equipo interdisciplinar pediátrico parte del principio básico y esencial de que la atención farmacéutica es competente en el uso apropiado de los medicamentos por parte del usuario, en este caso durante la etapa de la niñez. Es decir, la participación y colaboración para la provisión de una farmacoterapia adecuada, con el fin de alcanzar unos resultados deseados, tales como prevenir la enfermedad, aliviar o curar unos síntomas, etc.

Algunas de las acciones más relevantes de los farmacéuticos, desde la perspectiva de la atención farmacéutica, se exponen a continuación:

- Dispensación informada de los medicamentos y productos sanitarios.
- Control del uso correcto de los mismos y vigilancia del cumplimiento de la prescripción, farmacológica y no farmacológica, en su caso.
- Seguimiento farmacoterapéutico al objeto de prevenir, detectar y resolver los problemas relacionados con la medicación.
- Participación en los programas de educación sanitaria dirigidos a la población infantil.
- Participación y colaboración en la elaboración de los procedimientos y protocolos de actuación, especialmente en materia farmacológica (URM).
- Nexo de unión entre los médicos (pediatras, médico de familia), otros profesionales sanitarios y los pacientes (padres y cuidadores), para asegurar una asistencia farmacéutica óptima.

3.1. Características de la terapéutica farmacológica en pediatría ^[59]

La terapia farmacológica en pediatría plantea en la práctica el reconocimiento de unas características diferenciales respecto a la utilización de los medicamentos a lo largo de la edad adulta. Se pueden concretar en las seis siguientes:

- 1) Adaptación fisiológica progresiva desde el nacimiento hasta la adolescencia y, posteriormente, la edad adulta, que condiciona la respuesta farmacológica (farmacodinamia y farmacocinética).
- 2) Carencia de medicamentos específicos, salvo excepciones (preparados y formulaciones pediátricas), para algunos síndromes y enfermedades de alta prevalencia.
- 3) Carencia de un método universal para el cálculo de las dosis pediátricas, para cada uno de los tramos de edad y desarrollo.
- 4) Carencia de ensayos clínicos específicos.
- 5) Patologías específicas de la edad infantil.
- 6) Asistencia habitual de cuidadores en la administración de los medicamentos.

Adaptación fisiológica

La población pediátrica no es homogénea al estar compuesta por un colectivo de población que se suele dividir en los siguientes tramos:

- Recién nacido (prematuro y a término, hasta las cuatro semanas).
- Lactante (desde cinco semanas hasta el año).
- Preescolar (hasta los seis años).
- Escolar (de seis a doce años).
- Adolescente (hasta los dieciséis años).

También en la bibliografía médica se puede encontrar la siguiente distribución:

- Neonato (desde el nacimiento hasta un mes).
- Infante (desde un mes hasta dos años).
- Niño (desde dos años hasta el comienzo de la pubertad).
- Adolescente (desde el comienzo de la pubertad hasta la edad adulta).

Cada segmento de edad presenta unas características distintas en función del grado de madurez de los diferentes procesos fisiológicos (funciones digestiva, renal hepática, cardiovascular). Es obvio que la adaptación biológica progresiva, desde el nacimiento hasta la adolescencia, produce una serie de modificaciones metabólicas, bioquímicas y fisiológicas que van afectando a los procesos y mecanismos farmacodinámicos (acceso y sensibilidad de receptores) y farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los medicamentos administrados por las diferentes vías de acceso e incorporación al organismo, en constante evolución hacia la madurez, como se analiza más adelante.

Carencia de medicamentos específicos

Salvo excepciones (paracetamol e ibuprofeno para administración infantil, formulaciones galénicas en supositorios infantiles, fórmulas líquidas solubles pediátricas) los medicamentos disponibles son los que se han autorizado para los adultos con las recomendaciones oportunas, indicadas en la ficha técnica y el prospecto, respecto a las dosis pediátricas, tema que en las últimas décadas está cada vez más presente.

Esta circunstancia conduce, a veces, al empleo de medicamentos no aprobados expresamente en pediatría, como, por ejemplo, la situación planteada con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina). Las agencias española y europea del medicamento consideran que estos medicamentos no están indicados para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. En el supuesto extraordinario de que, por necesidades clínicas, el médico estableciese un tratamiento con alguno de estos antidepresivos en un niño o adolescente, es necesario realizar un seguimiento estrecho del paciente, especialmente al comienzo del tratamiento, ya que pueden aparecer comportamientos hostiles e ideas suicidas.

Dosis pediátricas

El régimen de dosificación en los niños debe ajustarse a la edad, las circunstancias fisiopatológicas y, si procede, a las diferencias sexuales en la pubertad. La edad significa la expresión de la madurez fisiológica alcanzada por el niño. En este sentido, la edad de ocho años o la de un adolescente, en general, se aproximan más al comportamiento farmacocinético previsible en el adulto que la respuesta farmacocinética en el neonato

para un mismo fármaco de uso habitual. Se recomienda consultar la posología en las fuentes adecuadas, tales como ficha técnica del medicamento (facultativos), prospecto (usuarios), bases de datos acreditadas y publicadas por instituciones de solvencia científica; información, esta última, basada en el análisis sistemático de los resultados y datos obtenidos a través de los procedimientos de investigación de la farmacocinética y Farmacoepidemiología de poblaciones y de Farmacovigilancia. Es muy frecuente en los prospectos de medicamentos autorizados para los adultos expresiones del tipo “no se ha determinado la eficacia y seguridad del producto en niños”. No obstante, cuando los conocimientos, derivados de la práctica de utilización pediátrica de los medicamentos, son suficientemente sólidos se informa en los prospectos sobre la dosificación, como en los casos que se muestran a continuación, a título de ejemplos concretos:

En una especialidad genérica de diazepam (comprimidos de 5 mg), se informa para los niños: 2 a 2.5 mg, 1 o 2 veces al día, incrementándose gradualmente según necesidades y tolerancia; como norma general 0.1-0.3 mg/kg al día. Debido a la variedad de respuesta de los niños a los medicamentos que actúan sobre el SNC, debe iniciarse el tratamiento con la dosis más baja e incrementarse según se requiera. No utilizar en niños menores de 6 meses de edad.

Para metoclopramida: la dosis habitual para un niño de más de 3 años es de 0.5-1 cucharilla dosificadora (5 ml) 3 veces al día (una toma cada 8 horas), lo que significa un máximo de 3 cucharillas (15 mg de metoclopramida). Para niños de hasta 3 años existen gotas.

La posología infantil para ibuprofeno (forma farmacéutica líquida, con dosificador de 5 ml) es como sigue: la dosis diaria es de 20 mg por kilogramo de peso corporal, repartida en varias tomas, y será, en cualquier caso, establecida por el médico. Como pauta orientativa, se recomiendan las siguientes dosis: niños menores de 2 años, 1 medida de 2.5 ml, 3-4 veces al día; niños de 8 a 12 años, 2 medidas de 5 ml, 3-4 veces al día. En niños de menos de 30 kg de peso no debe sobrepasarse la dosis de 6 medidas de 5 ml al día, salvo expresa indicación del médico. No sobrepasar la dosis recomendada. En la fiebre y el dolor, se administrará cuando aparezcan los síntomas y se suspenderá una vez hayan desaparecido. En el caso particular del ácido acetilsalicílico (AAS 500 mg, genérico): como analgésico y antipirético, adultos y niños mayores de 12 años, 1 comprimido de 500 mg

cada cuatro o seis horas, o 1 o 2 comprimidos de 500 mg inicialmente, siguiendo con 1 comprimido de 500 mg cada cuatro horas si es necesario, mientras persistan los síntomas (no pasar de 8 comprimidos de 500 mg diarios). No obstante, en cualquier situación, siempre hay que seguir las indicaciones del médico prescriptor. La ficha técnica de un medicamento es el documento oficial de información científica y técnica que tienen que conocer y manejar los profesionales sanitarios.

A veces las características farmacocinéticas condicionan el régimen de dosificación. Así, el antiepiléptico carbamacepina es capaz de inducir su propio metabolismo (autoinductor metabólico, de tal manera que su semivida de eliminación disminuye de 35.6 a 21 horas tras múltiples dosis y la concentración plasmática, en situación de equilibrio estable, se puede reducir hasta un 50 % a las tres semanas, aproximadamente, de tratamiento. Esta característica farmacocinética obliga al ajuste de dosis.

Ensayos clínicos

La tendencia actual es la realización, con las debidas garantías éticas y técnicas, de ensayos clínicos en niños. En efecto, desde 1998, una ley federal de los Estados Unidos de América (*Pediatric Rule*) obliga a los laboratorios farmacéuticos a presentar un expediente de solicitud de aprobación de medicamentos a la vez para los adultos y para la edad infantil. En el año 2000, la Comisión Europea aprobó un documento titulado *Better Medicines for Children* con varios objetivos, siendo el primero la recomendación de aumentar la disponibilidad de productos aprobados que se adapten adecuadamente a las necesidades de los niños de distintas edades. En 2004 se propuso la creación de un registro europeo de ensayos clínicos en niños (*European registry of clinical trials in children*). Más adelante se proporciona una descripción más amplia acerca de estos documentos. ^[59]

Patologías específicas en pediatría

Ciertos fármacos sólo pueden administrarse, y por tanto conocer su comportamiento y evaluarse, en patologías específicas de la edad infantil, en sus diversos tramos, tales como persistencia del ductus, apnea del prematuro, convulsiones febriles, raquitismo, trastornos por déficit de atención, enuresis nocturna, falta de crecimiento, etc.

Asistencia en la administración de los medicamentos

Los niños, a excepción de los adolescentes, carecen de autonomía a la hora de tomar los medicamentos, incluida la vía oral. La asistencia de padres, familiares, cuidadores, enfermeras en hospitales, es lo habitual y en la mayoría de los casos imprescindible. Por tanto, son estas personas las que deben recibir toda la información pertinente, que debe ser comprendida y asimilada, sobre la situación del paciente infantil y su medicación, en todo caso, por parte del médico de familia, pediatra, enfermera y farmacéutico. Hay que tener presente que la información forma parte del tratamiento con el fin primordial de contribuir a minimizar los riesgos de un posible fracaso terapéutico y efectos adversos. Una de las funciones más importantes del farmacéutico es proporcionar información sobre medicamentos tanto al resto de los profesionales sanitarios como a los pacientes y usuarios, entre otros objetivos, para contribuir de forma decisiva al uso racional de los medicamentos. Es indispensable que el paciente y, en la práctica pediátrica, las personas responsables de administrar la medicación sean conscientes de la enfermedad y la importancia de la administración correcta y responsable de la misma. Se debe procurar que tanto el niño, a partir de una cierta edad, como sus padres comprendan la enfermedad y el efecto que tiene sobre ella la medicación prescrita, así como la importancia de tomarla de manera regular hasta la finalización del tratamiento. Los médicos, farmacéuticos y enfermeras, de manera coordinada, deben dar las instrucciones adecuadas sobre la administración correcta de la medicación.

Así, entre otros aspectos, los horarios, la posología, si la toma es antes o después de las principales comidas, la preparación extemporánea de una medicación y su conservación, el fraccionamiento de formas sólidas, el uso correcto de sistemas inhalatorios, la utilización de jeringas precargadas, las aplicaciones tópicas y de colirios, las medidas higiénicas a observar, la administración de dos o más medicamentos simultáneamente, los riesgos de incumplimiento, posibles reacciones adversas, etc., son cuestiones y situaciones muy frecuentes que los padres y cuidadores deben conocer con detalle, a tenor de la amplia casuística que ocurre a diario en las oficinas de farmacia. La automedicación es muy peligrosa durante la infancia, por lo que la inducida por padres o cuidadores, sin la asistencia del profesional sanitario, es decir, del farmacéutico, supone un alto riesgo para los niños. Las relaciones médico-paciente y farmacéutico-paciente son fundamentales para el cumplimiento terapéutico.

La empatía del profesional sanitario, la información detallada que se requiera, según los casos, las explicaciones claras, al alcance de los padres y cuidadores, si es posible por escrito, contribuyen en gran manera al cumplimiento de la prescripción, tanto la farmacológica como la complementaria (medidas generales e higiénicas).

3.2. Farmacocinética en pediatría ^[59]

La Farmacocinética es la parte de la Farmacología que se ocupa del estudio y conocimiento de los procesos cinéticos de absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción (ADME) de los fármacos y sus metabolitos. Su conocimiento y manejo es fundamental, entre otros hechos, para establecer el régimen de dosificación de los medicamentos y, además, comprender las implicaciones farmacológicas de los cambios fisiológicos que ocurren en los niños y su repercusión en la terapéutica.

Las proporciones de grasa corporal, proteínas y el contenido de agua extracelular cambian significativamente durante la infancia temprana. Por ejemplo, el agua corporal disminuye aproximadamente del 80% en el recién nacido al 60% a los cinco meses de edad.

El porcentaje de grasa corporal se duplica entre los cuatro y cinco meses. El proceso continúa durante el segundo año de vida hasta que la masa de proteínas aumenta con una reducción compensatoria en grasa como consecuencia del incremento de la actividad motora del niño. Por otra parte, el tamaño del hígado y los riñones, en relación al peso corporal, también cambia durante el crecimiento y desarrollo. Ambos órganos alcanzan el peso relativo máximo a la edad de uno a dos años, en el periodo de vida en el que la capacidad de metabolizar y eliminar fármacos es mayor.

Asimismo, el área de superficie del cuerpo, en relación a la masa corporal, es mayor en bebés y niños pequeños que en los niños más mayores y adultos jóvenes.

Además de estos cambios del desarrollo en la composición y proporciones del cuerpo, existen otros cambios específicos en la función orgánica durante el crecimiento y maduración que afectan las características farmacocinéticas de los medicamentos en diferentes edades.

3.3. Farmacodinamia en pediatría

El crecimiento y desarrollo suponen también una adaptación a los mecanismos de respuesta y acción de los fármacos, sobre la base del conocimiento de lo que acontece en los seres humanos adultos. Sin embargo, hay que reconocer que, entre otras razones, debido a la carencia hasta ahora de ensayos clínicos, existe poca información y documentación científicas al respecto. Las diferencias son difíciles de prever y pueden ser importantes y pronunciadas. La maduración progresiva de las respuestas farmacodinámicas podría explicar algunas paradojas farmacológicas durante la primera edad e infancia: sedación por anfetaminas, hiperexcitabilidad por antihistamínicos H-1 y fenobarbital, por ejemplo. En definitiva, existe poca información científica contrastada sobre el efecto de la ontogenia humana respecto a las interacciones de los fármacos con sus receptores o los mecanismos enzimáticos responsables de la respuesta de algunos de ellos. Así, la actividad de la colinesterasa plasmática en el recién nacido equivale a la mitad de la del niño mayor y del adulto y aumenta de forma gradual hacia el primer año de edad; esta situación es la responsable de la acción más prolongada del suxametonio (succinilcolina).^[63] No se conocen el estado y la función de los receptores farmacológicos al nacer, ni durante los primeros meses de vida.

Indirectamente, el paso de los fármacos a través de la leche materna durante la lactancia permite conocer aspectos de las respuestas de los lactantes a los medicamentos, así como las reacciones adversas que se observan en los niños. En los niños de tres a diez años es más frecuente la hipertermia maligna por los anestésicos generales. Los corticoesteroides modifican el patrón de crecimiento. Se ha podido comprobar una mayor sensibilidad en la respuesta a la acción de parasimpaticomiméticos (corta edad), bloqueantes de la placa motriz despolarizantes (pretérmino) y a los efectos extrapiramidales de las benzamidas.

El efecto contrario, menor sensibilidad, se ha observado con la adrenalina y la digoxina. De especial interés es el efecto cardiovascular “alargamiento del segmento QT” que ciertos fármacos pueden ocasionar en el período infantil, con riesgo serio de arritmias ventriculares. Los condicionantes genéticos de los fármacos pueden contribuir a marcar las diferencias, dependientes de la edad y el desarrollo, en la respuesta al tratamiento farmacológico.

3.4. Farmacogenética en pediatría

La Farmacogenética es la parte de la Farmacología que se ocupa del estudio y conocimiento de las variaciones genéticamente determinadas en relación con la respuesta a los fármacos. No obstante, en la actualidad, la Farmacogenética se ocupa de dos grandes áreas de conocimientos:

- 1) Las variantes genéticas que sólo se detectan mediante los efectos de los fármacos.
- 2) Las enfermedades hereditarias con respuesta alterada a los fármacos; aunque no todos los autores incluyen esta casuística en el ámbito de la Farmacogenética.

Anteriormente acerca del metabolismo de los fármacos se plantearon aspectos parciales de las variaciones genéticas (polimorfismo del citocromo P-450 y de la conjugación glucurónica) en las respuestas de los fármacos.

Es de evidencia científica que en el metabolismo de los fármacos y xenobióticos es donde hay mayor divergencia genética entre los individuos de una misma especie, en este caso la humana. En efecto, además de los sistemas enzimáticos ya citados, el sistema metabólico de la debrisoquina de tipo hidroxilante y el de la acetiltransferasa están, asimismo, afectados por un importante polimorfismo genético. Las variaciones genéticas (polimorfismos) alteran la respuesta (fenotipo) de ciertas terapias en determinados individuos. El polimorfismo se define como una característica monogénica o mendeliana que se expresa en la población en, al menos, dos fenotipos (metabolizadores rápidos o lentos), donde ninguno de los dos es raro y además ninguno de ellos ocurre con una frecuencia menor del 1% - 2%. Este fenómeno se identifica por la presencia de una distribución bimodal, en la cual una de las modas corresponde al porcentaje de los metabolizadores rápidos y la otra al porcentaje de los metabolizadores lentos.

Ejemplos de variaciones genéticas son:

- *Acatasia*: Déficit de catalasa, enzima que desdobra el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. El riesgo es la formación de metahemoglobina.
- *Metabolismo de la isoniacida*: Se distinguen en todas las poblaciones humanas dos tipos de individuos: metabolizadores rápidos y lentos. En los primeros, los niveles

del fármaco en sangre disminuyen con rapidez después de la administración oral; en los segundos, el nivel plasmático permanece alto durante un cierto tiempo.

- *Sensibilidad a la succinilcolina:* Este fármaco, también conocido por suxametonio, produce relajación muscular de corta duración que, en personas muy sensibles, puede llegar a la apnea respiratoria prolongada. La succinilcolina se metaboliza por reacción hidrolítica en el plasma, gracias a la acción de la pseudocolinesterasa. En los pacientes con alta sensibilidad al suxametonio, la pseudocolinesterasa es defectiva o en casos excepcionales está ausente. Estudios familiares han demostrado que la sensibilidad a la succinilcolina se hereda de forma autosómica recesiva. El método clínico de análisis consiste en determinar la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática de un paciente sospechoso a través del llamado número de dibucaína (porcentaje de inhibición de la enzima por el reactivo).
- *Variantes de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa:* La carencia de esta enzima se hereda como un carácter recesivo ligado al cromosoma X. Las personas afectadas son sensibles a diversos fármacos (primaquina, ciertas sulfamidas) y manifiestan, entre otros signos, ictericia y crisis hemolíticas. La deficiencia hemática de esta enzima es más frecuente en la raza negra.
- *Resistencia a los cumarínicos:* Estudios de observación clínica han puesto de manifiesto la existencia de variaciones discontinuas en la respuesta de los pacientes que toman este tipo de fármacos anticoagulantes. Se han descrito casos de pacientes para conseguir una anticoagulación adecuada al estado clínico.
- *Hiperpirexia maligna:* Se trata de una complicación muy rara de la anestesia, que ha sido identificada como un fenómeno metabólico. Los pacientes afectados sufren hipertermia, con temperaturas que llegan a superar los 42°C. Se hereda de forma autosómica dominante.
- *Metabolismo de tiopurinas:* Las tiopurinas constituyen un grupo de fármacos empleadas en el tratamiento de algunos tipos de tumores y como inmunosupresores, no exentas de reacciones adversas serias. Los individuos con una baja actividad enzimática, a veces indetectable, responden mal y presentan riesgos altos de los efectos adversos; por el contrario, los que presentan fuerte actividad, pueden ser tratados con dosis proporcionalmente más altas.
- *Metabolismo de la debrisoquina:* Se trata de un fármaco antihipertensivo. Los estudios realizados, utilizando una amplia muestra poblacional, ofrecen una clara

distribución bimodal: metabolizadores lentos y rápidos. El polimorfismo de la debrisoquina se hereda con carácter autosómico y es clínicamente relevante puesto que afecta no sólo al metabolismo del fármaco, sino a más de una veintena.

Enfermedades hereditarias y respuesta a los fármacos

- *Porfiria variegata*: Posibilidad de aparición de un ataque agudo cuando los individuos afectados por la enfermedad toman barbitúricos.
- *Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa*: Sensibilidad de los afectados a los fármacos del grupo de las sulfamidas y el antipalúdico primaquina.
- *Hemoglobinopatías*: Las sulfamidas y otros fármacos pueden desencadenar crisis hemolíticas en los sujetos con ciertas hemoglobinopatías.
- *Gota y clorotiacida*: El diurético clorotiacida aumenta los niveles plasmáticos de ácido úrico en las personas afectadas por gota con una cierta predisposición genética.
- *Síndrome de Crigler-Najjar*: Se caracteriza por una ictericia no hemolítica que aparece en el primer o segundo día después del nacimiento y persiste durante toda la vida. Se hereda con carácter autosómico recesivo en el que los individuos heterocigotos son completamente normales. El defecto reside en la incapacidad del hígado para conjugarse correctamente la bilirrubina con el ácido glucurónico, debido a la carencia de la glucuronil transferasa. Cuando se administran fármacos de alta conjugación metabólica (salicilatos, entre otros) se hace evidente la ictericia.
- *Lactosa como excipiente*: A veces los excipientes también pueden estar implicados en respuestas dependientes de la constitución genética. El caso más representativo lo constituye la lactosa, componente frecuente en las formulaciones galénicas de muchos medicamentos administrados por vía oral.

3.5. Marco legislativo en la población pediátrica

Según lo establecido en la Ley del Medicamento, la comercialización de medicamentos requiere de una previa evaluación y autorización sanitaria que permita asegurar la puesta en el mercado de medicamentos que cumplan estrictos criterios de calidad, seguridad,

eficacia y que posean la información adecuada. La Ley General de Sanidad, así como la ya mencionada Ley del Medicamento, en su título III, puso de manifiesto la necesidad y obligatoriedad de llevar a cabo investigación clínica en humanos que sirva como base para el establecimiento del balance beneficio/riesgo de los medicamentos por parte de las autoridades sanitarias y que permitan considerar la autorización de comercialización de los medicamentos sobre la base de pruebas fehacientes. [59]

Los ensayos clínicos con medicamentos tuvieron su desarrollo reglamentario con la publicación del Real Decreto 561/1993, que establecía los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. En la actualidad, la realización de ensayos clínicos en humanos es una práctica legislada en la Unión Europea por la Directiva 2001/20/CE, que ha sido traspuesta a la legislación española mediante la publicación del Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Si bien la obligatoriedad de la investigación clínica con medicamentos queda claramente establecida en la legislación previa mencionada, las compañías farmacéuticas carecen en la actualidad de la obligación legal de realizar ensayos clínicos en pacientes pediátricos con aquellos medicamentos que no tengan intención de utilizarse en esta población.

La complejidad y dificultades que presenta en muchas ocasiones la realización de estos estudios, así como el reducido beneficio económico que pueden obtener de indicaciones terapéuticas, son consideraciones evaluadas por la industria a la hora de plantearse realizar un desarrollo clínico en esta población. De hecho, se ha evidenciado que más del 50% de los medicamentos utilizados carecen de investigación clínica previa a su comercialización en pacientes pediátricos. Consecuentemente, la utilización de medicamentos en condiciones de uso distintas a las autorizadas ha aumentado considerablemente en los últimos años para permitir el acceso de los pacientes pediátricos a nuevas terapias, lo que supone un riesgo potencial tanto de ineficacia de los fármacos utilizados como de seguridad en esta población.

Desarrollo legislativo de los medicamentos pediátricos

Para registrar y comercializar un fármaco se requiere una documentación que asegure que llega al mercado con ciertas garantías de eficacia y toxicidad. Sin embargo, la investigación puede no haber sido tan completa como sería deseable debido, entre otras causas, a la falta de estudios en niños.

Raramente se han realizado ensayos clínicos en población pediátrica cuando el fármaco está destinado al tratamiento de enfermedades más frecuentes en adultos. Incluso con fármacos para el tratamiento de enfermedades más propias de la infancia pueden faltar estudios en algunos subgrupos de edad. De los fármacos que autorizó la EMEA en los primeros 3 años de funcionamiento, sólo se aprobaron en niños el 34% de los destinados a enfermedades que podían afectar tanto a adultos como a niños. En cambio, es previsible que el pediatra se plantee el uso de fármacos no aprobados en esta población en algunas ocasiones.

En los últimos años, varios trabajos han puesto de manifiesto que entre el 25 y el 66% de los niños hospitalizados y entre el 11 y el 33% de los atendidos en atención primaria reciben fármacos en estas condiciones. La utilización de medicamentos en indicaciones o condiciones de uso no autorizadas es también un problema relevante en el medio y preocupa especialmente porque, a pesar de que pueda ser necesaria, se realiza en condiciones de incertidumbre. Realizar ensayos clínicos en niños entraña más dificultades éticas, prácticas y económicas que en adultos. Por ejemplo, es difícil obtener el consentimiento “informado” de los pacientes de más corta edad y es necesario involucrar a los padres en su lugar.

Además, el hecho de que existan variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas relevantes en los distintos grupos de edad pediátrica hace necesaria la realización de ensayos en diferentes edades.

Por otro lado, tampoco constituyen un mercado muy rentable para la industria farmacéutica, porque la utilización de fármacos en niños es bastante limitada.

En Europa, las primeras medidas para mejorar esta situación se plantearon en 1997, cuando el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea, que forma parte de la EMEA, publicó unas guías para la investigación clínica de medicamentos en niños en las que se describía cuándo y cómo se deben evaluar los fármacos en esta población.

A pesar de ello, estudios realizados entre los años 1999 y 2002 mostraron que el número de fármacos aprobados por la EMEA con indicaciones pediátricas sólo había aumentado ligeramente.

Durante el año 2000 la iniciativa legislativa de la Comisión Europea en materia de medicamentos pediátricos fue considerada una prioridad de salud pública por parte del Consejo Europeo (Resolución de 14 de diciembre de 2000), lo que generó la publicación, en el año 2002, de un documento elaborado por la Comisión denominado *Better Medicines for Children*. En este documento se exponen fundamentalmente seis objetivos: ^[59]

- 1) Aumentar la disponibilidad de productos aprobados que se adapten adecuadamente a las necesidades de los niños de distintas edades.
- 2) Asegurar que los mecanismos de Farmacovigilancia se adaptan también al desafío que supone evaluar los posibles efectos a largo plazo en determinados casos.
- 3) Evitar estudios innecesarios mediante la publicación de información sobre ensayos clínicos ya iniciados.
- 4) Establecer una lista de prioridades de investigación.
- 5) Conseguir que en Europa se alcance un alto nivel en el campo de la investigación, desarrollo y evaluación de ensayos clínicos con medicamentos en niños mediante la creación de un comité o grupo de expertos específicamente dedicado a ello.
- 6) Finalmente, asegurar que en los estudios se cumplen las más altas exigencias desde el punto de vista ético.

Los avances regulatorios en este campo incluyen la publicación, durante el año 2001, de una guía internacional sobre la investigación clínica en pacientes pediátricos en el marco de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, *Topic E11*), que ha pasado a ser una guía europea (*Note for guidance on clinical investigation of medicinal products on the paediatric population* [CPMP/ICH/2711/99]) y la creación de un grupo de trabajo europeo durante el mismo año, el *Paediatric Expert Group* (PEG), en el seno de la EMEA.

En el año 2002, cuando concluyó el Quinto Programa Marco, la UE, tras el compromiso mostrado con el documento *Better Medicines for Children*, decidió financiar el desarrollo de un registro de ensayos clínicos en niños. El objetivo del proyecto DEC-net, y de la red formada para llevarlo a cabo, es la creación de un registro integrado en línea, desarrollado para agrupar información esencial sobre ensayos clínicos en pediatría que pueda, en el futuro, expandirse e incluir datos de todos los estados miembros de la UE. El proyecto empezó en enero de 2003 y participan en él miembros de cuatro países: Italia, Francia, Reino Unido y España.

El hecho de que los distintos miembros de la red tengan una experiencia clínica e investigadora diversa facilitará la creación del registro, que también será útil como herramienta para promocionar y coordinar la investigación de fármacos en niños en Europa y para identificar áreas en las que es necesario investigar. En la actualidad se está organizando la fase inicial del proyecto y posteriormente se empezará a identificar ensayos que se estén planeando o desarrollando, mediante la comunicación y colaboración con agencias reguladoras, comités éticos, asociaciones nacionales de pediatras, compañías farmacéuticas, etc.

También se recogerá información sobre el producto final de los estudios, por ejemplo, sus resultados, conclusiones y las publicaciones que del mismo se realicen. Al mismo tiempo, se diseñará la base de datos y su interfaz para internet. Se ha previsto una fase de promoción durante la cual se informará del registro a los sistemas nacionales de salud, sociedades médicas, asociaciones de usuarios, etc. Posteriormente, se iniciará la entrada de datos y se activará el registro. El acceso al mismo será libre tras rellenar un formulario.

Aunque existen varios registros de ensayos clínicos en seres humanos, algunos más generales y otros más específicos, disponibles vía Web, ninguno se ha centrado específicamente en la población pediátrica. Se espera que esta iniciativa contribuya a disponer de tratamientos más adecuados para niños. El objetivo del tratamiento farmacológico es conseguir resultados terapéuticos que mejoren la calidad de vida del paciente con el menor riesgo posible. Los niños tienen el mismo derecho a recibir fármacos seguros y eficaces que los adultos. Las medidas legislativas y la iniciativa del registro de ensayos clínicos pueden complementarse y contribuir ambos a mejorar la situación del uso de los fármacos en pediatría. Mientras que la legislación avanza de forma metódica pero lentamente para mejorar la situación en el futuro, con un registro de ensayos clínicos se puede conseguir hacer accesible una información esencial de forma más inmediata. Ambas iniciativas tienen objetivos comunes y disponen de unas posibilidades de colaboración muy amplias. Los objetivos fundamentales del grupo de trabajo, que desde la entrada en vigor del Reglamento 726/2004 ha pasado a denominarse *Paediatric Working Party*, son la colaboración con los comités científicos de la EMEA (CHMP y COMP) en la resolución de cuestiones científicas relativas a los medicamentos utilizados en pacientes pediátricos, la identificación de las necesidades de esta población y la colaboración en la elaboración de la legislación pertinente con otros grupos de trabajo

Europeos. El último paso dado en materia de regulación y legislación de medicamentos utilizados en la población pediátrica ha sido la presentación al Parlamento Europeo y al Consejo Europeo de una propuesta de Reglamento el 29 de septiembre de 2004 para su aprobación por el procedimiento de codecisión y que está previsto que entre en vigor a finales del año 2006. (Propuesta modificada del Reglamento del Consejo Europeo y del Parlamento Europeo sobre medicamentos pediátricos y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92 la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento [CE] n.º 726/2004).

El 27 de diciembre de 2006 se publicó en el Diario Oficial de la UE el **Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004**. El Reglamento define como población pediátrica al sector de la población cuya edad se encuentra comprendida entre el nacimiento y los 18 años (véase **anexo 5**).

En los últimos años se ha detectado que muchos medicamentos que se administran a la población pediátrica no se han estudiado ni autorizado específicamente para ella. A su vez, las ventas previstas de medicamentos en la población pediátrica no suponen suficiente incentivo para que la industria dedique esfuerzo al desarrollo de estos medicamentos. Por estos motivos, la publicación de este reglamento nace con cuatro objetivos básicos:

- 1) Facilitar el desarrollo y la accesibilidad de medicamentos de uso pediátrico para cubrir las necesidades terapéuticas de este grupo de población.
- 2) Asegurar que los estudios para el desarrollo de estos medicamentos se realicen de forma ética y de calidad y estén específicamente autorizados para su administración sobre la población pediátrica.
- 3) Velar para que no se realicen estudios clínicos innecesarios a esta población.
- 4) Por último, mejorar la información sobre el uso de estos medicamentos.

Este reglamento pone de manifiesto la necesidad de regular en el ámbito europeo los medicamentos utilizados en pacientes pediátricos para asegurar la seguridad y la eficacia de los tratamientos farmacológicos en esta población, así como el acceso de medicamentos innovadores a este sector.

El reglamento es de aplicación a los medicamentos en fase de desarrollo que aún no hayan sido autorizados y también a los medicamentos que ya están autorizados.

Entre las medidas incorporadas por esta nueva legislación destaca la creación de un comité científico especializado en el seno de la EMEA que coordine y asesore la investigación clínica pediátrica (comité pediátrico) y la creación de un registro europeo de pruebas clínicas que aumente la disponibilidad de información sobre la utilización de medicamentos pediátricos y evite la repetición de estudios con niños que no aporten novedades al conocimiento colectivo.

Esta iniciativa legislativa cumple los objetivos principales establecidos, fundamentalmente regular en el ámbito europeo la investigación clínica en pacientes pediátricos, asegurando, de esta manera, el acceso efectivo a nuevas terapias de toda la población, independientemente de la edad del paciente.

El contenido del reglamento se puede agrupar en los siguientes aspectos:

- Plan de investigación pediátrica.
- Nuevos requisitos para la autorización de comercialización de un medicamento.
- Registro, autorización y comercialización de los medicamentos para uso pediátrico.
- Asesoramiento científico.
- Identificación de los medicamentos para uso pediátrico.
- Comité pediátrico, sus funciones y su composición.
- Recompensas.

Establecimiento de los planes de investigación pediátrica

Los planes de investigación pediátrica se definen como el programa de desarrollo e investigación destinado a generar los datos suficientes para que un medicamento pueda utilizarse en menores.

La población pediátrica es, en realidad, un conjunto de subpoblaciones divididas por rango de edad que necesitan ser estudiadas de forma individualizada y, por tanto, incluidas en el plan de investigación pediátrica. ^[59]

Este documento recogerá las bases y los diseños de los ensayos clínicos destinados a realizarse en esta población y deberá ser evaluado y aceptado por el comité pediátrico anteriormente mencionado. Este plan de investigación pediátrica es un documento que detalla las medidas que una compañía propone para evaluar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento sobre la población pediátrica y su calendario. En definitiva, el plan de investigación pediátrica representa la base para el desarrollo y la posterior autorización de un medicamento para la población pediátrica. De esta forma, se garantiza que se generen los datos necesarios para determinar las condiciones en las que un medicamento puede ser autorizado para su administración a la población pediátrica.

Los datos para el cumplimiento del plan de investigación pueden proceder tanto de estudios clínicos nuevos como de publicaciones existentes. Con este último caso, se pretende incentivar a las empresas pequeñas y medianas para el desarrollo de estos medicamentos. Cualquier compañía, previamente a la solicitud para la comercialización de un medicamento, debe elaborar el plan de investigación pediátrica para que sea evaluado y aprobado por el comité pediátrico, dicho comité emite un dictamen positivo o negativo, o bien solicita una modificación del plan en los 60 días posteriores a su recepción. A su vez, la EMEA remite este dictamen a la compañía solicitante en el plazo de 10 días más. Desde ese momento el solicitante dispone de 30 días para solicitar a la EMEA una revisión del dictamen. En este último caso, el comité pediátrico emitiría, en el plazo de 30 días más, un nuevo dictamen (confirmando o modificando el dictamen anterior), en el que participaría otro ponente diferente al del primer dictamen.

En ocasiones, en el momento de realizar los estudios clínicos propuestos en el plan aprobado, el solicitante puede encontrar dificultades no previstas que hagan procedente solicitar modificaciones al plan. Cualquier modificación del plan debe ser también aprobada por parte del comité pediátrico.

En determinados casos se admite la dispensa a la realización de estudios clínicos sobre la población pediátrica. Estos casos son los siguientes:

El medicamento es ineficaz o nocivo para la población pediátrica o para parte de ella; La enfermedad a cuyo tratamiento se destina el medicamento sólo se da en adultos; El medicamento no presenta una ventaja significativa con respecto a los medicamentos ya existentes.

En cualquiera de estos tres supuestos, el solicitante pedirá una dispensa para su medicamento, que será estudiada por el comité pediátrico, quien emitirá un dictamen favorable a la dispensa o una denegación, si no está conforme. La EMEA además hace pública, de forma periódica, la lista de todas las dispensas. Estas listas se van modificando conforme al conocimiento que se tenga sobre los medicamentos.

En el momento de presentar un plan de investigación pediátrica también puede solicitarse un aplazamiento del comienzo o la finalización de las medidas que se proponen en razón de dos motivos: Cuando es conveniente realizar los estudios con adultos antes que iniciarlos con la población pediátrica; Cuando los estudios con la población pediátrica duraran más tiempo que los estudios con adultos. En cualquiera de estos supuestos, el solicitante pedirá un aplazamiento para su medicamento, que es estudiado por el comité pediátrico, quien emite un dictamen favorable al aplazamiento o una denegación, si no está conforme. Las evaluaciones por el comité pediátrico de los planes de investigación pediátrica, las solicitudes de dispensa y las solicitudes de aplazamiento son gratuitas. Todos los ensayos clínicos para la población pediátrica están integrados en una base de datos europea. Con ello se pretende evitar duplicidades innecesarias en la realización de estos estudios.

Requisitos para la autorización de comercialización de medicamentos nuevos y extensiones de línea

Con el presente reglamento se establece que, a partir del 26 de julio de 2008, las solicitudes de autorización de comercialización, además de contener los datos y documentos requeridos hasta el momento, deban contener uno de los siguientes elementos: ^[59]

Los resultados de todos los estudios realizados de acuerdo a un plan de investigación pediátrica aprobado además de la aprobación correspondiente por parte de la EMEA de este plan.

- Una decisión de la EMEA por la que se concede una dispensa al medicamento específico o a una clase específica de medicamentos (ver más adelante).
- Una decisión de la EMEA por la que se concede un aplazamiento (ver más adelante).

Las autoridades sanitarias tienen la obligación de realizar esta comprobación en la fase de validación de la solicitud de autorización de comercialización. La misma obligación es de aplicación, a partir del 26 de enero de 2009, para medicamentos ya autorizados protegidos por un certificado complementario de protección o por una patente respecto a las solicitudes de nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas o nuevas vías de administración. Por tanto, el concepto que establece esta nueva legislación es la inclusión del desarrollo clínico en esta población como parte integral del desarrollo en adultos, de tal manera que los datos de la investigación pediátrica estén disponibles en el momento de presentar la solicitud de autorización de registro del medicamento.

Asimismo este sistema será el que de forma general se aplique a todos los medicamentos, ya sean innovadores, genéricos, biosimilares o de uso bien establecidos, el reglamento propuesto incorpora dos sistemas denominados de dispensa y aplazamientos para casos concretos.

Sistema de dispensa

Este sistema reconoce que no todos los medicamentos desarrollados para adultos son adecuados y pueden utilizarse en menores y, por tanto, los estudios en pacientes pediátricos resultan innecesarios.

Se ha propuesto que la EMEA elabore una lista de medicamentos dispensados de realizar este tipo de estudios para facilitar el conocimiento de la industria y evitar la preparación de planes de investigación pediátrica innecesarios. Esta lista de dispensas será actualizada periódicamente en función del avance de la ciencia, de tal manera que la inclusión o exclusión de la lista supondrá la modificación de los requisitos de autorización y registro de los medicamentos y conllevará un plazo de 36 meses para la elaboración del plan y desarrollo de los estudios necesarios en esta población.

Sistema de aplazamientos

El sistema de aplazamientos hace referencia a la necesidad, en ciertas ocasiones, de retrasar el desarrollo del fármaco en la población pediátrica respecto al de adultos. Así, por ejemplo, en ciertas ocasiones, es razonable disponer de datos en adultos antes de iniciar los estudios en pacientes pediátricos, por lo que el desarrollo pediátrico necesariamente

debe retrasarse de forma voluntaria, o que dicho retraso se ocasione involuntariamente por las dificultades que pueden encontrar las compañías farmacéuticas en el reclutamiento de ciertos rangos de edad de pacientes pediátricos, como, por ejemplo, neonatos. Conocida esta necesidad de aplazar el desarrollo pediátrico al de adultos, el Reglamento reconoce un sistema por el cual el comité pediátrico evalúa y autoriza estos aplazamientos como parte integral del plan de investigación pediátrica propuesto.

Registro, autorización y comercialización

El cumplimiento del plan de investigación pediátrica debe constar en la autorización de comercialización y representa el inicio en que las compañías pueden empezar a beneficiarse de las recompensas. Si el plan de investigación pediátrica concluye en la autorización de una indicación pediátrica de un medicamento que ya se está comercializando para otras indicaciones, la compañía titular deberá comercializarlo con la nueva información pediátrica antes de transcurridos dos años desde la fecha de autorización. Con el fin de fomentar que los medicamentos autorizados que ya no estén protegidos por una patente también se investiguen para su uso en la población pediátrica, se crea además, de forma específica, la autorización de comercialización para uso pediátrico.

Esta autorización es de aplicación a los medicamentos desarrollados exclusivamente para su administración a la población pediátrica. Estos medicamentos, una vez comercializados, podrán utilizar el mismo nombre que el correspondiente medicamento autorizado para uso en adultos. ^[59]

Las solicitudes de autorización de comercialización que contengan datos de estudios de acuerdo a un plan de investigación pediátrica tienen la opción de utilizar el procedimiento de registro centralizado descrito en el Reglamento n. ° 726/2004 y pagar unas tasas reducidas.

Con respecto a la comercialización, la compañía titular de la autorización de comercialización debe garantizar el abastecimiento del mercado. Cuando el titular decida interrumpir la comercialización de este medicamento, debe informar a la EMEA como muy tarde seis meses antes de la interrupción.

En estos casos, el titular debe transferir la autorización de comercialización o permitir que otra compañía con intención de seguir la comercialización del medicamento utilicen la documentación farmacéutica, preclínica y clínica del expediente del medicamento. Por último, cabe destacar que es también obligación del titular el seguimiento de la eficacia y las posibles reacciones adversas del uso específico del medicamento en su indicación pediátrica.

Creación de un comité científico en la EMEA

Este comité se denomina comité pediátrico, cuyo principal objetivo ha de ser la evaluación de los planes de investigación clínica en la población pediátrica de las compañías farmacéuticas, el balance beneficio/riesgo de los ensayos clínicos propuestos y evitar la realización de investigación innecesaria en estos pacientes. También podrán colaborar a petición del CHMP en la evaluación final de los resultados de dicha investigación clínica durante la solicitud de autorización. Este comité estará formado por un total de 31 miembros, cinco de los cuales serán miembros del CHMP, seis serán representantes de asociaciones de pacientes o de profesionales sanitarios y el resto representantes de los distintos Estados miembros de la UE.

Identificación de los medicamentos

En la etiqueta de todos los medicamentos autorizados para una indicación pediátrica consta un símbolo cuyo significado debe explicarse en el prospecto del mismo medicamento. Este símbolo será elegido y publicado por la Comisión Europea antes del 26 de enero de 2008, siguiendo las recomendaciones del comité pediátrico. Desde la fecha de su publicación, los medicamentos con indicación terapéutica deben incorporarlo antes de 2 años.

El comité pediátrico: funciones y composición

El comité pediátrico se crea en el seno de la EMEA. Entre sus funciones, cabe destacar las siguientes:

- Evaluación de los planes de investigación pediátrica, así como las dispensas y aplazamientos.

- Evaluación de si una solicitud de autorización de comercialización está conforme con su plan de investigación (siempre a petición del CHMP o de una autoridad competente).
- A petición del CHMP o de una autoridad competente, evaluación de cualquier dato de un plan de investigación con respecto a la calidad, seguridad o eficacia del medicamento.
- A petición de la Comisión o del director de la EMEA, asesoramiento científico en la elaboración de cualquier documento y sobre cualquier cuestión relacionada con los medicamentos para uso en la población pediátrica.
- Preparación de un inventario sobre las necesidades de medicamentos para la población pediátrica y su mantenimiento. En este inventario figuran los medicamentos existentes para uso pediátrico, las necesidades terapéuticas para la población pediátrica y las prioridades de desarrollo. Con ello, las compañías pueden detectar fácilmente oportunidades comerciales. Este inventario se hará público a partir del 26 de enero de 2009 y no más tarde del 26 de enero de 2010.
- Recomendar a la Comisión sobre el símbolo que deberán llevar estos medicamentos (apartado 7). El comité pediátrico está compuesto por:
 - ❖ Cinco miembros del CHMP.
 - ❖ Un miembro nombrado por cada estado miembro.
 - ❖ Tres miembros en representación de los profesionales de la salud y tres miembros en representación de las asociaciones de pacientes nombrados por la Comisión Europea.

De entre todos estos miembros, se procura que estén representadas todas las áreas científicas relacionadas con los medicamentos pediátricos, como son desarrollo galénico, pediatría, farmacia pediátrica, farmacología pediátrica, investigación pediátrica, Farmacovigilancia, ética y salud pública.

Estos miembros, cuyos nombres y calificaciones son públicos, son nombrados por tres años renovables y pueden además acudir a las reuniones acompañados de expertos.

Gratificaciones

Las compañías que completen adecuadamente todos los requisitos de registro anteriormente mencionados serán gratificadas con una extensión de seis meses del período complementario de protección de datos de patente, incluso en aquellos casos en los que la indicación pediátrica no haya sido finalmente concedida sobre la base de los resultados del desarrollo clínico. Si bien este período no podrá sumarse al año complementario de protección de datos que la nueva legislación europea concede al desarrollo de nuevas indicaciones con beneficio clínico significativo y, por tanto, las compañías farmacéuticas deberán elegir entre ambos. En el caso de medicamentos huérfanos en indicaciones pediátricas, el incentivo supondrá una ampliación de dos años en el período de exclusividad de mercado adicionales a los diez años concedidos por la legislación europea en materia de medicamentos huérfanos.

Incentivos y actuaciones relacionadas con los medicamentos cuya patente haya expirado

Se creará un nuevo procedimiento de autorización de comercialización, denominado *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA), que permitirá conceder diez años de protección de datos para compañías que desarrollen nuevos estudios pediátricos con medicamentos sin patente. Adicionalmente, se creará un programa europeo, denominado *Medicines Investigation for the Children of Europe* (MICE), para favorecer la investigación y el desarrollo de medicamentos cuya patente haya expirado en pacientes pediátricos.

Otras medidas

Entre las medidas adicionales establecidas por esta nueva legislación en materia de medicamentos e investigación en pediatría destacan:

- Establecer medidas para incrementar la Farmacovigilancia de los medicamentos comercializados para pacientes pediátricos.
- Solicitar a las compañías farmacéuticas los informes de los estudios realizados en niños para optimizar los datos y el conocimiento existentes.
- Desarrollar un listado de las necesidades terapéuticas en niños para favorecer la investigación, el desarrollo y la autorización de los medicamentos adecuados.

- Establecer un sistema de asesoramiento científico gratuito de la EMEA para la industria.
- Establecer una base de datos que recoja todos los estudios pediátricos que se realicen y una red de investigadores y centros de investigación implicados en la investigación pediátrica.

También se promocionará la información de los profesionales sanitarios, de tal forma que cuando se conceda una autorización de comercialización a un medicamento con una indicación pediátrica basada en los resultados de estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica predefinido, en la etiqueta de sus presentaciones pediátricas figurará su nombre y, debajo de este, el logotipo europeo (P). En la actualidad, los medicamentos que salen al mercado con indicaciones pediátricas o habiendo realizado investigación clínica en menores se estima por debajo de la mitad de los que se comercializan.

Son muchos los factores que influyen en este hecho, fundamentalmente la ausencia de una obligación legal por parte de las autoridades sanitarias que asegure la investigación de las compañías farmacéuticas en esta población, los problemas científicos y éticos que plantea la investigación clínica en menores y los limitados beneficios económicos que pueden obtenerse de estos tratamientos y que, en muchas ocasiones, no compensan el desarrollo de indicaciones pediátricas. La ausencia de medicamentos específicos para pediatría supone la utilización fuera de las recomendaciones de uso de los medicamentos autorizados para adultos y genera considerables problemas, tanto de ineficacia de los tratamientos como de seguridad en esta población. Las autoridades sanitarias europeas, conscientes del problema ético y sanitario que supone la ausencia de tratamientos específicos para esta población, han establecido como prioridad sanitaria la elaboración de legislación adecuada que regule la investigación de medicamentos pediátricos.

3.6. Investigación clínica de medicamentos en pediatría

El desarrollo de medicamentos destinados a ser utilizados en menores comprende la obtención de información sobre la eficacia y seguridad del producto en distintos rangos de

edad en esta población y, con frecuencia, también requiere el desarrollo de formulaciones farmacéuticas adecuadas y adaptadas a las necesidades pediátricas. [59]

Las autoridades sanitarias recomiendan la obtención de datos clínicos en menores siempre que el uso del medicamento en estos pacientes no esté claramente desaconsejado. En el momento de evaluar la posibilidad de iniciar un desarrollo clínico en pacientes pediátricos deberán considerarse, entre otros, los siguientes factores:

- 1) La prevalencia de la enfermedad en la población pediátrica.
- 2) La gravedad de la enfermedad objeto de tratamiento.
- 3) La disponibilidad de tratamientos farmacológicos alternativos en la población pediátrica y el perfil de eficacia y seguridad de los mismos.
- 4) Si el medicamento es nuevo o pertenece a una familia terapéutica conocida.
- 5) La necesidad de establecer variables clínicas específicas para la población pediátrica durante el desarrollo del fármaco.
- 6) Los rangos de edad de los pacientes pediátricos susceptibles de ser evaluados en los ensayos clínicos del medicamento.
- 7) La existencia de posibles problemas de seguridad en esta población concreta. En este sentido, deberá también evaluarse la relevancia de cualquier evento o signo de toxicidad preclínico observado.
- 8) La necesidad de desarrollar formulaciones pediátricas adecuadas.

Además de estos factores, debe considerarse el hecho de que la patología que se va a tratar sea mortal y que el medicamento a desarrollar suponga un avance potencial, en cuyo caso el desarrollo clínico en la población pediátrica se consideraría relativamente urgente.

3.6.1. Tipos de ensayos clínicos en la población pediátrica

Los ensayos clínicos que se suelen realizar en pacientes pediátricos se clasifican en farmacocinéticos, de eficacia o de seguridad en función de los objetivos fundamentales de los estudios. La consideración de una aproximación farmacocinética a los resultados obtenidos en pacientes adultos mediante extrapolación de los resultados no es siempre

aceptable y sólo se realizará en los casos en los que la progresión de la enfermedad y los resultados de la terapia puedan ser comparables en ambas poblaciones. Cuando el curso de la enfermedad y los resultados sean comparables en ambas poblaciones pero los niveles plasmáticos no sean los esperados, será posible realizar estudios de aproximación farmacocinética/farmacodinámica y de seguridad para establecer el perfil de dichos medicamentos. [59]

En aquellos medicamentos que sean nuevas moléculas o de los que se espere un comportamiento y resultados diferentes en pacientes adultos y pediátricos será necesario realizar ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los mismos.

Estudios farmacocinéticos

El objetivo fundamental del desarrollo de ensayos clínicos farmacocinéticos en pacientes pediátricos debe ser la determinación, en los distintos rangos de edad, de parámetros farmacocinéticos que permitan establecer las recomendaciones adecuadas de dosificación y empleo del medicamento. El estudio de las diferencias farmacocinéticas según la edad de los pacientes permite una dosificación más ajustada a cada paciente en concreto. De hecho, las recomendaciones de dosis en pacientes pediátricos suelen realizarse en miligramos por kilogramo de peso (mg/kg peso) hasta la dosis máxima de adultos, aunque puede ser recomendable la utilización de mg/superficie corporal del niño.

Por razones éticas, estos estudios se realizan generalmente en pacientes y no en voluntarios sanos, lo que puede conllevar una mayor variabilidad interpaciente pero se aproxima más a la práctica clínica. Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) que evalúen los protocolos de estos ensayos clínicos farmacocinéticos en pacientes pediátricos deberán considerar cuidadosamente la cantidad máxima de sangre que se extraerá para fines de investigación en este grupo de pacientes, así como el número de extracciones realizadas durante el ensayo clínico.

Estudios de eficacia

Durante el diseño de los ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de un medicamento en pediatría deben estudiarse las posibles diferencias en el perfil del fármaco en función de la edad de los pacientes tratados. La evaluación requiere el

desarrollo, la validación y el empleo de diferentes variables clínicas en los distintos subgrupos de edad incluidos en el estudio. Asimismo, la medida de ciertas variables, como el dolor, deberá obtenerse de distintos métodos en función de la edad de los pacientes evaluados.

Seguridad

La administración de medicamentos en estos grupos de edad puede afectar de distintas maneras al desarrollo físico y cognitivo, pudiendo variar el perfil de seguridad en función de la edad de los pacientes y del desarrollo y madurez de sus órganos. Por esta razón, la evaluación de la seguridad del tratamiento en esta población es necesaria. La exposición inintencionada de pacientes pediátricos a medicamentos (p.ej., ingestiones accidentales) puede ser utilizada como fuente de información de efectos adversos dosis-dependientes en esta población. Asimismo, se recomienda realizar un seguimiento de los pacientes a largo plazo para evaluar los posibles efectos adversos tras administraciones crónicas o en estadios posteriores a la terapia.

Rangos de edad de los pacientes pediátricos ^[59]

En términos de investigación clínica, los “niños” no pueden considerarse una única población que abarque desde recién nacidos prematuros hasta adolescentes, sino que debe dividirse en subpoblaciones por rango de edad e incorporarse en el diseño de los protocolos de ensayos clínicos en pacientes pediátricos. La identificación de las edades que se vayan a estudiar debe justificarse de forma específica para cada medicamento.

La clasificación e inclusión de los pacientes por rangos de edad supone mayor complejidad en el diseño de los ensayos clínicos. Deben considerarse ciertos factores como el aumento del número de pacientes que se reclutan, para asegurar la potencia estadística de los estudios y la evidencia de que los pacientes pueden cambiar de grupo de edad a medida que avance el estudio, especialmente en los estudios a largo plazo.

Las autoridades sanitarias han establecido unos rangos de edad de pacientes pediátricos que se consideran en el diseño de los ensayos; sin embargo, esta clasificación puede no ser necesariamente la idónea para todos los estudios y deberá evaluarse su validez en cada caso concreto.

Las categorías son las siguientes:

- Recién nacidos prematuros.
- Recién nacidos (0-27 días).
- Bebés y niños de 28 días a 23 meses.
- Niños de 2 a 11 años.
- Adolescentes de 12 a 16-18 años (dependiendo de las regiones).

Recién nacidos prematuros

Uno de los inconvenientes más destacados en la investigación con niños recién nacidos prematuros es que raramente podrá extrapolarse la información de eficacia/seguridad de los datos obtenidos de un adulto e incluso de un niño en esta subpoblación. La categoría de neonatos prematuros puede subdividirse en función del peso del recién nacido. Evidentemente, no es comparable la madurez ni el crecimiento de neonatos de distinta edad de gestación y distinto peso. Además, la complejidad de las consideraciones éticas en estos pacientes prematuros sugiere que los estudios deben realizarse con personal experto, como neonatólogos y farmacólogos neonatales. En la evaluación de estos pacientes deberán considerarse los siguientes factores:

- Edad gestacional y edad ajustada después del nacimiento.
- Inmadurez de los mecanismos de eliminación renal y hepático.
- Unión a proteínas (deberá prestarse especial consideración a la bilirrubina).
- Acceso de los medicamentos al sistema nervioso central.
- Enfermedades neonatales (ductus arteriosus, hipertensión pulmonar primaria, enterocolitis necrotizante, etc.).
- Susceptibilidad del recién nacido prematuro (hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, etc.).
- Maduración rápida y variable de todos los procesos fisiológicos y farmacológicos.
- Absorción transdérmica de medicamentos y otros productos químicos.

En relación con el diseño de estos ensayos clínicos, deberán considerarse otros factores, como la dificultad para reclutar este grupo de pacientes, para encontrar variables de estudio adecuadas y el hecho de que los neonatos prematuros suelen poseer volúmenes

reducidos sanguíneos (p.ej., un neonato de 500 g posee 40 ml de sangre), lo que puede limitar considerablemente la investigación.

Recién nacidos (0-27 días)

Aunque los recién nacidos se consideran en general en un mayor grado de madurez y desarrollo que los prematuros, deben considerarse ciertas variaciones en el desarrollo fisiológico de esta subpoblación. Los recién nacidos pueden presentar volúmenes de distribución de medicamentos diferentes a otros pacientes pediátricos por la distribución y contenido de grasa y agua de su organismo, así como la relación superficie corporal/peso que poseen. Asimismo, la barrera hematoencefálica no posee una madurez completa y diversos medicamentos y sustancias endógenas pueden atravesarla, con el consecuente riesgo de toxicidad que esto supone. De la misma manera, los sistemas hepático y renal de su organismo están en constante cambio, por lo que pueden requerir de ajustes en la dosificación durante, al menos, las primeras semanas de vida.

Bebés y niños de 28 días a 23 meses

En este período se produce una rápida maduración del sistema nervioso central, del sistema inmunológico y un crecimiento total considerable. El aclaramiento hepático y renal continúa su rápido desarrollo. De hecho, entre el primer y segundo año de edad los valores del aclaramiento pueden superar los niveles registrados en adultos.

Niños de 2 a 11 años

La mayoría de las vías de aclaramiento de los medicamentos alcanzan su completa madurez durante este período, aunque los valores de aclaramiento todavía pueden superar los encontrados en adultos. El diseño de los ensayos clínicos debe considerar ciertos aspectos, como las posibles dificultades de reclutamiento de pacientes en este grupo de edad por su incorporación a la escuela (menor disponibilidad) o que frecuentemente sea conveniente estratificar por edad dentro de esta misma subpoblación para evaluar adecuadamente los cambios en el perfil del fármaco ocasionados por el crecimiento y desarrollo de los pacientes. Sin embargo, no todos los eventos sucedidos en este período pueden influir de forma negativa en el diseño de los estudios; el desarrollo muscular esquelético y cognitivo que se produce a estas edades (aumento de peso,

atención, etc.) puede resultar útil en la elección de las variables de medida de los efectos de los medicamentos. El comienzo de la pubertad es variable y suele iniciarse antes en las niñas, en las que suele comenzar a la edad de nueve años. El período de pubertad puede afectar a la actividad de ciertas enzimas metabolizadoras de medicamentos y, por tanto, a la dosificación de los medicamentos.

Adolescentes de 12 a 16-18 años (dependiendo de las regiones)

En este período se alcanza la madurez sexual, lo que debe considerarse en el diseño de los ensayos clínicos, puesto que ciertos medicamentos pueden interferir con la acción de las hormonas sexuales e impedir el desarrollo. Asimismo, deberá considerarse el control de la actividad sexual y la utilización de métodos anticonceptivos por parte de los pacientes. Otra consideración que se debe tener en cuenta en la investigación clínica en este grupo de edad será el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. A estas edades son ellos los que asumen la responsabilidad de su propia salud y de su medicación y el cumplimiento de los tratamientos podrá verse afectado especialmente en los casos de medicamentos que afecten a la apariencia física (p.ej., esteroides). Deberá también evaluarse el consumo de drogas, alcohol y tabaco en este grupo de edad.

Formulaciones pediátricas ^[59]

Es especialmente importante, en esta población pediátrica, considerar la necesidad de desarrollo de formulaciones especiales que permitan un mayor cumplimiento de los tratamientos farmacológicos.

Para los medicamentos destinados a ser administrados por vía oral puede ser recomendable la formulación en soluciones, suspensiones o comprimidos masticables que incluyan ciertos adyuvantes, como colorantes o aromatizantes. Si bien debe evaluarse la posible toxicidad de los excipientes utilizados en estas formulaciones, puesto que puede variar en función de la edad de los pacientes (p.ej., el alcohol bencílico resulta tóxico para pacientes neonatos prematuros).

Dependiendo de los principios activos y excipientes utilizados, la administración de los medicamentos a recién nacidos puede requerir el desarrollo de nuevas formulaciones o la realización de las diluciones apropiadas.

Publicación de los resultados

De las modificaciones incorporadas por la nueva legislación europea en materia de ensayos clínicos merece la pena destacar la obligatoriedad en la publicación de resultados de los ensayos clínicos autorizados. Uno de los aspectos más relevantes que incorpora este cambio es que la publicación de resultados permitirá controlar la investigación en pacientes pediátricos y evitar la duplicidad de estudios, de resultados y, por tanto, de menores expuestos a los medicamentos, siendo posible, de esta manera, optimizar la investigación realizada en esta población.

Consideraciones éticas de los ensayos clínicos en menores

La población pediátrica representa un subgrupo de población vulnerable y por ello se requieren medidas especiales que protejan los derechos de los pacientes que participen en estudios de investigación clínica. Los ensayos clínicos con menores deben ser adecuadamente diseñados para asegurar la calidad y la validez de los resultados obtenidos. Está establecido que, por lo general, los pacientes deben obtener beneficio de la participación en los estudios, salvo los casos concretos en los que las guías internacionales permiten realizar estudios no terapéuticos (Guía ICH E6, sección 4.8.14).

Dictamen de CEIC

La legislación europea y nacional en materia de ensayos clínicos establece la obligatoriedad de revisión de los protocolos por parte de un CEIC como requisito indispensable para la autorización y realización de estos estudios. En la evaluación de ensayos clínicos pediátricos, si la composición del comité no incluye entre sus miembros un especialista en pediatría, estos comités deberán solicitar asesoramiento y apoyo a expertos especializados en fisiología y farmacología pediátrica.

El dictamen de dichos comités se establecerá sobre la base de los siguientes criterios:

- Pertinencia del ensayo clínico teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- Pertinencia de su diseño.
- Criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como selección equitativa de la muestra.

- Justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad.
- Justificación del grupo control.
- Previsiones para el seguimiento del ensayo.
- Idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- Idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo, el procedimiento de obtención del consentimiento informado y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- Seguro o garantía financiera previstos en el ensayo.
- Cantidades y, en su caso, provisiones de remuneración o compensación para los investigadores, sujetos del ensayo y aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro.
- Plan de reclutamiento de sujetos previsto.

Cualquier modificación relevante en los ensayos clínicos deberá también ser previamente evaluado por el CEIC correspondiente, así como por las autoridades sanitarias.

Consentimiento informado en los ensayos con menores

Según el Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en España, si el sujeto del ensayo es menor de edad, se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor. ^[59]

Además, la legislación establece que cuando el menor tenga 12 años o más deberá prestar su consentimiento para participar en el ensayo después de haber recibido la información necesaria adaptada a su nivel de entendimiento. Establece también que dicha información deberá ser elaborada por personal con experiencia en el trato con los menores. El consentimiento habrá de reflejar la presunta voluntad del menor, y el investigador tendrá que aceptar el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o retirarse en cualquier momento del mismo, cuando este sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida y sin perjuicio alguno para él. El consentimiento del representante legal, y del menor en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, antes de la realización del ensayo.

Reducción de riesgos en los ensayos clínicos pediátricos

La reducción de riesgos en el diseño de ensayos clínicos con menores incluye la evaluación exhaustiva de los eventos toxicológicos observados durante el desarrollo preclínico y clínico que pudieran, potencialmente, ocasionar efectos adversos en estos pacientes. Deberán extremarse las precauciones para poder anticipar estos efectos adversos antes de iniciar la investigación en esta población vulnerable. Por la misma razón, deberá calcularse adecuadamente el tamaño de muestra necesario para la obtención de resultados válidos con el mínimo número de pacientes expuestos y se establecerá un procedimiento para terminar aceleradamente el estudio en caso de que algún riesgo fuese detectado durante el mismo. ^[59]

Debe evitarse, en la medida de lo posible, el estrés al que pueden verse sometidos este grupo de pacientes; por ello se recomienda la elaboración de protocolos y diseños de estudios adecuados y específicos para esta población y no simples adaptaciones de los protocolos establecidos para adultos. También se recomienda que sean elaborados y evaluados por expertos en el tratamiento de menores.

Así, por ejemplo, entre las medidas que se deben tomar, se recomiendan la utilización de anestesia local durante la inserción de catéteres, evitar el internamiento hospitalario de los pacientes si el ensayo no se ve afectado, etc.

3.6.2. Reacciones adversas en pediatría ^[59]

La infancia comprende un período del desarrollo humano caracterizado por una serie de circunstancias que, desde las perspectivas fisiológica, farmacológica y terapéutica, hace que los neonatos y niños sean especialmente vulnerables y sensibles, como grupo de riesgo, a las RAM.

La incidencia de estas manifestaciones adversas a los fármacos en pediatría se ha establecido en torno a 15 reacciones por cada 1000 niños tratados, en las sociedades avanzadas. Representa, no obstante, el 2% de los ingresos hospitalarios, datos similares a los que se obtienen con los adultos.

El período de la infancia se caracteriza por el crecimiento y desarrollo hacia la madurez de los órganos y de los sistemas fisiológicos, propios de la edad adulta. La farmacología en pediatría, a través de los procesos farmacodinámicos (respuesta a los fármacos) y farmacocinéticos (variabilidad cinética, inmadurez metabólica, etc.), no es la conocida e investigada en los adultos. Los ensayos clínicos habituales con medicamentos se diseñan para el estado de normalidad fisiológica y se desarrollan en personas generalmente jóvenes, si bien en la actualidad la tendencia es hacia la realización, programada y éticamente aceptable, de ensayos clínicos pediátricos.

Por otra parte, la infancia se ve afectada por una serie de patologías propias de esta fase del desarrollo, como por ejemplo las infecciones típicas del niño. Todas estas consideraciones justifican la necesidad de considerar la infancia como unidad en lo conceptual farmacológico y no como un “adulto en miniatura”.

Retomando el concepto de *Farmacovigilancia* como el conjunto de métodos diseñados y estructurados, generalmente por los titulares de la autorización, y observaciones de los profesionales sanitarios que, al ser aplicados, tras la aprobación de un medicamento, permiten detectar las RAM y, además, a veces, los efectos farmacológicos y terapéuticos beneficiosos no conocidos hasta el momento, es decir, en las fases previas de estudio y evaluación del medicamento.

No obstante, se considera que lo fundamental de la Farmacovigilancia es la seguridad de los tratamientos farmacológicos, a través de la detección, conocimiento y valoración de las RAM, aparecidas tras la aprobación de los medicamentos por las autoridades sanitarias. La Farmacovigilancia se define según la norma legal recogida en el Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, **por el que se regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano**. Según la citada norma, “el fin primordial de la Farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio/riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas.

La Farmacovigilancia es una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de la autorización de comercialización y los profesionales sanitarios”.

Es así, que la población pediátrica representa uno de los colectivos más sensibles y de riesgo respecto a experimentar RAM.

La normativa legal establece, como se verá seguidamente, la obligación de los profesionales sanitarios (farmacéuticos, médicos, enfermería, etc.) de colaborar con el sistema español de Farmacovigilancia, a través de la Tarjeta Amarilla. En efecto, el artículo 7 (Obligaciones de los profesionales sanitarios) establece: que “los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de:

- a) Notificar toda sospecha de reacción adversa de la que se tenga conocimiento durante su práctica habitual y enviarla lo más rápidamente posible al órgano competente de Farmacovigilancia de la correspondiente comunidad autónoma.
- b) Conservar la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos.
- c) Cooperar con los técnicos del sistema español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- d) Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.
- e) Colaborar con los responsables de Farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, en caso de una sospecha de reacción adversa a una de sus especialidades farmacéuticas.
- f) Colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, en la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos de uso humano”.

El URM exige, entre otros, el conocimiento del perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos, utilizados en la población general y, en este caso, en la infantil.

En este sentido, la EMEA ha elaborado unas directrices específicas para la Farmacovigilancia de los medicamentos usados en pediatría que se resumen en las siguientes ideas básicas: Las enfermedades de la infancia pueden ser cualitativamente y cuantitativamente diferentes a las del adulto; la seguridad y eficacia de los medicamentos en los niños no puede asumirse desde la perspectiva del adulto.

Ciertas RAM suelen ser más frecuentes en la edad infantil; mayor sensibilidad a reacciones causadas por ciertos excipientes utilizados en la elaboración de las formas farmacéuticas; falta de conocimientos sobre los procesos farmacocinéticos propios de esta etapa de la vida, lo que se traduce en situaciones de infradosificación (falta de eficacia) o sobredosificación (aumento del riesgo de manifestaciones adversas); notificación a través de la Tarjeta Amarilla, como fuente principal de detección de los problemas de seguridad de los medicamentos en la fase postautorización.

En los últimos años, como muestra, dos hitos importantes han conducido a la toma de decisiones sobre los aspectos de seguridad de los medicamentos:

- 1) Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico de administración sistémica y uso exclusivamente infantil, que no requieren prescripción médica, por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por el riesgo del llamado síndrome de Reye en determinadas situaciones patológicas (varicela).
- 2) Revisión, por parte del CHMP de la EMEA, de la eficacia y seguridad de paroxetina en el tratamiento de la depresión infantil, como consecuencia de los casos de ideación suicida en niños y adolescentes, por lo que concluye que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no deben ser utilizados en este grupo de población y la actualización de fichas técnicas de los fármacos incluidos en el grupo terapéutico.

Alergia a los medicamentos

La **alergia** es una alteración de la sensibilidad del organismo a un fármaco, después de un primer contacto y tratamiento. La base de la alteración se localiza en los procesos inmunológicos o hipersensibilidad a los productos farmacológicos y no farmacológicos, en su caso.

En la actualidad se considera que la alergia a los medicamentos y otros productos es un auténtico problema de salud, debido a su incremento en las últimas décadas. La probabilidad de que un fármaco cause reacciones alérgicas en la población se debe a dos razones fundamentales: una estructura química determinada (estructura inmunoquímica) y un uso muy amplio en la práctica diaria.

Las reacciones alérgicas a los fármacos se producen porque el sistema inmunológico del individuo desencadena una respuesta dirigida contra la molécula (respuesta a la estructura) del fármaco concreto. Estas reacciones inmunológicas requieren un período previo de sensibilización inmunológica al medicamento, por lo que nunca aparecen en la primera exposición al mismo; pueden ocurrir como mínimo en la segunda administración. Una vez que la persona se ha sensibilizado frente al fármaco, o metabolito derivado, lo más probable es que la reacción se presente cada vez que se exponga al mismo, como consecuencia de la activación de los linfocitos T y B, que reconocen a la molécula, o metabolito, como extraña al organismo.

Los grupos terapéuticos más implicados en las alergias medicamentosas son:

- ✚ Antibióticos y antiinfecciosos: penicilinas (60%), sulfamidas (17%), aminoglucósidos (15%), macrólidos (4%), tetraciclinas (2%), vancomicinas (1.2%), quinolonas (1.2%) y lincosánidos (1%). Este grupo representa aproximadamente el 60 % de todas las manifestaciones alérgicas a los medicamentos.
- ✚ Antiinflamatorios no esteroideos: salicilatos y pirazonas, que representan un porcentaje cercano al 40% de las totales.
- ✚ Otros grupos: algunos principios activos de los antitusígenos, ranitidina, anestésicos locales, contrastes radiológicos yodados, sueros heterólogos y enzimas proteolíticas (1%-2% de las totales).

En el caso concreto de los analgésicos no esteroideos es importante saber distinguir entre alergia propiamente dicha, que suele ser específica de grupo (salicilatos, derivados indólicos, pirazonas, etc.) y la intolerancia (reacciones pseudoalérgicas) que no es específica de grupo y se relaciona con el poder antiinflamatorio del fármaco; es decir, que a más potencia, mayor probabilidad de desencadenar la sintomatología alérgica (urticaria con o sin hinchazón asociada). Esto quiere decir que un paciente alérgico a un determinado analgésico (p.ej., salicilatos) puede tomar de otro grupo diferente (indólico), sin riesgo de alergia. Por el contrario, si un niño experimenta intolerancia a estos medicamentos, debe evitarse la administración de cualquier fármaco de todo el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (síndrome global de intolerancia) y prescribir alternativas terapéuticas (dextropropoxifeno, como analgésico). Sin embargo, el paracetamol suele tolerarse en dosis moderadas, como antipirético. Este tipo de

intolerancia se presenta de manera más frecuente en pacientes asmáticos en los que no es posible identificar la etiología (asma intrínseco). La sintomatología de las manifestaciones alérgicas a los medicamentos es muy variable y de muy diferente gravedad, abarcando desde síntomas banales característicos de las reacciones exantemáticas (eritema, sarpullido y picor leve o moderado), que desaparecen espontáneamente, a cuadros más comprometedores (anafilaxias), que requieren tratamiento médico de urgencia, pasando por situaciones intermedias de tipo urticaria con o sin angiodema.

En general, lo más frecuente es que se presenten cuadros tipo urticaria que no revisten gravedad (ronchas), con o sin hinchazón, de manifestación sobre todo en partes blandas (cara) y con bastante picor. La piel es el órgano más afectado por las manifestaciones alérgicas a los medicamentos. Los pacientes alérgicos a un medicamento y los padres o cuidadores, cuando sean los niños los afectados, deben seguir unas normas generales, entre otras razones porque puede haber una cierta predisposición a desarrollar reacciones frente a otros medicamentos. Se aconseja:

- No automedicarse, ni medicar a los niños sin consultar con el médico (pediatra) o farmacéutico.
- Administrar los medicamentos estrictamente necesarios, bajo los criterios de la prescripción médica.
- Evitar, en la medida de lo posible, la asociación de varios medicamentos.
- Utilizar la vía oral, siempre que sea posible.
- Individualizar el régimen de dosificación, a tenor de los criterios de dosificación infantil.
- Disponer de alguna credencial (tarjeta, documento) que acredite la alergia medicamentosa que padece la persona, que debe ser presentada cada vez que se acuda a un servicio sanitario.
- Dejar constancia fehaciente y documentada (historial farmacológico), en la farmacia comunitaria habitual, de la circunstancia (alergia a medicamentos) que afecta al paciente.

El estudio de la alergia a los medicamentos comienza con la elaboración de una historia clínica minuciosa por parte del alergólogo, en la que se hace constar la sintomatología, la

composición del medicamento, el motivo de prescripción, o automedicación en su caso, tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas, la duración de los mismos, si desaparecieron espontáneamente o con tratamiento, etc. Para determinados fármacos existe la posibilidad de realizar una prueba cutánea intradérmica, como antibióticos (penicilina, amoxicilina, cefalosporinas), anestésicos locales, relajantes musculares, antituberculosos, antiepilépticos, cisplatino, etc. La interpretación de estas pruebas, salvo para el caso de la penicilina, que ha demostrado una buena utilidad, ha de ser cautelosa. Se manejan, no obstante, una serie de criterios clínicos para establecer la naturaleza alérgica de una reacción a medicamentos:

- ✚ Que ocurra solamente en una minoría de pacientes que recibe el medicamento.
- ✚ Que las manifestaciones observadas no se parezcan en nada a su acción propiamente farmacológica.
- ✚ Que la reacción sea semejante a cualquier otro cuadro aceptado generalmente como alérgico (urticaria, asma, choque anafiláctico, etc.).
- ✚ Que exista un período de inducción, comúnmente entre siete y diez días, después de la primera exposición.
- ✚ Que se pueda reproducir al volver a administrar pequeñas dosis del mismo medicamento.
- ✚ Que también pueda reproducirse con otros fármacos de similar estructura química y que poseen reacción cruzada con la molécula.
- ✚ Puede observarse, en ocasiones, eosinofilia sanguínea y/o tisular acompañante.
- ✚ La reacción debe resolverse una vez suspendida la administración del medicamento responsable.

Las reacciones alérgicas a los medicamentos no tienen un tratamiento específico, siendo lo más efectivo evitar la administración del medicamento causante y los de la misma familia farmacológica, es decir, todos aquellos estructuralmente relacionados. Es importante tener presente siempre que este tipo de alergia no suele desaparecer con la edad y, por tanto, se recomienda que el paciente no tome el medicamento nunca más. No obstante, la incidencia real de la alergia a los medicamentos en edad pediátrica es baja, si se compara con lo que ocurre en la edad adulta. En el supuesto de una reacción, hay que transmitirle al paciente (padres, cuidadores) la conveniencia de conservar el envase (nombre concreto del medicamento) para los estudios pertinentes.

La **fotosensibilidad** es una reacción cutánea que se produce por la exposición, con dosis habitualmente inocuas, de radiación ultravioleta o visible. Pueden desencadenarse por algunas enfermedades (porfirias), algunos alimentos, componentes de productos de perfumería, compuestos tipo oleorresinas, entre otros, y algunos fármacos. La reacción de fotosensibilidad se puede presentar al ser ingeridos o usados por vía tópica, si el sujeto se expone a la radiación solar; por el contrario, estas mismas sustancias son inofensivas para la piel en ausencia de exposición a la luz solar.

Las sustancias fotosensibilizantes se caracterizan por tener una estructura resonante, capaz de absorber luz ultravioleta o visible de una determinada longitud de onda. La aparición de una reacción de fotosensibilidad requiere la presencia del fármaco en la piel y la absorción de fotones de una frecuencia característica. El espectro de longitud de onda de la luz fotoactivadora, para la mayoría de los fármacos, se localiza en la zona espectral ultravioleta comprendida entre 320 y 400 nm. Las reacciones de fotosensibilidad por fármacos pueden ser de dos tipos: fototóxicas y fotoalérgicas.

- 1) *Fototóxicas*. Se desencadenan cuando en la zona cutánea el fármaco absorbe la energía de la radiación ultravioleta y la libera con la consecuencia de daño sobre estructuras cutáneas celulares, siendo centros dianas importantes el ADN y membranas celulares. Son las principales manifestaciones fotosensibilizantes causadas por medicamentos, tales como, antibióticos (tetraciclina, doxiciclina, fluorquinolonas), antifúngicos (griseofulvina), antivirales (ganciclovir), antineoplásicos (metotrexato), sulfamidas (sulfametoxazol), antidepresivos (imipramina, desipramina, clomipramina, amitriptilina), antihistamínicos (prometacina, terfenadina), antiinflamatorios no esteroideos (piroxicam, naproxeno, ibuprofeno), antiepilépticos (carbamacepina, ácido valproico), protectores solares (cinamatos, ácido aminobenzoico). Este tipo de reacciones puede aparecer con la primera exposición al fármaco, siendo la frecuencia e intensidad proporcional a la dosis administrada y suele desaparecer en un período comprendido entre dos a siete días, tras la retirada de la administración del agente causante.
- 2) *Fotoalérgicas*. Se desencadenan cuando el fármaco se biotransforma por la acción de la radiación en un metabolito que actúa como hapteno que, al combinarse con proteínas de la piel, adquiere capacidad inmunogénica. Para que se produzca una

reacción de este tipo se requiere el contacto previo con la sustancia que la provoca. Los pacientes que presentan este tipo de reacción pueden permanecer sensibles a la radiación durante un período de tiempo muy prolongado, después de suspender el tratamiento, a veces, incluso años.

La mejor actitud es la preventiva; no obstante, cuando aparece una reacción adversa por fotosensibilidad a un fármaco, la decisión debe ser la suspensión de la administración oral o tópica (comunicación interprofesional, en su caso, farmacéutico-médico). Ante una situación de necesidad manifiesta del medicamento lo aconsejable es evitar la exposición a la radiación solar y la aplicación, cuando proceda, de preparados tópicos a base de óxido de cinc. [59]

3.6.3. Actuaciones desde la farmacia comunitaria [59]

Dispensación informada

La dispensación es el servicio más demandado por los usuarios de la farmacia comunitaria y la actividad central de la misma. No puede ser un proceso lento que no responda a las expectativas del paciente, pero debe ser eficiente; es decir, en el mínimo tiempo posible debe garantizar que se ha entregado el medicamento correcto y se ha hecho lo posible para evitar la aparición de PRM. Para ello es esencial disponer de guías de dispensación para cada grupo de medicamentos mediante las que se puedan interiorizar los principales datos que se deben conocer del paciente y los que deben transmitirle al dispensar cada medicamento.

Refiriéndose concretamente a las reacciones adversas en pediatría, resulta evidente que no es operativo informar sobre todas las descritas para cada fármaco en el momento de dispensarlo.

De hacerlo así, además de consumir un tiempo excesivo, probablemente se alarmarían innecesariamente a las madres o padres que acuden a recoger el medicamento. Por tanto, se debe limitar a:

- Verificar que debido a sus posibles reacciones adversas el fármaco no está contraindicado para uso pediátrico. En este sentido, se debe recordar los casos más

recientes de comunicaciones advirtiendo sobre la contraindicación de uso pediátrico de ácido acetilsalicílico y de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de uso en menores de dos años de tacrolimús o pimecrolimús. Sin embargo, son mucho más los medicamentos que no deben utilizarse en esos grupos de edad por los efectos adversos que producen. En este sentido no hay que olvidar tampoco las plantas medicinales; así, por ejemplo, no debe administrarse equinácea a niños menores de 12 años, ya que puede originar erupciones cutáneas.

- Obviamente la actuación será diferente si se trata de una solicitud sin receta o con ella. En el primer caso, simplemente no se efectuará la dispensación, explicando claramente el motivo de la negativa y recomendando un tratamiento alternativo adecuado o si es necesario derivando el caso al médico. En el segundo, es especialmente importante asegurarse de que esa contraindicación es firme. Por ejemplo, aunque está bien demostrado que las fluoroquinolonas producen daños en los cartílagos en animales jóvenes y existen varios estudios que demuestran que pueden producir artropatía y artralgias en niños, su uso puede estar justificado en determinadas infecciones. En cualquier caso es fundamental no generar desconfianza en la persona que acude con la receta, ni en la del prescriptor.
- Advertir sólo aquellos efectos adversos muy graves y/o frecuentes y acompañar esta información de las pautas a seguir en caso de que se presenten. Un caso típico son los medicamentos que poseen un efecto sedante o euforizante. Por ejemplo, los antihistamínicos son frecuentes en muchos tratamientos “anticatarrales” y conviene advertir a los padres que el niño puede quedarse adormilado y que es una reacción normal por la que no deben alarmarse. En el otro extremo, debe advertirse de la posibilidad de que los inhaladores betaadrenérgicos utilizados para el asma (cuya prevalencia es muy elevada en la población infantil) pueden producir nerviosismo e impedir conciliar el sueño. Continuando con los antiasmáticos, tampoco se debe realizar ninguna dispensación de corticoesteroides inhalados sin recordar a los padres que es importante que el niño se enjuague bien la boca después de utilizarlos, para evitar así el riesgo de candidiasis orales. Todos estos medicamentos son de uso muy habitual en los niños, por lo que estas recomendaciones pueden aplicarse a un gran número de dispensaciones. En este sentido, hay que recordar la especial importancia que tiene la primera dispensación con la que se inicia un tratamiento, pero no se puede desdeñar que en las

sucesivas dispensaciones también puede ser necesario transmitir esa información y sobre todo, como se verá en el punto siguiente, procurar detectar la aparición de efectos adversos. En cualquier caso, tampoco debe olvidarse que la repetición de la información sólo es positiva cuando es necesaria y que la excesiva insistencia también es perjudicial.

- Detectar efectos adversos por medio de la información que transmite la persona que acude a la farmacia o incluso lo que se aprecia en el niño. Si el niño duerme mal es fácil que los padres lo comenten en la farmacia *motu proprio*; si no comentan nada, es natural que no reciban con desconfianza una pregunta como “y ¿qué tal duerme?” si se realiza en el contexto de una conversación de las que son habituales con los padres en el mostrador. Tampoco es difícil prestar atención a las comisuras de los labios o la boca de los niños manteniéndose alerta a las ya mencionadas candidiasis por corticoesteroides o a las queilitis por retinoides.

Indicación farmacéutica

Aunque la consulta o indicación farmacéutica es un servicio que se presta a un paciente que acude solicitando un remedio para un problema de salud, ese remedio no siempre es un medicamento ni un tratamiento higiénico dietético. En ocasiones ese problema de salud sobre el que se consulta es un efecto adverso de un fármaco que el paciente está tomando, por lo que hay que tener en cuenta esa posibilidad a la hora de realizar la entrevista que conlleva la indicación farmacéutica. Por eso, en todos los protocolos de tratamiento de trastornos menores se recoge la pregunta “¿toma algún medicamento?” y se consignan en ellos los medicamentos susceptibles de causar el síntoma por el que se consulta.

Por ejemplo, ante una consulta sobre diarrea en un niño se debe averiguar si está tomando antibióticos. También las aftas pueden estar relacionadas con el uso de antimicrobianos y por supuesto con inmunodepresores, como sucede también con la candidiasis.

Ante una consulta sobre tos seca, probablemente todos los farmacéuticos pregunten si utiliza IECA, pero es probable que olviden que también pueden producirla los betabloqueantes. ^[59]

La astenia de un adolescente puede estar relacionada con el consumo de algunas drogas, pero también puede deberse a corticoesteroides, antihistamínicos o incluso laxantes. Un dolor de garganta puede indicar una infección relacionada con el uso de corticoesteroides inhalados. El estreñimiento es un efecto adverso característico de los anticolinérgicos presentes en muchos medicamentos de uso infantil, pero puede también deberse al uso de jarabes con codeína. Ante cualquier consulta sobre picor o dermatitis no se debe olvidar preguntar a los padres sobre los medicamentos que utiliza el niño, tanto por vía tópica como sistémica, sin olvidar por supuesto las plantas medicinales, entre las cuales habrá que prestar atención al uso de aceites esenciales por la capacidad irritante de los mismos. La recomendación general es disponer en la farmacia de protocolos de tratamiento de los trastornos menores que se consultan en ella, en los que se contemplen los medicamentos que pueden provocarlos como efecto adverso y utilizarlos siempre que se produce una de esas consultas.

Seguimiento farmacoterapéutico ^[59]

El seguimiento de los tratamientos farmacológicos es un proceso complejo que consume muchos recursos, y en las farmacias se debe seleccionar cuidadosamente los pacientes susceptibles de incorporarse al mismo. No es frecuente que los niños cumplan los requisitos que se establecen para ser susceptibles de seguimiento, por lo que la labor de los farmacéuticos comunitarios en la prevención y detección de efectos adversos de los medicamentos en este grupo de edad debe centrarse más en los dos procesos anteriores. Sin embargo, puede haber casos de niños en seguimiento, por lo que se va a incidir también en este proceso.

Uno de los objetivos del seguimiento es precisamente minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos y, por tanto, mejorar la seguridad de la farmacoterapia. Resulta evidente que si se quiere prevenir y evitar los problemas relacionados con medicamentos en un paciente, es fundamental conocer los posibles efectos adversos de los que utiliza y prestar atención a los síntomas que pueden indicar que sí se están produciendo. Un ejemplo típico de esta tarea son los niños asmáticos. En este caso, además de lo ya mencionado en el apartado dedicado a la dispensación informada, se deben tomar en cuenta otros efectos adversos de los fármacos empleados para el tratamiento de esa afección. Además hay que considerar los fármacos que pueden exacerbar el asma, tanto

por poseer acción broncoconstrictora, como por desencadenar reacciones alérgicas (AINE).

Farmacovigilancia desde la farmacia comunitaria

Desde la farmacia comunitaria puede hacerse una importante contribución a la Farmacovigilancia. Su proximidad a los pacientes puede ayudar al farmacéutico a detectar en sus primeras fases efectos adversos a los que los padres de los pacientes no han concedido aún importancia; Se sabe de la importancia que puede alcanzar un edema de glotis y en general las reacciones anafilácticas. Además, es frecuente que sea el farmacéutico el profesional mejor informado de todos los medicamentos que toma un paciente (recetados por distintos médicos, adquiridos sin receta o incluso como las plantas medicinales no consideradas por el paciente como tales medicamentos).

Sin embargo, las comunicaciones de sospechas de RAM en tarjetas amarillas desde las oficinas de farmacia sólo supusieron el 7.2% de todas las enviadas por los profesionales sanitarios a los centros de Farmacovigilancia españoles desde 1989 a 2005. La reacción adversa más comúnmente notificada desde las farmacias comunitarias es la fiebre, seguida de la inflamación en el lugar de inyección y las erupciones dermatológicas, superando todas ellas las 50 notificaciones. Con más de 30 notificaciones se encuentran sucesivamente: los vómitos, el prurito, el dolor de cabeza, los mareos, la diarrea, el nerviosismo y la urticaria. Estos datos demuestran que es necesario estimular la comunicación de reacciones adversas desde la oficina de farmacia. En este sentido se debe recordar que se deben comunicar:

- ✚ Todas las sospechas de reacciones a medicamentos recientemente introducidos en el mercado, considerando también como medicamentos a vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos.
- ✚ Las sospechas de reacciones a medicamentos, aunque no sean de reciente comercialización, que no están descritas en la información del medicamento.
- ✚ Las sospechas de reacciones que, aunque siendo conocidas, sufran un aumento de incidencia en general o en grupos concretos de población (ancianos, niños, embarazadas).
- ✚ Las sospechas de cáncer, teratogenia y/o dependencia.

La comunicación se efectuará rellenando una tarjeta amarilla y remitiéndola al centro de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma en la que esté situada la farmacia.

Para enviar la tarjeta no debe esperarse a que se confirme fehacientemente si se trata o no de una reacción adversa, ya que lo que se comunica son sospechas de reacciones adversas que serán evaluadas una vez recibidas en el centro correspondiente mediante un algoritmo diseñado al efecto. [59]

Los centros de Farmacovigilancia envían regularmente tarjetas amarillas a las farmacias con el fin de que estas dispongan de ellas; también pueden conseguirse solicitándolas por teléfono o bajándolas de sus páginas web.

3.6.4. Interacciones farmacológicas en pediatría

La mayoría de las interacciones conocidas y documentadas se refieren a los tratamientos y circunstancias concurrentes en las personas adultas y, en menor medida, en la edad infantil y adolescencia. En cualquier caso, las interacciones son causas de PRM, por lo que el seguimiento farmacoterapéutico a través de los procedimientos de atención farmacéutica supone una garantía más para la consecución de tratamientos farmacológicos seguros y efectivos. [59]

Factores que afectan a las interacciones farmacológicas

Se pueden agrupar en dos categorías: factores relacionados con la práctica terapéutica y factores relacionados con el paciente.

Factores relacionados con la práctica terapéutica

- Paciente infantil asistido en centro de salud u hospital.
- Mecanismo, actividad y efecto de los fármacos prescritos por médicos u odontólogos o indicados por farmacéuticos (medicamentos que no requieren de receta médica).
- Poliprescripción por varios médicos no coordinados entre sí (más frecuente en asistencia extrahospitalaria).

- Automedicación, especialmente de riesgo la inducida por padres o cuidadores y no controlada por el farmacéutico comunitario.
- Incumplimiento terapéutico, especialmente el hipercumplimiento por desconocimiento o falta de información, sobre el plan terapéutico, por parte de los padres o cuidadores.
- Consumo de otros productos, por ejemplo chucherías (caramelos, golosinas, bebidas, pastelitos, etc.), coincidentes con la toma de medicamentos y no controlados por padres o cuidadores.

El primer aspecto es especialmente relevante. En efecto, los pacientes en edad infantil asistidos en los centros de salud (pacientes ambulatorios) suelen estar afectados por un número limitado de patologías y no excesivamente graves; razones para la utilización, en general, de pocos medicamentos de administración simultánea, por lo que las interacciones son poco probables y, en caso de producirse, la significación clínica se considera de escasa repercusión. No obstante, el seguimiento farmacoterapéutico a través de los procedimientos de atención farmacéutica (véase más adelante) es fundamental como una garantía más de tratamientos seguros y efectivos. En asistencia hospitalaria las interacciones entre medicamentos pueden tener mayor repercusión, si bien la vigilancia y control clínico continuado está muy presente.

Factores relacionados con el paciente

- Modificaciones farmacocinéticas causadas por una situación patológica del niño, como hipoalbuminemia por insuficiencia cardíaca, desnutrición o quemaduras de afectación importante, con riesgo potencial de interacciones por desplazamiento de las proteínas plasmáticas; obesidad, con riesgo de alteraciones en los volúmenes de distribución de ciertos fármacos.
- Características genéticas propias del sujeto (farmacogenética). Como, por ejemplo, los individuos que se comportan como metabolizadores rápidos o lentos para algunos medicamentos; anomalías congénitas, como las hiperbilirrubinemias constitucionales.
- Edad, que constituye el factor determinante, indicativo de la evolución y madurez funcional fisiológica de órganos y sistemas (neonato, lactante, niño, adolescente); cronofarmacología, que condiciona las variaciones intraindividuales, a tenor de los

ritmos biológicos de los procesos fisiológicos circadianos (vigilia-sueño, niveles plasmáticos de cortisol); en caso de diferencias circadianas importantes en algún tipo de tratamiento farmacológico (corticoesteroides antiasmáticos) los horarios de administración de los medicamentos cobran una relevancia especial.

Prevención del riesgo de interacciones

La manera más eficaz de reducir el riesgo de interacciones farmacológicas, desde la perspectiva de la atención farmacéutica, especialmente aquellas de posible significación clínica, es adoptar una serie de medidas que, con carácter general, se pueden formular como sigue: ^[59]

- Analizar las propiedades y características farmacológicas y farmacocinéticas de los fármacos administrados al paciente. Por ejemplo, los grupos terapéuticos de alto riesgo y muy sensibles a las interacciones, como antiepilépticos, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, etc.; la simultaneidad de inductores (fenitoína, rifampicina) o inhibidores metabólicos (ketoconazol, eritromicina, zumo de pomelo).
- Prestar especial atención a los medicamentos de reciente aprobación por las autoridades sanitarias.
- Seguimiento farmacoterapéutico personalizado a través de los procedimientos y protocolos de atención farmacéutica Vigilar la posible automedicación por parte de los pacientes asistidos en la farmacia comunitaria.
- Conocimiento del historial farmacológico de los pacientes.
- Adecuada colaboración e interrelación profesional con el equipo sanitario, especialmente con médicos de familia y pediatras.
- Educación sanitaria en materia de medicamentos, dirigida a los padres y cuidadores.

Actuaciones desde la farmacia comunitaria

Es importante tener en cuenta si los medicamentos van a tomarse simultáneamente o pueden hacerse ajustes posológicos que permitan minimizar los riesgos de interacción. Si

se considera que lo más oportuno es realizar un ajuste de dosis, deberá contactarse con el médico explicando la situación y las posibles alternativas.

En este sentido, hay que tener en cuenta que algunos medicamentos de uso frecuente en pediatría, como la eritromicina, claritromicina o josamicina, son inhibidores del citocromo P-450 por el que se metabolizan muchos fármacos; y otros como la fenitoína o la carbamacepina se comportan como inductores del mismo. Las intervenciones en cuanto a interacciones pueden hacerse de forma preventiva, cuando se va a iniciar un tratamiento y se detecta desde la farmacia que puede existir un problema con alguno de los que ya estaba tomando, o correctora. En este último caso, en la farmacia es recomendable intervenir sólo cuando se detecta que se está produciendo un problema, ya que si al revisar un tratamiento ya instaurado se observa que se están utilizando medicamentos que interaccionan entre sí, hay que tener en cuenta que el resultado terapéutico que se está obteniendo, que en ese caso sería favorable, es ya fruto de esa interacción, por lo que no tienen por qué ser necesarias medidas correctoras. ^[59] Otro punto que no se debe olvidar es la posibilidad de interacciones con plantas medicinales. Aunque este aspecto está poco estudiado, sí que se dispone de algunos datos. Por ejemplo, en lo que se refiere a plantas de uso habitual en niños, se puede destacar que el anís puede aumentar el efecto de los antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, y el eucalipto puede inducir el metabolismo hepático de algunos medicamentos, así como aumentar la toxicidad de los hepatotóxicos. En cualquier caso, lo fundamental es transmitir a cualquier persona que administra a su niño plantas medicinales que éstas son medicamentos y que como tales pueden presentar efectos adversos e interacciones.

3.6.5. Farmacia hospitalaria pediátrica ^[59]

Según la definición de la OMS, el “hospital es parte integrante de una organización médica y social cuya misión consiste en proporcionar a la población una asistencia medicosanitaria completa, tanto curativa como preventiva, y cuyos servicios externos irradian hasta el ámbito familiar; el hospital es también un centro de formación de personal médico sanitario y de investigación biosocial”. Incluido en el organigrama del hospital, se encuentra, entre los servicios centrales, el servicio de farmacia. Se trata de un servicio

clínico cuyo objetivo es lograr el uso racional del medicamento mediante el desarrollo de las funciones definidas en la Ley del Medicamento.

El responsable del servicio de farmacia es un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, y su puesta en marcha y funcionamiento requiere la apertura oficial por parte de las autoridades sanitarias de las respectivas comunidades autónomas. En la actualidad, el desarrollo de la actividad profesional del farmacéutico de hospital se dirige hacia la integración en el equipo multidisciplinar, así como a la coordinación con atención primaria para proporcionar una atención farmacéutica integral eficiente y de calidad. Prueba de ello es la ampliación a 4 años del período de formación como residente para la obtención del título de especialista en Farmacia Hospitalaria, con objeto de ampliar los conocimientos y la experiencia práctica en esta área, trabajando desde las unidades de hospitalización en el último año.

Áreas de actividad centralizada del servicio de Farmacia

Para el desarrollo de la atención farmacéutica al paciente pediátrico, los servicios de farmacia disponen de áreas de actividad centralizada, que son los pilares básicos para la consecución del objetivo final: el cuidado del paciente.

Las principales áreas centralizadas son:

- *Selección de medicamentos*, que se materializa en la *Guía farmacoterapéutica*, en la que figuran los medicamentos que se han seleccionado de entre todos los disponibles en el mercado bajo criterios de eficacia, seguridad y coste, siendo la Comisión de Farmacia y Terapéutica el órgano consultor para el equipo sanitario asistencial y el equipo de dirección. En un hospital pediátrico se tendrá en cuenta en la selección de medicamentos aspectos como la facilidad para la administración de la dosis, el sabor de la especialidad, la presencia de excipientes inertes, etc.
- *Sistemas de dispensación y distribución de medicamentos*. La preparación y el envío de medicamentos en dosis unitarias presenta grandes limitaciones para su aplicación en pediatría, debido al gran abanico de dosis necesarias para poder satisfacer a una población tan variada. Actualmente, los sistemas automatizados de dispensación están susstituyendo el sistema clásico de envío del carro de unidosis, que hasta ahora ha sido el sistema tradicional de proveer atención farmacéutica

individualizada. Estos sistemas permiten realizar la validación de la prescripción, previa a la retirada de medicamentos del armario por el personal de enfermería, con lo que se consigue un incremento en la seguridad y una disminución en los errores de medicación.

- *Unidad centralizada de elaboración de mezclas intravenosas.* Incluye la elaboración de citostáticos, nutrición parenteral, medicamentos intravenosos y de administración oftálmica. En pacientes con restricción de fluidos se considerará la preparación de la mayor concentración que sea posible. Se evitará preparar soluciones hiperosmolares para que no produzcan lesiones en la vasculatura o, en el caso de neonatos, hemorragia intraventricular. Todas las mezclas intravenosas se envían a la unidad clínica adecuadamente etiquetadas en cuanto a nombre del medicamento, concentración, vía de administración, velocidad de perfusión si procede, fecha de preparación y de caducidad, y condiciones de conservación.
- *Centro de información de medicamentos (CIM).* Con frecuencia una decisión clínica requiere la revisión actualizada de la bibliografía científica, por lo que el servicio de farmacia dispone de fuentes bibliográficas y acceso a bases de datos especializadas en pediatría. Además, proporciona información pasiva a las preguntas formuladas por médicos, enfermeras y otros miembros del equipo asistencial (de forma clara, concisa y en tiempo real). Proporciona información activa, mediante la edición de boletines de información, sobre temas de actualidad en el ámbito hospitalario, nuevos medicamentos incluidos en la *Guía farmacoterapéutica*, normas de administración de medicamentos orales e intravenosos, elaboración de protocolos farmacoterapéuticos, etc.
- El CIM es un elemento clave en la resolución de consultas sobre toxicología, efectos adversos, embarazo y lactancia, compatibilidad y estabilidad, farmacocinética e interacciones, etc. Además, coordina la difusión de alertas sobre seguridad de medicamentos y productos sanitarios.
- *Farmacocinética clínica.* El objetivo de la monitorización farmacocinética es la individualización de regímenes posológicos para alcanzar un mayor beneficio en un paciente concreto, asegurando la máxima eficacia y seguridad. En pacientes pediátricos hospitalizados, los medicamentos que con mayor frecuencia se monitorizan son: anticonvulsivos, inmunodepresores, teofilina, dioxina, antiarrítmicos y antibióticos, como aminoglucósidos y vancomicina. El producto final

es la emisión del informe farmacocinético, que contiene las recomendaciones posológicas y de seguimiento, con el fin de individualizar el plan terapéutico del paciente.

3.6.6. Atención Farmacéutica ^[59]

La base de la atención farmacéutica al paciente pediátrico, tanto si se trata del paciente hospitalizado como si se trata del paciente en régimen ambulatorio, es siempre la misma: se hace necesario e imprescindible considerar que el niño no es un adulto en pequeño.

Toda consideración que no se ajuste a lo anteriormente apuntado se ha demostrado a lo largo de muchos años que puede producir errores importantes en lo referente a atención farmacoterapéutica en esta etapa de la vida. Dicho esto, se hace necesario delimitar cuáles van a ser los conocimientos que el farmacéutico debe tener para poder ofrecer una atención farmacéutica de calidad. Los principales focos del conocimiento se van a centrar en dos puntos: los que se refieren al propio paciente (características fisiológicas de un organismo en constante crecimiento, farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos en las subpoblaciones pediátricas) y los que hacen referencia a las patologías propias de la edad pediátrica que no se pueden encontrar en pacientes adultos. Si el farmacéutico es capaz de dominar estos dos aspectos, se podrá decir que se encuentra preparado para proveer una atención farmacéutica de calidad a los pacientes pediátricos.

Aunque algunos pacientes pediátricos son huérfanos de primera línea para un determinado tratamiento, en muchas ocasiones el farmacéutico hospitalario pediátrico se siente también como un huérfano en cuanto a la disponibilidad de presentaciones comerciales o de formas farmacéuticas para asegurar el acertar en una diana terapéutica. Aquí es también donde el farmacéutico deberá ser capaz de diseñar, con las únicas armas de su conocimiento científico, la mejor opción terapéutica. En el caso de la atención farmacéutica en el paciente pediátrico, los especialistas en farmacia hospitalaria tienen una gran ventaja respecto a los farmacéuticos de asistencia comunitaria: la proximidad con el pediatra. Esto hace que en muchas ocasiones el farmacéutico especialista pediátrico se incorpore al equipo clínico para aportar todo aquello que completa al conocimiento del pediatra.

Atención Farmacéutica al paciente ingresado

Los niños constituyen una población vulnerable respecto al uso del medicamento en el hospital, afectados por factores de riesgo distintos a los de la población adulta. La tasa de posibles episodios de reacciones adversas es tres veces más alta en los niños, y todavía más alta en bebés ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Por otro lado, contrariamente a lo que se cree, el número de medicamentos que recibe el niño es muy elevado. Se ha descrito que durante el primer año de vida el número de ciclos de tratamiento es de 8.5, y un pretérmino de 1.5 kg de peso recibe alrededor de 20 prescripciones hasta el alta. El farmacéutico del hospital es la persona de referencia para solventar las necesidades relacionadas con los medicamentos, ayudando a la consecución del mayor beneficio clínico posible. Su actividad irá dirigida a la consecución de este objetivo. [59]

Teniendo como soporte las actividades mencionadas anteriormente, el farmacéutico de hospital podrá realizar el seguimiento farmacoterapéutico de hasta el 100% de los pacientes hospitalizados o, si los recursos son limitados, establecer criterios de priorización. Estos criterios pueden establecerse sobre la base de la complejidad de los pacientes incluyendo aquellos pertenecientes a grupos de riesgo de iatrogenia, o bien según el coste de la farmacoterapia, ya que es un hecho constatado que la complejidad de la terapéutica farmacológica se ha incrementado notablemente.

El proceso de atención farmacéutica será estructurado, y consistirá en la validación diaria individualizada de los siguientes aspectos del tratamiento: [59]

- Indicación para la que se utiliza el medicamento prescrito. Medicamentos utilizados habitualmente en pacientes hospitalizados no están autorizados para su uso en pediatría. Algunos ejemplos son: heparinas de bajo peso molecular, dopamina, milrinona, omeprazol, inmunodepresores utilizados en trasplantes (basiliximab, daclizumab, sirolimús, everolimús...), ganciclovir, valganciclovir, etc. En un estudio, Conroy y cols. Encuentran que el 46% de los medicamentos prescritos no se encuentran autorizados. El farmacéutico contribuirá a solventar las barreras legales, permitiendo el acceso del paciente al medicamento para su tratamiento (p. ej., solicitud de tratamientos vía uso compasivo).

- Adecuación de la dosis en función del peso y/o superficie corporal, edad y situación clínica. El cambio constante en los pacientes pediátricos que están creciendo y recuperándose de su enfermedad hace necesario realizar ajustes constantes en las dosis durante la hospitalización, lo que incrementa las oportunidades de error. Para el cálculo de la dosis se trabaja con cantidades de medicamentos muy pequeñas, en las que es necesario realizar múltiples cálculos que pueden dar lugar a cometer errores, con incrementos de dosis de hasta diez veces, al trabajar con números decimales. La realización de un doble chequeo en la dosis por parte del farmacéutico ofrece la posibilidad de detectar errores en la dosificación antes de que se produzcan. Una población especialmente sensible son los neonatos, quienes a lo largo de su estancia en el hospital pueden duplicar su peso, obligando a cambios frecuentes en las dosis no sólo según el peso, sino también según la evolución de las funciones metabólicas, de excreción (maduración de las funciones hepática y renal) y los resultados de parámetros analíticos.
- Adecuación de la especialidad farmacéutica, vía de administración y régimen posológico. Medicamentos frecuentemente prescritos y autorizados para su utilización pediátrica no se encuentran en la forma farmacéutica adecuada. En el caso de que la administración sea por vía parenteral, cuando la especialidad disponible es altamente concentrada, es necesaria la dilución previa a la administración de la dosis. Dos ejemplos clásicos de medicamentos responsables de sobredosificaciones letales debido a las presentaciones comerciales altamente concentradas son la morfina y la digoxina parenteral. En ambos casos, las dosis en neonatos requieren volúmenes muy pequeños cuando las presentaciones comerciales se utilizan sin realizar diluciones previas (en ocasiones <0.1 ml). Si se utiliza una jeringa de 1 ml que presenta un “espacio muerto” de 0.2 a 0.3 ml (en el cono de la jeringa) y, después de la administración, se realiza un lavado con los fluidos intravenosos, el paciente puede recibir dos o tres veces la dosis que le corresponde, pudiendo ser letal. En el caso de administración por vía oral, se recurrirá a la elaboración de fórmulas magistrales; Otro aspecto que hay que considerar es promover, siempre que la situación clínica del paciente lo permita, la terapia secuencial. En el caso de tratamiento con antibióticos parenterales, después de 3 días de terapia, cuando el paciente ya no tenga fiebre y se encuentre clínicamente estable, se recomendará el paso de vía intravenosa a oral. En

pacientes neonatos es frecuente la utilización de aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina), cuya pauta de administración, debido a su eliminación renal y a la inmadurez de estos pacientes, es habitualmente cada 24 horas, mientras que en neonatos a término, la pauta utilizada es cada 8-12 horas, dependiendo de la edad posnatal. En el caso de la digoxina, la vida media de eliminación depende de la edad, función cardíaca y renal, por lo que en niños menores de 10 años se administrará en intervalos de 12 horas (a diferencia en los adultos, que es cada 24 horas).

- Duplicidad de medicamentos. Algunos de los fármacos implicados con mayor frecuencia son las prescripciones de antibióticos con espectros similares, diuréticos, antihipertensivos, un mismo fármaco vía oral e intravenosa, analgésicos, etc.
- Interacciones medicamento-medicamento y medicamento-alimento. Como consecuencia de la politerapia, es necesario contemplar la posible presencia de interacciones entre los medicamentos que integran la prescripción médica, ya que estas pueden ser la causa de fracasos terapéuticos y/o problemas yatrogénicos. Aproximadamente un 4% de los pacientes ingresados presentan alguna interacción farmacológica, teniendo significación clínica menos del 1%. El objetivo del farmacéutico es doble: por un lado, detectar y comunicar las interacciones al clínico prescriptor y, por otro, prevenir las mismas recomendando la sustitución del medicamento, suspensión o monitorización de los niveles plasmáticos. Se hará énfasis en las interacciones de relevancia clínica importante y en aquellos medicamentos de estrecho margen terapéutico en los que la interacción pueda ocasionar niveles tóxicos o subterapéuticos; De igual manera, la presencia simultánea de alimentos y medicamentos en el tubo digestivo puede dar lugar a variaciones en la absorción. El mecanismo por el que se produce puede deberse a diversas causas, como son las modificaciones en el pH gástrico que pueden ocasionar variaciones en la fracción de medicamento no ionizado, que es la única capaz de absorberse; alteraciones en la motilidad o velocidad de vaciado gástrico alterando el tiempo de permanencia y contacto del medicamento con la superficie de absorción; la formación de complejos no absorbibles (p. ej., tetraciclinas y alimentos con cationes divalentes o trivalentes, como la leche); variaciones en las características de solubilidad de los medicamentos (medicamentos liposolubles se absorben mejor con alimentos grasos). En algunos casos, estos factores alteran el

área bajo la curva del nivel plasmático del medicamento frente al tiempo, o simplemente retrasan la velocidad de absorción del medicamento, alargando o acortando la concentración máxima. Se prestará mayor atención a las interacciones que provoquen una modificación de la cantidad de medicamento absorbido, especialmente en medicamentos de estrecho margen terapéutico. En ocasiones se debe administrar el medicamento con alimentos para evitar posibles efectos secundarios (náuseas, vómitos, lesiones en la mucosa digestiva, etc.).

- Alergia a medicamentos. Se estará alerta para detectar posibles alergias no solamente medicamentosas, sino también a excipientes. Son relativamente frecuentes los casos de alergia/intolerancia a la lactosa, excipiente que forma parte de muchas formulaciones en suspensión para pediatría. La vacuna triple frente a sarampión-rubéola-parotiditis debe ser utilizada en condiciones especiales (administración hospitalaria, disponiendo de carro de parada) en pacientes con historia de alergia a proteínas de huevo, especialmente en aquellos con historia de anafilaxia. Se hace necesario disponer de un programa informático que refleje, entre otros aspectos de la farmacoterapia del paciente, las alergias que presenta, de manera que en ingresos posteriores el propio programa advertirá de una posible alergia cuando al paciente se le prescribe un medicamento potencialmente “peligroso”.
- Duración del tratamiento. Se considerará especialmente en medicamentos con duración limitada: en el caso de palivizumab para la profilaxis de infecciones por el virus sincitial respiratorio, se verificará que se administren cinco dosis de 15 mg/kg durante la temporada del virus (de noviembre a abril) durante 5 meses consecutivos. La administración de ibuprofeno parenteral para el cierre del conducto arterial persistente se realiza mediante uno o dos ciclos de tratamiento, que consiste en una primera dosis de 10 mg/kg, seguidas de dos dosis más de 5 mg/kg, a intervalos de 24 horas. Se puede administrar un segundo ciclo pasadas de 48 horas de finalizada la última dosis; en pacientes sometidos a trasplante cardíaco, la administración de basiliximab se realizará el día 0 y +4 del trasplante.
- Seguimiento de la eficacia y seguridad. Es necesario establecer medidas objetivas para la evaluación de los resultados del tratamiento, lo que es especialmente importante en medicamentos cuyos efectos tóxicos son similares a la enfermedad para la que se utilizan, como es el caso de la digoxina y las arritmias cardíacas.

- Prevención de errores de medicación. Los errores de medicación constituyen un problema importante en pacientes hospitalizados adultos, pero en los niños permanecen comparativamente infraestudiados a pesar de ser una población de alto riesgo. Estudios identifican que los pacientes menores de 2 años ingresados en unidades de cuidados intensivos son particularmente susceptibles a los errores, la mayoría de los cuales son errores de medicación. Diversos autores encuentran que los errores en pacientes adultos son prevenibles. Las dos intervenciones más efectivas para esta prevención son la prescripción electrónica y la participación del farmacéutico en la unidad clínica. En un estudio similar realizado en pacientes pediátricos para determinar las causas más frecuentes de error y las estrategias más eficaces para su prevención se encuentra que el 5.7% de los tratamientos presenta algún error en uno o más de los siguientes aspectos: prescripción del tratamiento, transcripción, dispensación, administración y monitorización. La organización hospitalaria llevará a cabo las acciones necesarias para disminuir las tasas de error, y estarán centradas en: *Presencia del farmacéutico en la unidad clínica*, que, según se ha descrito, podría prevenir el 58% de todos los errores de medicación y el 72% de los potencialmente peligrosos. La presencia del farmacéutico, especialmente en las unidades críticas, permitirá una mayor información en la toma de decisiones farmacoterapéuticas, con la posibilidad de interceptar errores antes de su implementación; *Prescripción electrónica*: la información de la prescripción médica es una herramienta poderosa para mejorar la seguridad, ya que muchos errores se producen en el momento de la prescripción. Con ello, las hojas de tratamiento serán legibles y con un formato estándar, permitiendo disminuir los errores de dosis, vía y frecuencia de administración. Estos programas tienen un soporte que permite identificar interacciones y alergias, y calcular dosis según el peso y función renal, lo que permite la prevención de errores en el cálculo; *Comunicación fluida entre el equipo clínico*: personal médico, de enfermería y farmacéutico, que atiende al paciente podría prevenir el número de errores. Las intervenciones realizadas por el farmacéutico (clarificación de un tratamiento, provisión de información, recomendación de alternativas terapéuticas, identificación de interacciones y alergias, aprobación o sustitución de medicamentos no incluidos en la Guía farmacoterapéutica, identificación de efectos adversos, etc.) son aceptadas por el médico y el personal de enfermería; *Medicamentos de uso*

compasivo: se entiende por uso compasivo la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización. Para ello se requerirá la siguiente documentación: consentimiento informado por escrito del paciente, de su representante legal, informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) para cada caso concreto; *Medicamentos extranjeros*: el farmacéutico actuará como asesor para que medicamentos no comercializados en España puedan ser importados a través de la DGFPS y estar disponibles para poder ser utilizados en el hospital en pacientes concretos. Se requiere para ello la cumplimentación de un informe clínico de solicitud justificando la necesidad de ese tratamiento, el diagnóstico, los parámetros analíticos, las alternativas disponibles en España y el motivo por el cual no se utilizan. Este informe debe estar firmado por el médico y el farmacéutico responsables. El farmacéutico de hospital, en el caso de que existan distintas presentaciones disponibles, asesorará al médico para la selección de la más adecuada en función de la posología del paciente.

- Información al paciente y/o cuidador: el farmacéutico debe aconsejar y educar al paciente sobre su tratamiento, proporcionándole instrucciones sobre la dosificación (dilución de suspensiones extemporáneas), interacciones con otros medicamentos y/o productos de herboristería, efectos adversos potenciales o cómo enmascarar el sabor desagradable de ciertos medicamentos. Se enfatizará sobre formas farmacéuticas que no se pueden triturar para una posterior dilución, partir o masticar. Se recomienda realizar una demostración sobre la administración de inhaladores, medicamentos oftálmicos e inyectables.
- Coordinación con atención primaria. El proceso de atención farmacéutica no finaliza con el alta hospitalaria, sino que debe proyectarse al ámbito ambulatorio. No sólo es importante que el medicamento esté bien indicado y prescrito, sino también que se administre de forma correcta y con un cumplimiento adecuado del tratamiento. El objetivo es completar y reforzar la información recibida, para conseguir óptima adherencia al tratamiento y que dicha información se proyecte hacia la atención

primaria. Es de especial interés proporcionar información oral, y sobre todo escrita, a pacientes hospitalizados que se van de alta a tratamiento con alguna fórmula magistral, evitando posibles errores en la dosificación debido a la elaboración de diferentes concentraciones del medicamento en el medio ambulatorio y hospitalizado.

- **Farmacovigilancia.** Cuando se autoriza el registro de un nuevo medicamento, se dispone de datos en animales y en las diferentes fases de los ensayos clínicos. Esta información es insuficiente sobre la seguridad, ya que existen reacciones adversas que probablemente no se detecten en los ensayos por diversos motivos: ocurren raramente, requieren un largo período de inducción o bien se producen como consecuencia de una interacción específica con ciertas características de un paciente, enfermedades concurrentes o tratamientos. La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. El fin principal es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, permitiendo la adopción de las medidas oportunas, y así asegurar que los medicamentos presenten una relación riesgo/beneficio favorable en las condiciones de uso autorizadas. Los médicos, farmacéuticos, enfermeras y demás profesionales sanitarios, incluida la industria farmacéutica, tienen la obligación de notificar las RAM. El documento utilizado para ello es la “tarjeta amarilla”. Las RAM que se deben notificar son todas las sospechas de RAM de reciente introducción en la terapéutica y, además, todas aquellas RAM graves o poco frecuentes (que sean mortales, pongan en peligro la vida, provoquen o prolonguen el ingreso hospitalario, causen baja laboral o escolar, provoquen malformaciones congénitas u otros efectos irreversibles).

Atención Farmacéutica al paciente externo

La dispensación de medicamentos a pacientes no ingresados viene regulada por la Ley General de Sanidad de 1986 y por la fase V del Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos (PROSEREME V) de 1991, que establece que los medicamentos de uso hospitalario deben ser prescritos por un médico adscrito a los servicios de un hospital y el servicio de farmacia hospitalaria será el responsable de su dispensación. ^[59]

Los niños atendidos por la unidad de pacientes externos padecen en su mayoría VIH, aunque existen otros grupos en tratamiento por hepatitis C, fibrosis quística, patologías que requieren tratamiento con hormona del crecimiento y grupos de pacientes en tratamiento con medicamentos prescritos para indicaciones diferentes a las autorizadas por la Agencia Española del Medicamento y que, por tanto, se tramitan como usos compasivos y se deben dispensar en el servicio de farmacia de un hospital. Los programas de atención farmacéutica a pacientes externos pediátricos son similares a los desarrollados con pacientes adultos, aunque difieren en algunos aspectos debido a las patologías atendidas y a las características psíquicas y sociales de la población pediátrica.

La atención farmacéutica comienza al inicio del tratamiento, cuando el farmacéutico comprueba la adecuación del tratamiento a las indicaciones recogidas en la ficha técnica del producto, teniendo en cuenta que muchos medicamentos no están aprobados para todos los intervalos de edad.

Otro punto crítico que hay que revisar es la posología, ya que, al variar las dosis en función del peso, la superficie corporal y/o la edad del paciente, es más probable que se cometan errores por parte del médico. Durante la entrevista, el farmacéutico debe tener en cuenta al niño y, en la medida de lo posible, hacerle responsable de su tratamiento farmacológico, siempre bajo la supervisión de sus padres, ya que los niños con enfermedades crónicas frecuentemente son responsables de su tratamiento farmacológico.

El desconocimiento de algunos menores de su enfermedad plantea la necesidad de extremar el vocabulario empleado tanto en la información oral que se dé como en la escrita, y de valorar lo que el niño quiere saber y lo que debe saber para conseguir una adecuada adherencia al tratamiento. La información ofrecida debe ser clara y adaptada a su nivel sociocultural y a la edad del paciente, fundamentalmente para niños entre 7 y 11 años, ya que los niños menores de 7 años en general no son responsables de su tratamiento, y los niños mayores de 11 años se pueden tratar como a un adulto.

Debe comprobarse la comprensión de las instrucciones más importantes (p.ej., pidiendo a los padres o niños que repitan las recomendaciones). La información debe ser por escrito en el contexto de una entrevista para poder aclarar los puntos del tratamiento que puedan ser más complicados o más específicos. La información escrita debe responder a las siguientes preguntas: ^[59]

- ✚ ¿Por qué tiene que tomar la medicación regularmente? La mayor parte de los enfermos atendidos por las unidades de pacientes externos padecen enfermedades crónicas y tienen que seguir tratamientos largos que entorpecen la rutina diaria de los niños y sus familias, y cuyos beneficios no se perciben a corto plazo. Para favorecer la adherencia, el farmacéutico deberá aclarar el objetivo del tratamiento: controlar la carga viral, paliar los síntomas de la enfermedad, evitar las consecuencias de un mal cumplimiento, como la aparición de resistencias, evolución más rápida de la enfermedad, etc. Si el niño ya está en tratamiento, es un buen momento para preguntar cuáles son las dificultades que encuentran para cumplir el tratamiento, y motivar al niño y a sus padres a intentar mejorarlo.
- ✚ ¿Cómo se debe administrar la medicación? En el caso de esquemas complicados, como es el tratamiento antirretroviral, es aconsejable que el farmacéutico planifique como el enfermo y/o los padres el horario de administración de los fármacos, para detectar las posibles dificultades que pueden surgir al introducir en su rutina el tratamiento farmacológico (la adaptación del tratamiento a los horarios del niño, la necesidad de que alguna de las dosis la tome fuera de casa...); al diseñar el plan terapéutico se intentará evitar que alguna administración coincida con el horario escolar. Además, se indicará si se debe administrar junto con alimentos, separado de las comidas o si es indiferente. Los jarabes no suelen tener un sabor agradable y los niños no son capaces de tragar los comprimidos o las cápsulas, por lo que es conveniente dar información sobre la posibilidad de triturar los comprimidos, abrir las cápsulas y mezclarlos con distintos tipos de zumos o batidos.
- ✚ ¿Cómo se debe conservar la medicación? Si se trata de fármacos termolábiles, se indicará que deben ser conservados en la nevera, y en el caso de fármacos no termolábiles, se indicará que se conserven en lugar fresco y seco, evitando la luz directa, el calor y la humedad. Si algún medicamento es termolábil, es conveniente proporcionar información sobre la estabilidad del medicamento fuera de la nevera, ya que algunos esquemas posológicos requieren que el niño quiere ir de excursión o de vacaciones, como cualquier niño de su edad, a algún lugar donde puede ser difícil conservar la medicación.
- ✚ ¿Qué se debe hacer si se le olvida tomar una dosis? Durante tratamientos crónicos es frecuente que el niño o el cuidador olviden alguna de las dosis, por lo que es conveniente que sepan cómo actuar en estas ocasiones; por norma general se les

dirá que, si ha pasado poco tiempo desde el horario adecuado de la dosis, se tome lo antes posible y se continúe con el horario habitual. Si está ya cercana la hora de la siguiente dosis, no se tomará esa dosis y se seguirá con el horario habitual, remarcando que nunca se tomará el doble de la dosis por haber olvidado la dosis anterior.

- ✚ ¿Qué le puede pasar si toma esta medicación? Todos los medicamentos tiene efectos secundarios. Es importante que tanto el niño como la familia sepan cómo actuar ante ellos, fundamentalmente si son muy frecuentes, como la reacción gripal producida por el interferón en el tratamiento de la hepatitis C, pues es conveniente administrar un antitérmico media hora antes de su administración para prevenirlo y durante todo el tiempo que dure al malestar, o ante reacciones adversas graves, como la reacción alérgica a abacavir, que la familia debe conocer porque si apareciera deben acudir lo antes posible al hospital e informar al médico que le atiende de que está en tratamiento con abacavir.
- ✚ ¿Puede tomar el niño otros medicamentos? Durante la entrevista se debe preguntar al paciente y/o cuidadores si toma algún producto de herbolario u otros medicamentos, ya sea con o sin receta, para detectar posibles interacciones y aprovechar para indicarle que en caso de precisar alguno debe consultar siempre con su médico o su farmacéutico.
- ✚ ¿A quién puede recurrir el paciente si tiene alguna duda? En la información escrita debe constar un teléfono de contacto para resolver posibles dudas y dificultades. Dependiendo de la patología del niño, y especialmente del tratamiento, pueden existir otros puntos críticos que se deben integrar de forma rutinaria en el programa de atención farmacéutica. Durante la entrevista se recogerán los datos en una hoja normalizada para hacer un seguimiento farmacoterapéutico del niño en próximas visitas. Asimismo, se resolverán los problemas detectados mediante información/formación al paciente o al cuidador e intervención con el médico prescriptor. Además de informar al inicio del tratamiento, se hará un seguimiento cuando se produzca un cambio de tratamiento o cuando lo demande el paciente y/o sus padres.

3.6.7. Dosificación en pediatría

Para entender el impacto que puede tener el desarrollo fisiológico del niño en la farmacocinética y las necesidades de dosificación de muchos fármacos, es necesario estudiar las principales modificaciones en los procesos que sufre el fármaco en el organismo tras su administración, como se describió anteriormente en el apartado de Farmacocinética en pediatría. [59]

Tradicionalmente, las dosis en niños se han establecido de forma empírica como una fracción de la dosis del adulto, utilizando para su individualización diferentes parámetros, como la edad, el peso y la superficie corporal. Ninguna de estas aproximaciones resuelve el problema de la dosificación en niños. La corrección de dosis con la edad debe considerar las diferencias fisiológicas entre recién nacidos, niños en edad preescolar y escolar y adolescentes, pero su imprecisión se debe a la gran variabilidad en la disposición de los fármacos a la que da lugar el distinto desarrollo de cada niño. Tampoco es óptima la corrección de las dosis de adultos con el peso corporal, ya que, a pesar de que la edad y el peso en niños están correlacionados, cuando se normalizan los parámetros con respecto al peso siguen existiendo variaciones en función de la edad. En muchos fármacos el CI normalizado por el peso de neonatos es menor que el de niños mayores o adultos, mientras que el de niños en edad escolar y preescolar excede el de adultos, lo que puede dar lugar a sobredosificación en neonatos y adolescentes. Ejemplos de fórmulas propuestas de carácter general en pediatría basadas en los cambios de edad y peso del niño son las siguientes:

$$\text{Dosis}_{\text{niño}} = \text{dosis}_{\text{adulto}} \times (\text{edad} [\text{años}] / \text{edad} [\text{años}] + 12)$$

$$\text{Dosis}_{\text{niño}} = \text{dosis}_{\text{adulto}} \times (\text{peso}_{\text{niño}} / \text{peso}_{\text{adulto}})$$

La corrección en función de la superficie corporal, aunque más difícil de calcular y con diferencias según el método que se utilice, parece disminuir los problemas de sobredosificación que se producen utilizando el peso en los pacientes pediátricos de mayor edad. Pero existe también riesgo de intoxicación en preescolares y neonatos. Las correcciones de la dosis del adulto en función de la superficie corporal y en función del peso pueden presentar diferencias importantes en la magnitud de la dosis calculada.

Por ejemplo, la dosis ajustada según la superficie corporal para un niño de 2 años puede ser 1.7 veces mayor que la calculada en función del peso. Dos de las ecuaciones más utilizadas para el cálculo de la superficie corporal en niños son:

$$BSA_{\text{neonato}} = 0.024265 \times \text{peso (kg)}^{0.5378} \times \text{talla (cm)}^{0.3964} \quad (\text{Haycock})$$

$$BSA_{\text{preescolar}} = 0.007184 \times \text{peso (kg)}^{0.425} \times \text{talla (cm)}^{0.725} \quad (\text{Du Bois})$$

El volumen de fluido extracelular en niños presenta una relación lineal con la superficie corporal, por lo que este parámetro se utiliza para corregir la dosis de adultos en la dosificación de fármacos hidrosolubles unidos en baja proporción a tejidos y que presentan mayores volúmenes de distribución en niños, lo que implica la necesidad de administrar dosis de choque más elevadas.

Para compuestos hidrofílicos extensamente unidos a tejidos la corrección de dosis se puede realizar en función del peso corporal, ya que no se ha demostrado que la unión a tejidos se altere con la edad. Con estas premisas Ritschel sugiere las siguientes ecuaciones para calcular la dosis inicial de niños en edad preescolar:

$$\text{Fármacos con } V_d < 0.3 \text{ l/kg: } \text{dosis}_{\text{niño}} = \text{dosis}_{\text{adulto}} \times (\text{sup. corporal [m}^2\text{]} / 1.73)$$

$$\text{Fármacos con } V_d \geq 0.3 \text{ l/kg: } \text{dosis}_{\text{niño}} = \text{dosis}_{\text{adulto}} \times (\text{peso [kg]} / 70)$$

Para la individualización de dosis en pediatría se han utilizado también métodos alométricos.

Según Kearns, estos métodos pueden tener utilidad clínica en niños mayores de 8 años, cuya composición corporal se aproxima a la de adultos jóvenes, pero no son capaces de predecir las grandes diferencias en la disposición de los fármacos que se dan en niños de menor edad. [59]

Considerando la gran variabilidad farmacocinética y farmacodinámica existente en poblaciones pediátricas, y la imprecisión de los métodos generales de adaptación posológica basados en la edad, peso o superficie corporal, en fármacos con estrecho margen terapéutico se debe recurrir a la individualización de la posología con criterios farmacocinéticos.

3.6.8. Monitorización de fármacos en pediatría

La monitorización de los niveles séricos o plasmáticos de fármacos es una técnica de control terapéutico ampliamente utilizada en el medio hospitalario, y cuyo objetivo fundamental es la individualización posológica de fármacos con estrecho margen terapéutico en las poblaciones de pacientes con mayor variabilidad farmacocinética y farmacodinámica. Los pacientes pediátricos constituyen una población candidata a la monitorización de fármacos debido a las siguientes consideraciones:

- Diferencias con la población de pacientes adultos en el comportamiento cinético y en la respuesta de muchos fármacos.
- Alta variabilidad farmacocinética interindividual e intraindividual, especialmente en poblaciones de neonatos.
- Ausencia de criterios para la dosificación de numerosos fármacos en este tipo de pacientes.

La monitorización terapéutica utiliza datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar el tratamiento farmacológico de un determinado paciente. El objetivo final es conseguir tratamientos eficaces y seguros seleccionando el régimen posológico más adecuado para cada paciente. La monitorización de fármacos se basa en la premisa básica de que existe una relación entre la concentración de fármaco en sangre y la respuesta terapéutica o tóxica. La respuesta obtenida tras la administración de una determinada dosis de un fármaco es muy variable de unos individuos a otros, observándose efectos terapéuticos en algunos pacientes e ineficacia o incluso toxicidad en otros. Esta variabilidad interindividual en la respuesta se debe a factores farmacocinéticos (procesos de absorción y disposición del fármaco), farmacodinámicos (número y sensibilidad de receptores), genéticos u otros factores, como el cumplimiento del paciente, hábitos, posibles interacciones. Adicionalmente, en la población pediátrica hay que tener en cuenta la gran variabilidad en la respuesta que se puede esperar en un mismo individuo debido a los cambios fisiológicos del proceso de crecimiento. La variabilidad en la relación dosis-efecto determina la necesidad de individualizar el tratamiento farmacológico, es decir, adaptarlo a las necesidades de cada paciente. En muchos fármacos la mayor parte de las diferencias encontradas en la relación dosis-efecto se explica por las diferencias en los parámetros

farmacocinéticos. La intensidad del efecto farmacológico observado al administrar un fármaco está generalmente relacionada con la concentración que alcanza en los receptores y se establece un equilibrio dinámico entre la concentración del fármaco en la circulación sistémica y en los tejidos. Por ello, suele existir una mejor relación entre concentración del fármaco en sangre y respuesta que entre dosis y respuesta. Sirve de este modo la concentración como índice subrogado y cuantificable de la respuesta al tratamiento. ^[59] Para que las concentraciones del fármaco en sangre puedan tener una utilidad clínica es necesario conocer esta relación entre concentraciones y efecto farmacológico. Se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco en el que existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con una mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes.

La monitorización de fármacos en niños se inicia en la década de los ochenta cuando se comienza a trabajar con antibióticos aminoglucósidos, vancomicina y teofilina. En muchos casos se realizaba sin seguir unos criterios específicos para pacientes pediátricos, realizándose una mera adaptación de los criterios de la monitorización de fármacos en pacientes adultos.

La metodología de la monitorización implica tres etapas fundamentales, la obtención de la muestra, la determinación analítica de las concentraciones del fármaco y su interpretación en relación con la situación clínica del paciente concreto. Cuando se plantea la monitorización rutinaria de fármacos en pediatría, o cualquier estudio farmacocinético, hay que tener en cuenta una serie de diferencias con la monitorización en pacientes adultos debido a las características de la población pediátrica. Una de las principales limitaciones en estudios farmacocinéticos en pediatría es la toma de muestras. El volumen de sangre obtenido y la frecuencia del muestreo suelen ser dos factores críticos. Considerando los problemas relacionados con la toma de muestras de sangre en poblaciones pediátricas, debe realizarse *a priori* un diseño apropiado que permita obtener la máxima información farmacocinética con el menor número de muestras posible.

Se puede recurrir a métodos estadísticos de optimización del número de muestras, como las estrategias basadas en el muestreo limitado, que han adquirido importancia en los estudios farmacocinéticos en este tipo de pacientes. La elección de los tiempos de muestreo se puede basar en técnicas de optimización de tiempos de muestreo que ayudan

a seleccionar los tiempos de muestreo que contienen la mejor información sobre cada parámetro. Se ha demostrado la fiabilidad de estas técnicas tanto para incrementar la precisión de las estimadas de los parámetros farmacocinéticos como para reducir el número de muestras necesarias para conseguir un determinado nivel de precisión. Existen programas muy utilizados en el ajuste de datos cinéticos que dan información gráfica que pueden orientar sobre las zonas óptimas de muestreo, o también se pueden utilizar programas informáticos específicos para el diseño de estudios farmacocinéticos. [59]

Cuando el fármaco objeto de estudio lo permita, puede recurrirse también a la utilización de técnicas de muestreo incruentas recogiendo saliva u orina del paciente, siempre que la relación entre las concentraciones de fármaco en el fluido alternativo y la sangre esté suficientemente definida. Para fármacos con pKa altos, como fenitoína, primidona o carbamacepina, la concentración de fármaco en saliva se aproxima al valor de concentración de fármaco libre en sangre. El análisis de las muestras para la determinación de fármacos o metabolitos recurre a las mismas técnicas analíticas que en pacientes adultos, que deben ser seguras, precisas, específicas y reproducibles. La rapidez en la determinación analítica constituye una exigencia cuando la información farmacocinética es necesaria para tomar una decisión clínica que afecta al paciente estudiado, como es el caso de la monitorización de fármacos. En el medio hospitalario se suele recurrir a técnicas automáticas con fundamento bioquímico, como los inmunoanálisis. En el caso de la población pediátrica, es necesario que las técnicas requieran volúmenes de sangre muy pequeños. Aunque sería deseable la determinación de concentraciones libres de algunos fármacos que se unen extensamente a proteínas, su mayor dificultad y la imposibilidad de obtener en niños los volúmenes de muestra necesarios hacen que no se pueda disponer de este dato de forma rutinaria.

El fármaco para el que más frecuentemente se solicitan estas determinaciones es fenitoína, y en menor proporción ácido valproico. En recién nacidos también es habitual la determinación de digoxina libre en ultrafiltrado de plasma, a pesar de que es un fármaco que no se une extensamente a proteínas (20-40%), debido a la existencia en este tipo de pacientes de sustancias circulantes llamadas DLIF (*digoxin-like immunoreactive factors*), que pueden interferir en la determinación mediante algunas técnicas analíticas. La monitorización de fármacos en poblaciones pediátricas puede presentar ventajas adicionales a las ya reconocidas en pacientes adultos.

Así, la evaluación periódica de concentraciones séricas de fármacos permite identificar y controlar problemas de cumplimiento de la medicación de fármacos utilizados en tratamientos ambulatorios, como teofilina, anticonvulsivos, antiarrítmicos o inmunodepresores en niños que han sido sometidos a un trasplante de órganos, de especial interés en pacientes adolescentes sometidos a tratamientos crónicos. [59]

La monitorización rutinaria de fármacos con estrecho margen terapéutico permite ajustar la posología teniendo en cuenta los cambios en los procesos cinéticos. En niños, la biodisponibilidad de medicamentos administrados por VO (vía oral) puede ser diferente a la de los pacientes adultos debido a diferencias en la dieta, vaciado gástrico, pH del contenido digestivo o diferencias en la actividad enzimática. El volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, como los antibióticos aminoglucósidos, se incrementa en niños y muy especialmente en neonatos prematuros en relación con los adultos. Cambios en la unión a proteínas de fármacos con elevada capacidad de unión a proteínas, como carbamacepina, clopromacina, ciclosporina, diacepam, imipramina, nortriptilina, fenitoína, propranolol, ácido salicílico, ácido valproico o warfarina, entre otros, se producen en pacientes pediátricos, con aumento en la fracción libre del fármaco, lo que supone una mayor actividad farmacotóxica del principio activo.

Este problema se acentúa en neonatos con hiperbilirrubinemia y puede implicar la modificación del margen terapéutico del principio activo. El seguimiento de las concentraciones plasmáticas de teofilina en prematuros permite cuantificar el aumento en la semivida del fármaco que obliga a utilizar intervalos de dosificación más prolongados que en los pacientes adultos. Existen patologías que exigen un aumento de dosis de fármacos para que el efecto terapéutico sea el deseado; este hecho se ha observado en pacientes con fibrosis quística, grandes quemados y en neutropénicos oncológicos, sobre todo hematológicos. El aumento en la dosis de fármaco se debe a un aumento en el volumen de distribución y/o a un aumento en el aclaramiento plasmático. En cambio, la insuficiencia renal o hepática, la hipoxia perinatal y la persistencia del conducto arterial afectan al comportamiento farmacocinético de manera que los requerimientos de dosis disminuyen.

Uno de los caminos más frecuentes para individualizar la farmacocinética y la posología en pacientes pediátricos es la utilización de técnicas de estimación bayesiana. Este tipo de

ajuste, propuesto inicialmente por Sheiner y cols., es una aplicación del teorema de Bayes a la estimación de los parámetros farmacocinéticos de forma individualizada. En esencia, este método combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población con los datos de concentración observados en el paciente para obtener las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos individuales. Al conseguir maximizar la información obtenida de un limitado número de muestras se considera la primera aproximación en estudios farmacocinéticos pediátricos. Actualmente se puede disponer de esta metodología en la mayoría de los programas de ordenador utilizados en farmacocinética clínica.

Hasta hace 15 años los modelos de población en pediatría eran muy escasos. Desde principios de los años noventa se han desarrollado modelos de población de diversos fármacos, como aminoglucósidos, antiepilépticos o teofilina, siendo las subpoblaciones más estudiadas las de los pacientes neonatos. En la actualidad sigue siendo muy limitada la información en poblaciones pediátricas.

3.6.9. Seguimiento farmacoterapéutico en el paciente pediátrico ^[59]

En el documento *Consenso sobre Atención Farmacéutica*, del Ministerio de Sanidad y Consumo, se describe la Atención Farmacéutica (AF) como todo aquel conjunto de actividades realizadas por el farmacéutico dirigidas y orientadas al paciente, y no al medicamento exclusivamente. Dentro de estas actividades se distinguen por su importancia tres grandes bloques:

- 1) La dispensación.
- 2) La indicación farmacéutica (el famoso “deme algo para”).
- 3) El seguimiento farmacoterapéutico (SFT).

El SFT es sin duda el más novedoso de los tres procesos citados. Significa la auténtica inmersión del farmacéutico en el sistema sanitario, que se responsabiliza de los resultados en la salud de los pacientes junto con otros profesionales de la salud.

En el *Consenso sobre Atención Farmacéutica* se define el SFT como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continuada, sistematizada y

documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”. Con ello se contribuye a la racionalización del uso de los medicamentos, se busca la obtención de la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos, se intenta minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos y, por tanto, mejorar la seguridad de la farmacoterapia. En suma, se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por consiguiente, el objetivo final del SFT es mejorar la calidad de vida del paciente mediante intervenciones en su farmacoterapia, comprobando que esta sea necesaria, efectiva y segura para ese paciente.

El profesional sanitario más adecuado para realizar el SFT a los pacientes es el farmacéutico comunitario, no sólo por su formación específica sobre medicamentos, sino además por su accesibilidad a los pacientes. Asumir parte de la responsabilidad en el estado de salud de un paciente que toma medicamentos es algo que el farmacéutico no ha hecho nunca, tal vez porque no se le ha exigido nunca; sin embargo, no se debe olvidar, la Atención Farmacéutica en general surge como respuesta a una necesidad social, y no como una herramienta en la búsqueda de la realización profesional y/o personal. De hecho, según la OMS, en su actual estrategia de “Salud para todos en el siglo XXI”, la Atención Farmacéutica es fundamental para conseguir una atención sanitaria de calidad. Quizá por ser la auténtica novedad en el quehacer del farmacéutico, el SFT prácticamente nace protocolizado. [59]

Procedimiento para realizar seguimiento farmacoterapéutico

El método Dader de SFT consta de las siguientes fases:

- 1) Oferta del servicio.
- 2) Primera entrevista (entrevista inicial).
- 3) Estado de situación.
- 4) Fase de estudio (tanto de medicamentos como de problemas de salud).
- 5) Fase de evaluación (se evalúa al paciente para encontrar sospechas de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia o riesgo de que estos aparezcan).
- 6) Fase de intervención (se interviene para intentar resolver el/los resultados clínicos negativos que sufre el paciente como consecuencia de la medicación que toma por

las vías de comunicación farmacéutico-paciente o farmacéutico-paciente-médico, y de manera verbal o escrita).

- 7) Resultado de la intervención.
- 8) Nuevo estado de situación.
- 9) Entrevistas sucesivas.

Oferta del servicio

La oferta del servicio puede realizarse a raíz de distintas situaciones. El paciente puede mostrar alguna preocupación al farmacéutico a causa de la medicación que toma, o puede realizar alguna consulta relacionada con su medicación; o bien se puede detectar algún problema y hacer preguntas al paciente sobre qué medicación está tomando. En cualquier caso el servicio se debe ofertar siempre en positivo, haciendo entender al paciente que lo que se intenta es que saque el mayor provecho posible de su medicación para obtener mejores resultados en su salud. Se le plantearía algo así: “Necesito saber todo lo que está tomando para poder contestar a su consulta. Si me trae todo lo que toma, le haría unas preguntas y podría estudiar toda su medicación para su beneficio”. Si el paciente acepta el servicio de SFT, se le cita para la entrevista inicial. Se le explica que debe traer en una bolsa todos los medicamentos que toma (se le recuerda que traiga los colirios y las plantas medicinales que esté consumiendo, ya que el paciente no suele considerarlos como medicamentos). Son útiles los informes que el paciente conserva en casa e incluso los resultados de pruebas analíticas. Es conveniente decirle al paciente que venga sin prisas, ya que la entrevista se llevará unos 15 minutos.

Entrevista inicial

La entrevista inicial debe realizarse en una zona más o menos apartada del mostrador (lo que se llama zona de atención personalizada) y estando tanto el farmacéutico como el paciente sentados. El mostrador no es el lugar adecuado para realizar la entrevista inicial por ser un lugar de escasa privacidad. Existe una máxima sobre la idoneidad de la zona de atención personalizada, que se resume en la frase: intimidad sin intimidar. La entrevista empieza con una pregunta abierta al paciente: ¿qué es lo que le preocupa de su salud? Al tratarse de una pregunta abierta, no se debe interrumpir al paciente; hay que dejarlo hablar y sólo se debe intervenir para reconducir la conversación hacia los problemas de salud si se ha desviado.

Una vez que el paciente ha referido sus preocupaciones respecto a su salud, se pasa a la bolsa de medicamentos que ha traído. En relación a los medicamentos se realiza una serie de preguntas cerradas sobre cada uno de ellos con el objeto de investigar el conocimiento y el cumplimiento de la farmacoterapia y su proceso de uso, por parte del paciente.

Es importante saber las fechas aproximadas del comienzo de la toma de cada medicamento para su posterior correlación con los problemas de salud que padece el paciente. A la hora de evaluar una ineffectividad o una inseguridad, la relación temporal es uno de los criterios de imputabilidad más importante. Una vez que se ha acabado con la bolsa de medicamentos, se realizará un repaso rápido de todos los órganos del cuerpo con preguntas tales como: ¿padece algún problema en la piel?, ¿toma algo para el estreñimiento?, ¿tiene algún problema en la espalda o músculos?, etc. Se ha dudado de la necesidad de realizar esta fase de repaso por el inconveniente de perder más tiempo y por pensar que no aporta nada esencial que no se haya dicho ya antes. De hecho hay farmacéuticos que no la realizan, pues al acabar con la bolsa de medicamentos dan por terminada la entrevista.

Sin embargo, la fase de repaso puede aportar información valiosísima para la posterior evaluación; en ella el paciente puede quizá contar cosas que no imputa a su medicación, o no cree importantes y por tanto no las ha dicho, y que sí lo son y conviene saber. Además, sirve para profundizar en aquellos problemas de salud que no han sido suficientemente explicados anteriormente.

Una vez concluida esta entrevista, y tras comentar con el paciente un breve resumen de la misma, se le citará para otro día. De esta manera se tendrá tiempo para estudiar con calma la relación entre los problemas de salud y la farmacoterapia de ese paciente.

Las primeras entrevistas iniciales que se hacen a pacientes suelen ser incompletas; pero no pasa nada: el paciente sigue disponible, y puede ampliar la información que se necesita en cualquier momento que se le demande.

Cuantas más entrevistas iniciales se realicen, más destreza se adquirirá para realizar la entrevista inicial ideal: conseguir el máximo de información farmacoterapéutica de un paciente en el menor tiempo posible.

Estado de situación

El estado de situación plasma la situación farmacoterapéutica del paciente en un momento determinado (con fecha "tal") y se obtiene por el traspaso de la información relevante obtenida en la entrevista inicial, al documento reservado para este fin.

En el estado de situación se enfrentan los problemas de salud, con sus fechas de inicio y evolución, a los medicamentos que tratan dicho problema, su pauta y tiempo de instauración. El problema de salud se expone tal como lo cuenta el paciente, con sus palabras (p.ej., dolor de oídos, no otitis, pues se carece del diagnóstico, ano ser que el paciente diga otitis porque se lo ha dicho su médico). En caso de que el paciente traiga un informe médico en el que figure el diagnóstico, se pondrá el problema de salud con un asterisco (p.ej., otitis*). De cada medicamento se tendrá que saber: desde cuando lo toma, pauta (por la mañana, por la noche, etc.), dosis, cumplimiento por parte del paciente (si se olvida una dosis, o bien si no lo quiere tomar, es decir, si el cumplimiento es involuntario o voluntario) y grado de conocimiento del medicamento por parte del paciente (esto es importante entre otras cosas para detectar posibles duplicidades).

Fase de estudio

La fase de estudio debe realizarse en horizontal, comenzando por las características del problema de salud, buscando indicadores para poder medir la efectividad de los tratameintos farmacológicos.

Para ello son útiles las guías de práctica clínica y los manuales de terapéutica médica. El estudio de los medicamentos se realiza uno a uno, para lo que es muy útil consultar el *Catálogo de especialidades farmacéuticas* y las fichas técnicas de los productos. A la hora de evaluar una sospecha acerca de la inseguridad de un medicamento en un paciente, es importante consultar varias fuentes bibliográficas. Si se lee que un medicamento produce mareos, por ejemplo, habrá que verificar qué tipo de mareos sufre el paciente y diferenciarlo de posibles vértigos, hipotensión ortostática, etc., lo cuál es importante a la hora de imputar dicho problema de salud a un medicamento.

Por eso es necesario conocer el problema de salud que sufre el paciente, pues dicho síntoma podría ser una consecuencia de la propia enfermedad y no del medicamento.

También es útil llamar al Centro de Farmacovigilancia para saber cuántas comunicaciones ha habido respecto a ese problema de salud y con qué medicamento se le relaciona. Las fases de estudio en principio pueden parecer largas y engorrosas, y da la sensación de que si se dedica tanto tiempo a cada paciente sólo se podrá realizar el seguimiento de unos pocos. Con el método Dader se tiene la ventaja que “se aprende haciendo”, y cada fase de estudio sirve para posteriores pacientes con los mismos problemas de salud y/o los mismos medicamentos.

Fase de evaluación

El objetivo de la fase de evaluación es prevenir, detectar y resolver resultados clínicos negativos derivados de la farmacoterapia que se producen en un paciente. Dichos resultados clínicos negativos son un problema de salud pública importante y son evitables en su mayoría. Debe quedar muy claro que en la evaluación, el farmacéutico no diagnostica ni juzga la idoneidad de los tratamientos prescritos por el médico, sino que evalúa los resultados alcanzados con la farmacoterapia que está siguiendo o debería estar siguiendo el paciente e identifica los fallos de la misma. La farmacoterapia en un paciente debe ser *necesaria, efectiva y segura*. Una medicación se considera necesaria cuando ha sido conscientemente prescrita por un médico y existe un problema de salud para el cual está indicada dicha medicación. De la misma forma, una medicación se considera no necesaria cuando no ha sido prescrita por un médico y/o no existe un problema de salud para el cual está indicada dicha medicación. Siempre que haya sido prescrita por un médico se debe ser cauto, ya que a veces los médicos, sobre todo los especialistas, prescriben fármacos para tratar problemas de salud para los cuales aún no ha sido aprobada dicha indicación o ha sido aprobada recientemente y no aparece en el *Catálogo*.

Se considera que una medicación es efectiva cuando controla suficientemente el problema de salud por el que fue prescrita. Ahora bien, con ese “controla suficientemente” se quiere decir que se ha producido una mejoría evidente. Esto tiene importancia cuando los parámetros de efectividad son los síntomas, los cuales no se pueden medir, por lo que la mejoría clínica la referirá el propio paciente.

No es lo mismo se se refiere a signos, medibles, en los que los parámetros de efectividad vienen determinados por la normalización de dichos parámetros (p.ej., medición de

hemoglobina glucosilada en un diabético para evaluar la efectividad de un tratamiento insulínico). [59]

Un medicamento es seguro cuando no provoca o agrava un problema de salud. En las estrategias terapéuticas (es decir, cuando el médico prescribe dos o más medicamentos para tratar un problema de salud), la necesidad y la efectividad se evalúan conjuntamente para toda la estrategia, pero la seguridad se evalúa por separado para cada principio activo integrante de la estrategia. El efecto lo consiguen por la actuación sinérgica, pero los efectos no deseados puede provocarlos cada uno de ellos por separado.

Tras la obtención de la historia farmacoterapéutica de un paciente y la evaluación de su estado de situación en una fecha determinada, puede suceder que no existan resultados clínicos negativos derivados de la farmacoterapia o que sí existan.

En el primer caso, como la provisión del servicio de SFT debe ser continuada, se establecerá con el paciente un plan de seguimiento concertando visitas periódicas cada varios meses, advirtiéndole de la importancia de mantener informados al SFT puntualmente de cualquier nuevo problema de salud que pudiera padecer y/o de cualquier modificación de su medicación, o bien indicada por algún médico o “autoindicada” por él mismo.

Es preciso dejar claro que no sólo interesa saber si se toma un medicamento nuevo o ha dejado de tomar otro antiguo, sino que también puede ser muy importante el cambio de una dosis o una pauta posológica (p.ej., cambio de la pauta nocturna, de la toma del antibiótico para prevenir infecciones de orina recurrentes en un niño, a toma diurna: puede haber fracaso del quimioproláctico, ya que se debe administrar por la noche para mantener la esterilidad de la orina) o la forma de administración (siguiendo el mismo ejemplo, la nitrofurantoína como quimioproláctico debe tomarse con el estómago lleno para evitar intolerancia digestiva).

En el segundo caso, es decir, cuando la evaluación del estado de situación ha permitido detectar algún resultado clínico negativo de la farmacoterapia o un posible riesgo de que este/estos aparezcan, el farmacéutico deberá actuar para intentar corregir esta situación en lo que se denomina fase de intervención.

Fase de intervención

Se define la intervención farmacéutica como la acción del farmacéutico tendente a mejorar el resultado clínico de los medicamentos, mediante la modificación de la utilización de los mismos y/o mediante la modificación del estado fisiológico del paciente (p.ej., modificaciones del índice de masa corporal [IMC] a partir de dietas y ejercicio, higiene del sueño, etc.).

El objetivo de la intervención farmacéutica es prevenir o resolver un problema de salud relacionado con la medicación del paciente. Para ello, el farmacéutico desarrollará las acciones necesarias con los agentes de salud implicados en ese problema; con el paciente, cuando la resolución del problema dependa de él, para concretar acciones en cumplimiento o de la forma de utilización del medicamento; con el médico prescriptor cuando la resolución del problema de salud exija una modificación cualitativa o cuantitativa de la farmacoterapia.

A la hora de elaborar el plan de actuación para intervenir, se deberá considerar, por un lado, las preocupaciones y deseos del paciente y, por otro, los problemas más importantes relacionados con la medicación que padezca según el juicio profesional; No hay que olvidar que entre los objetivos de las primeras intervenciones con cada paciente, tan importante como resolver el problema de salud es adquirir la confianza de ese paciente, la cual dará terreno abonado para posteriores intervenciones. Tener también en cuenta que el paciente puede percibir sus problemas de salud con una escala de valores distinta de la que pueden utilizar los profesionales sanitarios. En principio, la estrategia de intervención debería seguir los siguientes criterios: intervenir con prioridad sobre cualquier resultado clínico negativo que represente un peligro de daño relevante para el paciente y, una vez descartadas las intervenciones anteriores, elegir aquéllas que estén entre las preocupaciones del paciente (las descritas en la pregunta abierta de la entrevista) y/o aquéllas que tengan posibilidad de resolución al alcance del farmacéutico.

La fase de intervención supone la parte más “visible” del proceso de seguimiento, lo más perceptible por parte del paciente y del médico, y la que incorpora como profesionales sanitarios al equipo interdisciplinar de salud constituyéndolos de modo real en asesores especialistas del medicamento.

Las intervenciones farmacéuticas pueden estar exclusivamente dirigidas al paciente o bien estar dirigidas al médico, por supuesto con el conocimiento y consentimiento del paciente y siempre a través de él. Se pueden realizar de forma verbal o escrita.

En general, las intervenciones dirigidas al paciente se hacen de forma verbal, a no ser que en casos determinados proceda darle por escrito unas indicaciones como forma de facilitar su aplicación. Por otro lado, en las intervenciones dirigidas al médico, la vía escrita se debería usar en la mayoría de los casos, y la verbal, para las meras llamadas de atención sobre un hecho; de este modo se garantiza que la comunicación con el médico no se verá enturbiada al transmitirla verbalmente el paciente, minimizando así la posibilidad de interpretaciones erróneas por parte del médico hacia el servicio de SFT. Además, el informe de un profesional experto en una materia ha de ser siempre escrito independientemente de la proximidad física o incluso afectiva, que pueda haber entre profesionales, especialmente en el medio rural. Esto asegura la responsabilidad con la que se actúa y facilita el desarrollo y conservación de la historia farmacoterapéutica del paciente. ^[59]

Informe farmacéutico-médico

El informe debe ser claro y conciso, a la vez que corto en extensión para que el médico lo pueda atender en el tiempo que habitualmente dedica al paciente. Debe ir firmado por el farmacéutico responsable del informe, con la identificación de su adscripción al colegio profesional. Ha de ser respetuosos en su contenido, por lo que no debe contener juicios de valor que hagan suponer la intromisión del farmacéutico en campos que no le corresponden, tales como los procesos de diagnóstico, pronóstico y prescripción. El informe debe centrarse básicamente en describir, con claridad, la relación entre la farmacoterapia del paciente y sus problemas de salud no controlados para así constituirse en un documento de ayuda al profesional prescriptor en su labor de evaluar, establecer y modificar si fuera preciso la estrategia farmacológica. El modelo del informe debe constar de cuatro partes bien diferenciadas:

- ✚ Foto: datos del paciente.
- ✚ Problema: motivo de derivación.
- ✚ Juicio: posible relación del problema y los medicamentos.
- ✚ Despedida y firma.

Para dotarlo de la mayor actualidad posible, se deja la redacción definitiva del informe para unos días antes de la cita que el médico haya dado al paciente. Se cita a éste para entregárselo y tras leérselo y comentarlo se le dá en un sobre para que se lo entregue al médico, quedándose el farmacéutico con una copia para la historia farmacoterapéutica del paciente. El hecho de que la comunicación farmacéutico-médico debería hacerse de forma escrita, a través del paciente en la mayoría de los casos, no significa que se haga en la realidad.

Resultado de la intervención

Hay que tener muy claro que el SFT no concluye al identificar el resultado negativo de la farmacoterapia, ni tampoco al realizar la intervención. Como actividad centrada en los resultados, el seguimiento debe buscar “qué ocurrió” con el paciente tras la intervención realizada. Los resultados de las intervenciones pueden ser:

- Intervención aceptada, problema de salud resuelto.
- Intervención aceptada, problema de salud no resuelto.
- Intervención no aceptada, problema de salud resuelto.
- Intervención no aceptada, problema de salud no resuelto.

Se considera intervención aceptada cuando el paciente, en las intervenciones exclusivas con él, o el médico, en el caso de que también participe, modifican el uso de medicamentos para tratar el problema, a consecuencia de la intervención del farmacéutico. Se considera que el problema de salud está resuelto cuando a consecuencia de la intervención el farmacéutico desaparece el motivo de la misma; es decir, se pone remedio a un riesgo de resultado negativo (p.ej., el médico prescribe gastroprotección), se obtienen resultados de parámetros biológicos que permiten decir que el problema de salud está controlado (p.ej., se normalizan cifras de glucemia), desaparecen problemas de salud generados por una inseguridad de un medicamento, etc. El resultado de una intervención farmacéutica dá lugar a un nuevo estado de situación en el paciente, salvo en aquellos casos en que la intervención no ha sido aceptada y el problema de salud sigue presente.

El plan de actuación establecido puede no haberse completado, pero se inicia un nuevo ciclo del proceso de SFT en el que se debe volver a evaluar y replantear las estrategias a

seguir junto al paciente a fin de protegerle de padecer resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. [59]

Sólo resta comentar que aunque pueda parecer engorroso o en exceso burocrático hacer seguimiento a un paciente, en la práctica diaria y con un poco de adiestramiento, el registro de datos se hace de manera casi automática. Es cierto que el farmacéutico está poco acostumbrado a registrar datos clínicos de los pacientes, pero es necesario hacerlo para poder detectar, prevenir, identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos.

Resultados clínicos negativos de la farmacoterapia

El término problema relacionado con medicamentos (PRM), cuya definición ha causado controversia precisamente debido a su ambigüedad. ¿Qué se entiende por problema?

Algunos autores piensan que lo que se entiende por problema en realidad son errores de medicación, entre los que se incluyen la infrautilización, sobreutilización y el mal uso de los medicamentos; sin embargo, no todos los errores de medicación afectan a la salud de los pacientes y, al mismo tiempo, no todos los resultados negativos en la salud de un paciente debidos a la farmacoterapia se producen después de un error de medicación. Por poner un ejemplo del primer caso, imaginarse un niño al que el pediatra le ha prescrito ibuprofeno cada 8 horas por una contusión en la rodilla durante 5 días, y su madre deja de dárselo al tercer día porque al niño no le duele y la rodilla ya no está hinchada. En realidad está incumpliendo la prescripción del médico, pero eso no le produce ningún problema de salud al niño. El segundo caso está claro: pueden presentarse múltiples problemas de salud en un paciente derivados de su medicación tras un correctísimo uso de la misma, como por ejemplo una reacción adversa al medicamento o una falta de respuesta al mismo, aunque ese medicamento sea necesario y perfectamente indicado, y se esté tomando la dosis prescrita y siguiendo la pauta correcta. [59]

Precisamente para no confundir los errores en el uso de los medicamentos (proceso) con el estado de salud del paciente (resultado), el Grupo de Investigación en AF de la Universidad de Granada (GIAF-UGR) propone cambiar el término PRM por el resultado clínico negativo de la medicación.

Para evitar alusiones al primer concepto, desaparecen los números asignados a los distintos PRM, y los resultados negativos se referenciarán con necesidades o no necesidades, ineffectividades cuantitativas o no cuantitativas e inseguridades cuantitativas o no cuantitativas.

Según esto, queda totalmente claro que el antiguo PRM es ante todo un problema de salud (un dolor de cabeza, una hemoglobina glucosilada alta, una presión arterial elevada, etc.), o un riesgo muy probable de que aparezca un problema de salud, y que dichos problemas se deben a fallos en la farmacoterapia (o se entienden como resultados negativos de la farmacoterapia). Una interacción, un incumplimiento o una duplicidad no son en sí resultados negativos, sino elementos del proceso en el uso de los medicamentos como causas posibles (con mayor o menor probabilidad) de que aparezcan problemas de salud en un paciente.

El paciente pediátrico ^[59]

La realización de SFT a un niño según el método Dader se realiza de la misma forma que a un adulto o anciano, es decir, el paciente es visto de manera global, y para ello se tienen en cuenta todos sus problemas de salud y todos los medicamentos que toma, no solamente el que pertenezca a un grupo de riesgo determinado (obesos, diabéticos, asmáticos, etc.). El SFT en la población pediátrica presenta una serie de características propias que lo diferencian del paciente adulto o geriátrico:

- ✚ No suelen ser pacientes polimedicados.
- ✚ En la mayoría de los casos se encontrarán pacientes que sufren procesos agudos, aunque no por ello dejan de ser susceptibles de entrar en un programa de seguimiento farmacoterapéutico.
- ✚ En otras ocasiones se encontrarán pacientes pediátricos que sufren procesos crónicos o que se prolongan en el tiempo (diabetes, epilepsia, asma, dermatitis atópica, etc.). Aquí es importante la edad del niño a la hora de llevar a cabo el SFT: no es lo mismo el abordaje de una enfermedad crónica en un paciente adolescente que en la edad infantil.
- ✚ La comunicación farmacéutico-paciente se realiza a través de la madre/padre/cuidador. La oferta del servicio y su aceptación quizá sea lo más

difícil, ya que la madre tiene que tener pleno convencimiento de que su hijo/a va a obtener beneficios con ese servicio.

- ✚ El SFT por definición trata de prevenir, identificar y resolver resultados clínicos negativos derivados de la medicación, pero también implica educar en materia sanitaria a los pacientes. En la población pediátrica, si cabe, más que en la adulta, juegan un papel importantísimo la adopción de correctas medidas higiénico-dietéticas ante una enfermedad, además de que con ello se está previniendo la aparición de posibles resultados clínicos negativos. Ejemplos serían la correcta pauta del baño e hidratación en un niño con dermatitis atópica, que de no ser realizada correctamente podría causar una ineffectividad del tratamiento si lo tuviere en ese momento; la dieta adecuada para un niño con diarrea que no se cumple correctamente podría ser causa de agravamiento de la misma; la importancia de tener hábitos y horarios regulares en niños epilépticos, etc. Se cree que es muy importante la correcta realización de este tipo de medidas, con lo que deberían ser entregadas por escrito a la madre/padre/cuidador para reforzar el mensaje.
- ✚ Es preciso vigilar el correcto cumplimiento de las dosis prescritas de un medicamento en los niños, ya que las madres tienden a la infradosificación por miedo a que “les haga daño”. Por ejemplo, disminuir la dosis en un tratamiento antibiótico por haber prescrito la pediatra una dosis superior a la recomendada en el prospecto al no estar este actualizado, fue motivo para ofertar el servicio de SFT en un paciente.
- ✚ Los niños suelen ser llevados al médico con mayor asiduidad que los adultos, por lo que se podría pensar que están muy controlados y no es necesario realizarles el servicio de SFT. Se cree que esto no es así, y que el niño se puede beneficiar del SFT exactamente igual que otro tipo de pacientes.
- ✚ La prescripción de medicamentos a niños (0-16 años) debe estar sometida a una vigilancia especial. Son grupos de población con problemas inherentes a su edad.

Ejemplos:

Vigilar en caso de prescripción de medicamentos que producen sedación (opiáceos, antihistamínicos, etc.: insistir en el lavado de dientes nocturno para evitar la aparición de caries, ya que este tipo de medicamentos disminuyen la producción de saliva) o de jarabes que contengan alcohol como excipiente; Vigilar

en caso de prescripción de medicamentos estimulantes o que producen excitación (que contengan cafeína, xantinas, etc.); Vigilar en caso de prescripción de fármacos que puedan afectar al crecimiento (corticoesteroides orales durante tiempo prolongado) o bien al desarrollo tendinoso (las quinolonas están contraindicadas en niños); Evitar en lo posible la dispensación de loperamida a niños pequeños con diarrea aguda. Este es un claro ejemplo de lo importante que es obtener toda la información posible acerca del paciente (entrevista inicial), ya que la loperamida podría prescribirse (nunca a niños menores de 2 años) a un niño en caso de diarrea crónica, pero nunca ante una diarrea aguda; Evitar la administración de ácido acetilsalicílico en niños menores de 12 años ante la sospecha de un proceso vírico (los antitérmicos de elección en niños son el paracetamol y el ibuprofeno); Vigilar el correcto incremento de dosis correspondiente al incremento de peso que se suele dar en el niño (p.ej., infradosificación de antitérmicos o antiepilépticos por no haber comprobado el aumento de peso del niño y por administrar dosis menores basadas en pesos anteriores).

3.6.10. Laboratorio pediátrico

La mayor diferencia entre un laboratorio pediátrico y un laboratorio general reside en el tipo de servicio suministrado. En un hospital general la población de pacientes es relativamente similar, con una mezcla típica de casos de cuidados críticos, médicos y quirúrgicos. Un hospital pediátrico tiene, además de los mismos tipos de casos que se encuentran en el de adultos, una población de pacientes que incluye prematuros, recién nacidos y niños de todas las etapas del desarrollo, incluso adolescentes y niños mayores. Todo ello da lugar a una serie de aspectos diferenciales que hay que tener en cuenta en un laboratorio pediátrico. ^[59]

Los aspectos más críticos en un laboratorio pediátrico consisten en la recogida correcta de los especímenes que presentan alguna dificultad debido a la edad de los pacientes, y la elección de una instrumentación apropiada y de unos métodos con los que se necesite un pequeño volumen de muestra. Los métodos deberían ser específicos para evitar las interferencias más usuales debidas a la hemoglobina, la bilirrubina y los lípidos.

Asimismo, es importante disponer del conocimiento de los intervalos de referencia por edades y, si es preciso, por sexos, de un rápido tiempo de respuesta de los resultados y de un buen programa de garantía de la calidad. Por último, un laboratorio pediátrico debe estar preparado para el diagnóstico de enfermedades metabólicas y con el conocimiento de la farmacocinética de fármacos.

Con el fin de profundizar en estos aspectos diferenciales, se agruparan en cada una de las tres fases en que se distribuyen las actividades de todo laboratorio clínico en cualquiera de sus especialidades, desde que el clínico solicita un análisis hasta que se le entrega el resultado, es decir, la fase preanalítica o premetrológica, la fase analítica o metrológica y la fase postanalítica o posmetrológica.

Fase preanalítica o premetrológica

Si se hace un repaso de algunos de los aspectos diferenciales más significativos entre un laboratorio pediátrico y un laboratorio general, en cada una de las fases descritas, se puede observar que en la fase preanalítica o premetrológica los aspectos más significativos o singulares que diferencia un laboratorio pediátrico de un laboratorio general, y que por tanto hay que tener en cuenta, son la obtención del espécimen, el volumen de este, la evaporación de la muestra y las interferencias. ^[59]

Obtención del espécimen

En la obtención del espécimen, fundamentalmente sangre, se suele utilizar en los niños mayorcitos la punción venosa. Sin embargo, en los recién nacidos a término o prematuros, se prefiere la punción capilar cutánea en el dedo y en el talón por ser menos traumática. Otros posibles lugares, aunque menos deseables, son la punta del dedo mayor del pie o el lóbulo de la oreja. El lugar de preferido para la punción en los recién nacidos es la lateral o media de la superficie plantar del talón, mientras que el dedo es preferible para niños pequeños y jóvenes.

Punción cutánea

El primer autor que describió la vía preferida para la obtención de especímenes por punción cutánea fue Blumenfeld, quien lo publicó en la revista *Lancet* en el año 1979 y que está recogido en todos los tratados pediátricos o de neonatología.

Para las punciones en el talón, se recomienda que la penetración (perforación del calcáneo) no exceda los 2.4mm, y que lo ideal es que no sea superior a 1.6mm, para que no haya riesgo de perforación del pericondrio, aun en niños prematuros pequeñitos. Puesto que la sangre obtenida por punción cutánea es una mezcla de sangre de arteriolas, vénulas y capilares, y contiene fluidos intersticiales e intracelulares, es importante que el lugar de la punción se caliente previamente con un paño o toalla mojada con agua caliente entre 38°C y 42°C, especialmente para especímenes para análisis de gases en sangre, ya que puede incrementar siete veces el flujo de sangre arterial. Una vez escogido el lugar y realizada la punción, la primera gota de sangre debería ser eliminada, ya que es muy probable que contenga fluido tisular en exceso.

Punción venosa

Es la técnica de elección en niños mayores, ya que tienen venas más gruesas y más firmes, y es menos probable que se perturben por la visión de una aguja. En general, para obtener sangre se usa la vena media cubital, mediante la aplicación previa de un torniquete a medio camino entre el codo y el hombro, con presión suficiente para comprimir la vena, pero no la arteria.

Punción arterial

Esta es la técnica de elección para los análisis de gases en sangre. Debería hacerse por un técnico especializado o por un médico.

Volumen del espécimen

El segundo aspecto a destacar es el volumen del espécimen. El volumen de sangre de un recién nacido a término es de 275ml, mientras que un prematuro de 1kg de peso tendrá sólo un volumen de 80ml.

El recién nacido tiene un hematocrito y una concentración de hemoglobina relativamente altos, que se elevan todavía algo más en las 12-24 horas como consecuencia de la redistribución del fluido extracelular del plasma a los espacios intersticiales. Así, por ejemplo, el hematocrito es de aproximadamente un 60% al nacer, para subir ligeramente en las 12-48 horas, y disminuir espectacularmente en las 3 primeras semanas de vida, hasta alcanzar los valores de los adultos aproximadamente a los 3 meses de edad.

Como el volumen plasmático permanece constante alrededor de 50ml/kg de peso, este hematocrito elevado neonatal hace que el rendimiento de plasma obtenido para el análisis, a partir de un volumen de sangre dada, sea de hasta un 30% más bajo para el recién nacido que para el niño mayor o el adulto.

Por otra parte, hay que tener en cuenta la estimación del volumen de sangre total según la edad y el tamaño del niño, ya que estos valores tienen implicaciones para el número y volumen de especímenes de sangre que se pueden tomar con seguridad, particularmente en los recién nacidos de muy bajo peso (<1.5kg), por lo que hay que tener mucho cuidado para evitar una obtención de sangre excesiva, puesto que el volumen de fluido extracelular, que es alrededor del 40% del peso corporal al nacer en el recién nacido a término, desciende al 35% en los primeros 5 días de vida, hecho que contribuye a la pérdida de peso corporal posnatal. Unos 600 microl de sangre obtenidos por punción cutánea capilar pueden ser suficientes para realizar los análisis más frecuentemente solicitados. El tercer aspecto a destacar es la evaporación de la muestra; la evaporación en pequeños volúmenes de muestra sin tapar puede ser un gran problema.

Interferencias ^[59]

Las interferencias más significativas a destacar son las debidas a la hemoglobina (hemólisis), bilirrubina (ictericia) y lípidos (lipemia).

Hemoglobina

Diversas magnitudes analíticas en suero o plasma darán resultados erróneos si se determinan en especímenes hemolizados. Así, por ejemplo, el ion potasio, el magnesio, la lactato deshidrogenasa y otras magnitudes están presentes en concentraciones más elevadas en los glóbulos rojos sanguíneos que en el fluido extracelular. La hemólisis, por tanto, causa concentraciones incrementadas de estas magnitudes en suero o plasma. Por todo ello, es importante evitar la hemólisis cuando se obtienen los especímenes.

Bilirrubina

Muchos prematuros y algunos recién nacidos a término presentan bilirrubinemia en los primeros días de vida, y la bilirrubina puede interferir con ciertas magnitudes al ser analizadas por una determinada instrumentación, como falsos valores bajos de colesterol o

de creatinina en instrumentos tipo Cobas Mira o Hitachi. Glick y Ryder publicaron en el año 1987 una excelente guía sobre interferencias en instrumentos de química clínica.

Lípidos

Los niños prematuros que reciben Intralipid® (Kabi Vitrum Inc., Alameda, CA) o los niños que no hayan cumplido el ayuno necesario previo a la obtención de especímenes de sangre pueden presentar en ocasiones lipemia en los mismos, y la lipemia, especialmente si es severa, puede interferir con cualquier análisis realizado mediante técnicas espectrofotométricas o con el ion sodio y el ion potasio si se miden por fotometría de llama.

Fase analítica o metrológica

En relación a la fase analítica, los aspectos diferenciales entre un laboratorio pediátrico y uno general se podrían resumir en una instrumentación apropiada a las microtécnicas, una metodología apropiada al volumen de la muestra y a las interferencias más usuales, en el desarrollo de un buen programa de garantía de la calidad y en un tiempo de respuesta rápido de entrega de resultados, ya que en ocasiones puede ser crítico.

El volumen de muestra necesario para la realización de las técnicas analíticas en instrumentos automatizados, siempre que se pueda, no debería ser superior a 10µl, y los métodos deben ser escogidos de tal forma que no estén sujetos a interferencias de sustancias endógenas y exógenas; las interferencias más comunes por hemoglobina, bilirrubina y lípidos, anteriormente descritas, no deberían afectar los resultados.^[59] En un laboratorio pediátrico, de forma resumida, son básicos ciertos requisitos:

- ✚ Tomar precauciones para minimizar la evaporación de la muestra, que puede ser considerable si los especímenes y las muestras no se guardan siempre tapadas. Se recomienda el uso de contenedores y tubos estrechos para reducir el área de posible evaporación.
- ✚ Es esencial el uso de micropipetas con reducida incertidumbre de medida para pequeños volúmenes.
- ✚ Desarrollar en colaboración con el personal médico una lista bien definida de aquellas magnitudes básicas que puedan ser solicitadas por los clínicos y el orden de prioridad al medir las magnitudes en función de la escasez de la muestra.

En la actualidad, en los laboratorios pediátricos ha crecido de forma considerable, en relación con años anteriores, el uso de pruebas en el lugar de asistencia al paciente, como los urianálisis, pruebas de glucosa en sangre, o tecnología de respuesta rápida para gases en sangre, urea, calcio iónico, electrólitos y hemoglobina, entre otras magnitudes. La revolución de los análisis al lado del paciente se debe a varios factores, como la incorporación de una nueva tecnología innovadora y fiable, la demanda de resultados más rápidos, la disminución de costes y una mejor calidad y servicio a los pacientes. La calidad del trabajo realizado en un laboratorio pediátrico, al igual que en uno general, debe ser evaluado constantemente.

La evaluación se llevará a cabo a través de un buen programa de control interno de la calidad con la incorporación de materiales de control en las distintas series analíticas para el control de la imprecisión analítica, con la participación en programas de evaluación externa de la calidad para el control de la inexactitud analítica, con un buen programa de garantía de la calidad para controlar y eliminar los errores que se puedan producir desde que el clínico solicita el análisis hasta que se le entrega el resultado, y la implantación de programas de mejora continua de la calidad a través de sistemas de gestión de la calidad, tipo autorización administrativa específica de laboratorios clínicos decretada en diversas Comunidades Autónomas, certificación con el cumplimiento de la norma UNE-EN ISO 9001:2000 o acreditación con la norma UNE-EN ISO 15189:2003 hasta optar al grado de excelencia. El tiempo de respuesta de entrega de resultados es importante que sea rápido en todo tipo de laboratorio, pero en el laboratorio pediátrico en ocasiones puede ser crítico, por lo que en las magnitudes analizadas en un laboratorio de urgencias pediátricas o en un laboratorio en tiempo real, también denominado de respuesta rápida, el tiempo de respuesta no debe ser superior a una hora, y preferiblemente de 30 minutos o menos.

Fase postanalítica o posmetrológica

En cuanto a la fase postanalítica, el aspecto diferencial entre un laboratorio pediátrico y un laboratorio general es sin lugar a dudas la problemática de los valores o intervalos de referencia pediátricos adecuados por edad y sexo.

La correcta interpretación de los datos de laboratorio depende de la disponibilidad de intervalos de referencia apropiados para la edad y desarrollo del niño. ^[59]

Para saber cómo establecer los valores de referencia de una magnitud, la opinión general es que cada laboratorio elabore sus propios valores de referencia. Sin embargo, no siempre es posible, y para ello se puede utilizar un enfoque pragmático, que utiliza la siguiente cascada jerárquica de métodos de acuerdo con la estrategia que se acerque más fielmente a la ideal en términos de viabilidad, practicabilidad y coste-efectividad.

Para la obtención de los valores de referencia desde el punto de vista de un laboratorio pediátrico, en relación a un laboratorio general de adultos, hay que tener en consideración la singularidad del niño, con las características distintivas del nacimiento, la nutrición, la maduración, el desarrollo y crecimiento y la pubertad con respecto al adulto. Además de estas características diferenciales del niño, en un laboratorio pediátrico hay que tener en cuenta que el crecimiento posnatal de diversas partes y órganos corporales no es homogéneo. Así, el crecimiento físico no sigue sólo un patrón general; también se han descrito otros patrones de crecimiento como el de tipo neural, genital y linfoide. Los factores que afectan a la obtención de valores de referencia para un laboratorio pediátrico son la edad y sexo y la metodología utilizada.

Los estudios de valores de referencia pediátricos relacionados con la edad han sido escasos, superficiales y aislados. Uno de los primeros estudios se debe a Bullock con la evaluación del fósforo inorgánico en 307 individuos de referencia entre recién nacidos y 20 años, y refleja una serie de hechos diferenciales: los valores son más altos en la niñez que en la edad adulta, y presentan un incremento inicial en los primeros meses de vida y una gradual disminución en su concentración a través de la niñez hacia la edad adulta.

Sin embargo, los modelos de distribución de los valores de referencia en la edad pediátrica, no son homogéneos. Para elaborar los valores de referencia poblacionales se pueden seguir las recomendaciones de grupos de expertos de organizaciones científicas como la IFCC, la SFBC y la SEQC. Así, los documentos de la Comisión de Valores de Referencia de la SEQC se publicaron en una monografía, *Teoría de los valores de referencia*.

Son un conjunto de seis documentos, y en el cuarto de ellos, *Producción y utilización de valores de referencia*, se especifica claramente la estrategia de producción de valores de referencia. En la misma se indica que hay dos formas de seleccionar individuos de referencia, *a posteriori* o *a priori*.

En el primer caso, el procedimiento consiste en la obtención de un número importante de datos, de individuos que han sido sometidos a exámenes médicos (medicina preventiva, chequeos de salud, etc.), acumulados normalmente en el sistema informático del laboratorio, que cumplan un cuestionario autoanamnésico, con estrictos criterios de inclusión/exclusión y aplicando algoritmos multivariados; mientras que en el segundo caso se seleccionan individuos de referencia de la población, se aplican criterios de inclusión o exclusión, y posteriormente se estratifican con criterios estadísticos. [59]

Hace 30 años se encontraba con un problema difícil al no haber estudios serios de intervalos de referencia pediátricos, en la actualidad cualquier laboratorio pediátrico, si no puede elaborar por motivos económicos, técnicos o de personal sus propios intervalos de referencia, puede consultar otros en libros y publicaciones nacionales e internacionales, como los de la Asociación Americana de Química Clínica (AACC), con los que poder asumir los suyos, previa transferibilidad adecuada, pero ya sobre la base de unas estratificaciones suficientemente estudiadas.

Aspectos generales durante la preparación y administración de medicamentos al paciente pediátrico

Para trabajar con eficacia y eficiencia en cualquier ámbito de la salud, es indispensable que la enfermera cuente con los conocimientos básicos acordes a su profesiograma.

El tratamiento farmacológico en los niños requiere una comprensión total de los diferentes fármacos, así como del padecimiento. La mayor parte de los medicamentos han sido estudiados en la población adulta, y su aplicación en niños a menudo requiere extrapolar los datos. [60]

Responsabilidad de la enfermera hacia el paciente Conocer del paciente

- ✚ Edad.
- ✚ Peso.
- ✚ Superficie corporal (SC).
- ✚ Diagnóstico.
- ✚ Pronóstico.

Responsabilidad de la enfermera hacia el medicamento

Conocer el medicamento

- ✚ Presentación.
- ✚ Composición.
- ✚ Dosificación.
- ✚ Sitio de acción.

Conceptos básicos que la enfermera debe conocer al preparar y administrar los medicamentos y soluciones parenterales

Diluir: compuesto que resulta de disolver cualquier sustancia en un líquido. Compuesto resultante de mezclar generalmente un soluto y un solvente (también pueden mezclarse dos o más solventes).

Aforar: procedimiento que consiste en llevar un medicamento hasta el nivel deseado de solución.

Cuidados generales de enfermería al preparar y administrar medicamentos ^[60]

- ✚ Lavado de manos.
- ✚ Cumplir indicaciones sólo por escrito.
- ✚ Cumplir indicaciones verbales solo en caso de emergencia.
- ✚ Conocer y aplicar siempre los “5 correctos”.
- ✚ Conocer la nomenclatura y símbolos más comunes.
- ✚ Conocer los medicamentos y su efecto.
- ✚ Iniciar de inmediato el tratamiento con el medicamento indicado.
- ✚ Conservar bien cerrados los envases de los medicamentos.
- ✚ Conservar en refrigeración los medicamentos que así lo requieran.
- ✚ Mantener protegidos de la luz los medicamentos que así lo requieran.
- ✚ Conocer peso, superficie corporal y diagnóstico del paciente.
- ✚ Leer literatura anexa al medicamento.
- ✚ Monitoreo de los signos vitales durante la administración del medicamento que así lo requiera.
- ✚ Vigilancia estrecha en presencia de signos de anafilaxia.

- ✚ Realizar conversiones y diluciones cuantas veces sea necesario.
- ✚ Diluir todo medicamento que sea administrado.
- ✚ Mantener los medicamentos controlados bajo llave.
- ✚ Verificar permeabilidad de catéteres y sondas antes de administrar el medicamento.
- ✚ Administrar aminas por venas de amplio calibre.
- ✚ Administrar soluciones con bicarbonato por una sola vía.
- ✚ Vigilar volemia del paciente antes de iniciar el tratamiento de aminas.
- ✚ Desechar sobrantes de medicamentos que no requieran ser conservados.
- ✚ Control de líquidos.
- ✚ Administrar en el tiempo y cantidad de solución indicados los medicamentos.
- ✚ Verificar si la dosis del medicamento es única.
- ✚ Nunca mezclar soluciones que contengan bicarbonato de sodio y gluconato de calcio.
- ✚ Anotar fecha de inicio de los antibióticos, esteroides.
- ✚ Diferenciar cargas de bolos.
- ✚ Irrigar catéteres y sondas posterior al paso de medicamentos.
- ✚ Anotar con rojo los antibióticos.
- ✚ Revisar la dotación de medicamentos por paciente para fin de semana y/o días festivos.

También se describen a continuación los errores más frecuentes durante la preparación y administración de medicamentos.

- ✚ Desconocer nombre, peso y edad del paciente.
- ✚ Distracción al preparar los medicamentos.
- ✚ Quedarse con dudas al preparar los medicamentos.
- ✚ Preparación de los medicamentos de todo el turno.
- ✚ Dejar el medicamento al paciente o familiar.
- ✚ Dejar la charola de medicamentos cerca del paciente.
- ✚ Dejar abierto el botiquín de medicamentos.
- ✚ Dejar abiertos los medicamentos de los envases líquidos.
- ✚ Desconocer fecha de inicio de los antibióticos, esteroides, psicotrópicos, digital, etc.
- ✚ Esperar “hacer horario”.

- ✚ Circular horarios de medicamentos no administrados.
- ✚ Administración de medicamentos con agua inyectable.
- ✚ No respetar la velocidad de infusión indicada al administrar medicamentos.
- ✚ Diluir dos o más medicamentos en la misma jeringa.
- ✚ Mantener fuera del refrigerador los medicamentos que así lo requieran.
- ✚ No leer literaturas anexas al medicamento.
- ✚ Administración de medicamentos no indicados por el médico.

Factores que determinan la vía de administración de un fármaco

- ✚ Efecto deseado.
- ✚ Estado del paciente.
- ✚ Naturaleza del fármaco.
- ✚ Presentación del fármaco.

Factores que modifican la dosis-efecto de un fármaco ^[60]

- ✚ Edad.
- ✚ Peso.
- ✚ Sexo.
- ✚ Estado físico (del paciente).
- ✚ Vía de administración.
- ✚ Tolerancia.
- ✚ Hábito.



FARMACOVIGILANCIA

EN PEDIATRÍA

3.6.11. Reportes de Farmacovigilancia en pacientes pediátricos

A continuación se da a conocer en el siguiente trabajo una serie de reportes de Farmacovigilancia generados en los últimos diez años a la fecha en pacientes pediátricos a nivel mundial y poder así determinar y analizar la problemática de seguridad más frecuentemente encontrada en esta población.

El concepto de *seguridad*, aplicado a los medicamentos, no es absoluto, ya que es difícil hablar de inexistencia de riesgos, o uniformidad en sus efectos. La presencia de una alternativa terapéutica de similar eficacia y menos efectos adversos, hace que un fármaco sea “inseguro”, mientras que otro medicamento con mayores efectos adversos, pero sin alternativas, puede considerarse “seguro”, es decir, de lo que se trata es de evaluar que la relación beneficios/efectos secundarios sea favorable. ^[61]

Además, la aceptación de un tratamiento se basa en la confianza del paciente en el médico, quien por su parte confía en sí mismo y en su capacitación y destreza, que resulta de su formación y actualización permanentemente. Tanto uno como el otro confían en la idoneidad de la industria farmacéutica que, a su vez, se interesa en la educación médica continua y financia múltiples eventos que refuerzan la confianza del médico.

La Farmacovigilancia, es decir el estudio de las reacciones adversas a los medicamentos, es una actividad dinámica que se nutre de los reportes voluntarios del equipo de salud. Gracias a eso las instituciones de Farmacovigilancia dan a conocer las nuevas reacciones halladas, estableciendo alertas de acuerdo a la evaluación de la calidad, cantidad y significancia de los reportes.

Los alertas descritos, se basan fundamentalmente, en publicaciones internacionales de organismos oficiales de países de gran desarrollo en la tarea de Farmacovigilancia y de la OMS, que recopila la información enviada de todos los países miembros, entre ellas:

- ✚ Current problems in Pharmacovigilance, Committee on Safety of Medicines (Reino Unido).
- ✚ Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Adverse Drug Reactions Advisory Committee (Australia).

- ✚ FDA Medical Bulletin, MedWatch The FDA Medical Products Reporting Program (Estados Unidos).
- ✚ Boletines del Centro Regional de Farmacovigilancia e información terapéutica de Canarias (España).
- ✚ Adverse Reaction Newsletter (OMS).

⌘ **Importancia de la Farmacovigilancia en pediatría**

Con el objetivo de destacar la importancia de la Farmacovigilancia en pediatría, se utilizó como fuente la base de datos del Centro de Monitoreo Internacional de los Medicamentos, en la que se analiza hasta el año 2006 el estado actual de los reportes de las RAM de 82 países en el que México se ubica, por grupos de edad y por número de reportes, en un lugar intermedio con el resto de los países. Se comunican las experiencias de grupos internacionales sobre el impacto de los EAM y las RAM en la edad pediátrica y neonatal (véase más adelante).

Se mencionan varias recomendaciones que permitirán que en México se implante o mejore un sistema de Farmacovigilancia en los niños, en el que el Hospital Infantil de México Federico Gómez (*HIMFG*) ha iniciado un ambicioso programa. La siguiente información tiene como objetivos destacar los elementos conceptuales y operativos de la Farmacovigilancia, resaltando su importancia a través de las consecuencias que tiene la utilización de los medicamentos en los adultos, y en particular en los niños, con base en la experiencia internacional, con la finalidad de crear en México mayor conciencia dentro del personal de salud, en particular entre los pediatras, sobre estos asuntos.

Uno de los grandes inconvenientes de la Farmacovigilancia, es que existe un bajo grado de notificación espontánea en el mundo; en el caso de México se acentúa más, sobre todo en los reportes de RAM en los niños.

En general se acepta que la baja notificación responde a distintas causas, como por ejemplo falta de tiempo de los profesionales para realizarla, y cuando lo tienen, no desean ocuparlo en el llenado de los formatos *ad-hoc* que existen al respecto, así como por el

temor del profesional a que el evento adverso sea consecuencia de una indicación errónea, a ser demandado o expuesto a notas periódicas.

La tarea pendiente en México, en el caso de los niños, debe darse a corto, mediano y largo plazo. En el primer caso, en el HIMFG se ha iniciado un programa electrónico de Farmacovigilancia con captura en línea, que tiene como finalidad promover y facilitar la notificación de las RAM.

Este programa requirió de la elaboración de un *software* que, además de ser amigable, permite entre otros aspectos que el llenado de las RAM se efectúe en un tiempo breve; que la notificación que debe enviarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia se realice en forma impresa y apegado al formato que marca la norma; que se puedan usar los resultados de las capturas electrónicas para la educación del personal de salud en formación a todos los niveles; y en tercero, disponer de una base de datos que permita efectuar estudios de investigación.

En el mediano plazo se planea iniciar la educación en materia de Farmacovigilancia a los médicos especialistas en formación, empezar a publicar las experiencias sobre las RAM en el HIMFG, e invitar a otros centros pediátricos nacionales a que participen en esta tarea con la finalidad de ir acumulando experiencias. En el largo plazo se pretende que México se encuentre a la vanguardia respecto a la notificación de las RAM, en las que además de colaborar con otros centros hospitalarios en los reportes, ser capaz de identificar algún medicamento que por poner en riesgo la salud de los niños requiera ser retirado por las autoridades sanitarias competentes.

Programa de Farmacovigilancia (*PROFAVI*) ^[62]

A continuación se describe el desarrollo de un Programa de Farmacovigilancia (*PROFAVI*) de captura electrónica en línea en el HIMFG, que incluye desde su diseño hasta su instalación, así como sus potencialidades y beneficios, no sin antes agradecer al Ingeniero Joel Martínez Salazar, Jefe del Departamento de Sistemas Informáticos del HIMFG, por su disposición y facilidades brindadas para poder efectuar los distintos procesos que requirió la instalación del *PROFAVI* en el Hospital.

Métodos

La construcción del PROFAVI tuvo una primera etapa de diseño, que se efectuó en los meses de junio a septiembre del año 2007, en la que se consideraron todos los requisitos o ítems que se exigen en la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia, así como los señalados en el Informe de Sospecha de Reacciones Adversas.

Además de lo anterior, se consideraron otros aspectos como: a) obtener automáticamente la edad del niño en años, meses y días, y el índice de masa corporal, b) que la base de datos permitiera efectuar análisis estadísticos de las RAM, c) que se pudiera imprimir en forma automática el reporte de cada RAM, apegado al formato que exige la norma, d) contar con una Estación Central (servidor central), en la que se concentrara toda la información proveniente de los Centros de Trabajo, que son los sitios en los que se efectuaría la captura, e) que cada Centro de Trabajo dispusiera de su propia información, para fines de investigación, docencia y asistencia, f) para operar el PROFAVI, se tomarán en cuenta las características predominantes del *software* y *hardware* de las computadoras que estaban operando en la red del HIMFG, de tal forma que al instalar el *software* del PROFAVI, funcionara en la mayoría de ellas, con un mínimo de requerimientos de *hardware*, y a su vez, considerara en un futuro que el programa pudiera ser instalado en otras unidades médicas de la Secretaría de Salud, g) que la captura del PROFAVI fuera amigable, o sea, que prácticamente no se requiriera de leer el manual operativo del usuario para la captura y que se llevara al cabo en un tiempo menor a 10 minutos, y finalmente, h) que el programa de captura fuera usado indistintamente para niños o adultos.

En la etapa de desarrollo, que transcurrió en los meses de octubre y noviembre del mismo año, se utilizó el *software* de *Microsoft Office Acces* acoplado con el de *Visual Basic*, este último permite construir los distintos campos, las cejas, los botones, el texto, etc., de todo el programa, mismo que fue realizado por uno de los autores del presente estudio (JROH).

Una vez construido el programa, se efectuó la verificación del mismo a través de una lista de cotejo que consideraba todos los ítems, y con base en ella se hicieron las correcciones pertinentes, así como otros ajustes no tomados previamente en consideración.

En la etapa de prueba, que transcurrió entre diciembre de 2007 y enero de 2008, se realizaron corrimientos del programa en algunos de los departamentos clínicos del hospital, que condujo a identificar ciertos aspectos no planeados en el diseño, como fueron la reubicación de algunas computadoras en sitios donde sería más práctica y más eficaz la captura de la información, para lo cual se requirió instalar algunas líneas, así como efectuar diferentes ajustes en el *hardware* de algunas computadoras que permitieran funcionar el *software* del PROFAVI.

Los requerimientos mínimos de operación del PROFAVI para el *software* fueron: navegador *Microsoft Internet, Explorer 5.0* o superior; *Microsoft Windows 98*; espacio libre en disco de 5 GB; *PDF Acrobat Reader 5.0* y *Excel 4.0*. Los requerimientos mínimos de *hardware* fueron: computadora PC con procesador *Pentium II + 500 Mhz*; RAM 128 Mb; monitor con resolución de 1 024 x 768 píxeles, y al menos 16 bits de calidad en color.

Una vez concluida la etapa de prueba en los meses de febrero a marzo de 2008, se realizó un estudio piloto en el que se pudo certificar el correcto funcionamiento del sistema.

El PROFAVI incluye un manual del usuario, que viene incorporado en el disco de instalación del programa, mismo que se carga automáticamente al instalarlo en la Estación de Trabajo. Finalmente, la última etapa fue la liberación del PROFAVI a partir del mes de abril del presente año.

Para acceder al PROFAVI y cuidar la confidencialidad de la información, se planeó en la etapa de diseño que en cada Estación de Trabajo se le asignara a cada usuario una clave de acceso y una contraseña, con la que se pueda conectar por la red con el Servidor Central ubicado en el propio HIMFG, en el Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos.

El programa está contenido en un disco compacto que incluye: Instalador en el Servidor Central; Instalador en Estaciones de Trabajo; Manual del usuario del PROFAVI; Manual de instalación en el Servidor Central, y el Manual de instalación en las Estaciones de Trabajo.

Resultados

El programa se integró con siete módulos, mismos que se pueden apreciar e identificar en la parte inferior y en sentido horizontal de la primera ventana del PROFAVI (véase la figura 15); módulos o cajas, compuesto cada uno por: ^[62]

1. Datos del paciente.
2. Reacción adversa.
3. Medicamento sospechoso.
4. Farmacoterapia concomitante.
5. Historia clínica.
6. Procedencia de la información.
7. Reportes estadísticos, en los que al hacer clic en cada caso despliega la ventana correspondiente.

En la figura 15, se consignan los datos del paciente que incluyen el número progresivo del reporte, y los datos generales del paciente como su dirección, edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal. En el campo de captura de la fecha de nacimiento, con sólo dar un clic a su interior, de inmediato despliega un calendario que permite seleccionar la edad en años, meses y días, mientras que en el campo correspondiente al índice de masa corporal, se construye automáticamente al llenar el peso en kilogramos y la talla en centímetros. El módulo de la Reacción adversa (véase la figura 16), contiene antecedentes de alergias a medicamentos, alimentos u otros; así como fecha de inicio de la RAM, sus consecuencias en el paciente y la descripción clínica y de laboratorio, cuando exista esta última. Respecto al Medicamento sospechoso (véase la figura 17), se puede observar que incluye varios campos, como es el nombre genérico, distintivo, laboratorio productor, número del lote, si se retiró el medicamento sospechoso, si desapareció la reacción al suspender el medicamento y la dosis empleada, entre otros. El campo referente a la dosis empleada, con sólo darle un clic en su interior despliega gramos, miligramos o microgramos por kilogramo de peso por día, a la que se le agrega la cantidad correspondiente del medicamento. Respecto a la Farmacoterapia concomitante, que considera a otros medicamentos que recibía el paciente, sin incluir al sospechoso (véase la figura 18), se muestran los campos que permiten agregar tantos medicamentos como

hubiera recibido el paciente, en los que se incluyen: nombre, dosis, vía de administración, fecha de inicio, de término y motivo de la prescripción. Después se muestran los datos más relevantes de la historia clínica del paciente, incluyendo el o los diagnósticos, antecedentes de alergia, embarazo, cirugías previas, así como los datos del laboratorio (véase la figura 19). El módulo sobre la procedencia de la información (que no se muestra), contiene los datos completos del médico o profesional de la salud que elaboró el reporte, si éste es inicial o de seguimiento, y cuál es el servicio del hospital del que proviene la información, y el último módulo, cuya figura tampoco se ilustra, corresponde al concentrado total de la base de datos de cada paciente y que fueron capturados en los módulos uno al siete.

Figura 15 *Ventana electrónica de los datos del paciente*

Discusión

Como consecuencia del fallecimiento en el año de 1937 de 107 individuos, en su mayoría niños, por el dietilenglicol, excipiente de la sulfanilamida, se fundó la primera agencia reguladora de los medicamentos en el mundo que fue la FDA, lo que junto con la aparición de focomelia en los hijos de madres gestantes que habían recibido la talidomida en el año de 1961, produjo en la comunidad médica mundial un impacto tal que llevó a la conclusión

que los estudios clínicos en fase III no eran suficientes para garantizar la seguridad de los medicamentos.

Figura 16 *Ventana electrónica de los datos de la reacción adversa*

Figura 17 *Ventana electrónica de los datos del medicamento sospechoso*

Por esta razón, la OMS desarrolló un programa sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos, mismo que fue adoptado inicialmente por Inglaterra, seguida al poco tiempo por otros países, lo que llevó en el año de 1968 a la instauración del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos (CIMM). A partir de esa fecha y hasta diciembre de 2006, se han incorporado un total de 82 países, lo que hizo México en el año de 1999, después de haber implantado el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Hasta diciembre de 2006, México había reportado al CIMM un total de 2 258 RAM, que comparativamente con el 1 231 917 de EUA, representa un reducido número, independientemente de que este país inició sus reportes a partir del año de 1968. Uno de los aspectos más importantes del reporte de las RAM, es poder identificar aquellas que no estuvieron presentes en la fase III de investigación o que se presentaron en menor cuantía o intensidad en esa etapa. Para lograr que lo anterior sea más eficaz en México, se requiere, en primer término, promover la cultura del reporte en el personal de salud, por medio de cursos, conferencias, o publicaciones, entre otras, lo que permitirá en el tiempo ir sensibilizándolos y, como una estrategia complementaria, implementar tecnologías que faciliten el reporte y lo hagan más confiable. [62]

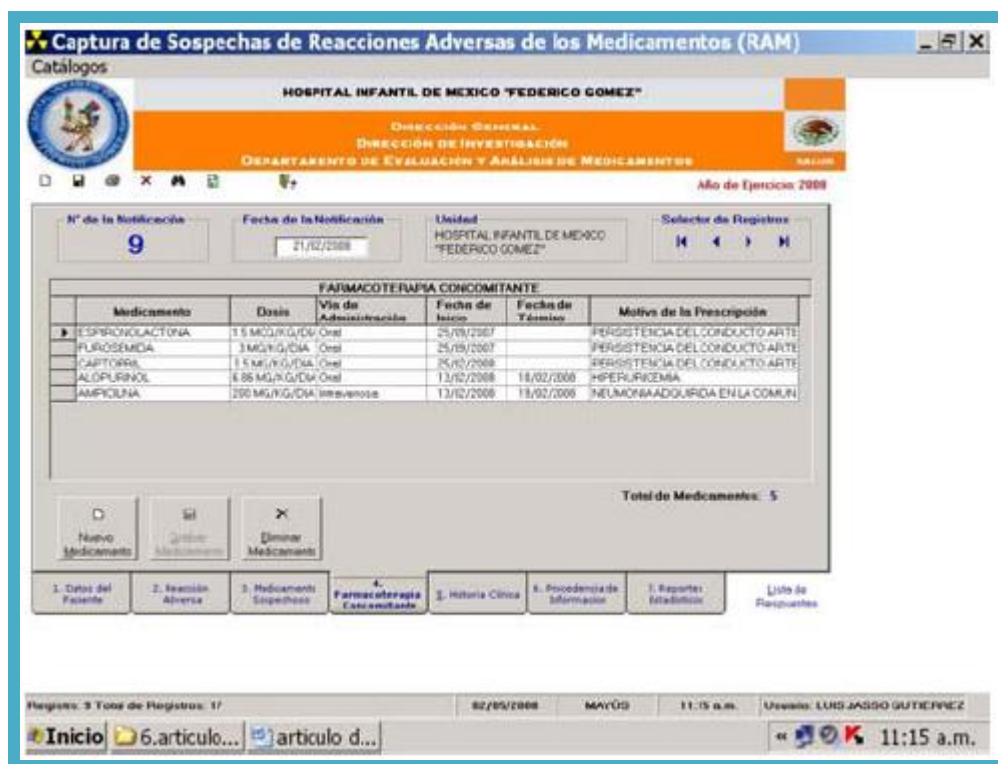


Figura 18 Ventana electrónica de los datos de la farmacoterapia concomitante

Respecto a esto último, en varios países se han venido diseñando sistemas automatizados de registro en línea que permiten, no sólo el reporte por los profesionales de la salud sino también por los propios pacientes, entre los que destacan en EUA los de la FDA, en Canadá la *Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program* (CADRMP), y en Inglaterra la *Medicines and Health Care Products Regulatory Agency* (MHRA).

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), a iniciativa de uno de los autores del presente trabajo se diseñó en el año 2006 un programa de reporte en línea de las RAM, en el que se incluyeron inicialmente 52 Centros Delegacionales de Farmacovigilancia, que permitió incrementar sustantivamente el número de reportes con una confiabilidad mucho mayor.

Aun cuando se acepta que los reportes de las RAM, tanto al interior de los países como hacia el CIMM, son bastante confiables, con el devenir del tiempo se les han identificado algunas inconsistencias, que se propician porque: el llenado del formato lo efectúan en forma manuscrita o en máquina de escribir, lo que genera con frecuencia que puedan ser ilegibles en algunas secciones; porque se utilizan formatos diferentes entre países o al interior de ellos; porque se omite el llenado de algunos campos de los formatos, a pesar de que existan en el paciente los datos clínicos o de laboratorio; o porque la forma de reportar las dosis de los medicamentos se deja a la interpretación del que llena el reporte, como puede ser escribir que el paciente recibió tres cápsulas de ampicilina al día, sin especificar horario, concentración, etc., y sin ninguna relación con gramos, miligramos o microgramos por kilogramo día, que en el caso de los niños resulta ser aún más relevantes.

Otras debilidades del sistema de llenado de los formatos de papel es que el personal de la salud que debe reportarlo prefiere no hacerlo, ya que le consumirá mucho tiempo, misma situación que se hace extensiva al personal que tiene que revisar la calidad del llenado de la información enviada, tiempo que podría ser aprovechado para evaluar la posible relación causal de un medicamento con la presencia de una RAM. Todas las debilidades mencionadas de un llenado manual o a máquina, y las fortalezas de la captura en línea, se apoyan con las publicaciones que existen al respecto. Además de los beneficios que se señalan en la literatura del llenado en línea, las ventajas específicas del PROFAVI para el HIMFG se mencionan a continuación: ^[62]

Figura 19 **Ventana electrónica de los datos de la historia clínica**

- ✚ Cada Estación de Trabajo al interior del HIMFG y en el Servidor Central, tiene la oportunidad de utilizar la información para fines de educación o de investigación.
- ✚ Da la opción en el Servidor Central de generar el formato impreso que solicita la COFEPRIS, lo que releva al personal de salud del trámite administrativo del llenado manual o a máquina del formato impreso, el cual hasta el momento actual, requiere ser enviado por correo o por mensajería, en tanto en la COFEPRIS no se desarrolle un sistema de envío electrónico o de llenado en línea.
- ✚ En el Servidor Central se verifica que la información capturada en las Estaciones de Trabajo esté acorde con la normatividad, lo cual es responsabilidad del Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos.
- ✚ Se capturan datos adicionales que no solicita el Centro Nacional de Farmacovigilancia, y que permiten ampliar el espectro de evaluación para fines de investigación y de educación.
- ✚ Se sistematiza el llenado de la información para cada uno de los campos que comprenden todo el programa, de tal forma que se pueden efectuar análisis uniformes de las RAM.

- ✚ Está diseñado para que en el futuro pueda ser instalado en otras unidades médicas de la Secretaría de Salud, para lo cual el HIMFG sólo requeriría contar con un servidor específico para este fin, fungiendo de esta forma como Centro de Referencia, por ejemplo, de los Institutos Nacionales de Salud y de la red de Hospitales Federales.
- ✚ Disminuye el tiempo que se requiere para su llenado, y la calidad de la información se incrementa sustantivamente, como por ejemplo cuando se desea efectuar una vigilancia intensiva de ciertos medicamentos que se han catalogado con RAM graves, ya sea por haberse identificado en el HIMFG o por las alertas sanitarias generadas por los organismos regulatorios nacionales o internacionales.
- ✚ Identificar con mayor facilidad las posibles interacciones medicamentosas, dada la facilidad de analizarlas con la base de datos que genera el programa.
- ✚ Efectuar análisis oportunos en distintos períodos de tiempo sobre la frecuencia de las RAM por grupos terapéuticos, tipo de medicamentos, medicación concomitante, entidad nosológica, sobredosis, idiosincrasia, hipersensibilidad, consecuencias en el paciente, costos directos e indirectos y aumento en los días hospitalización, experiencias que pueden ser difundidas en revistas científicas nacionales e internacionales.
- ✚ La operación del HIMFG se beneficia porque puede ofrecer indicadores de desempeño más oportunos y confiables en beneficio de los pacientes, así como para la toma de decisiones costo-efectivas o costo benéficas.
- ✚ Reducir los tiempos administrativos que requiere el llenado de formatos a mano o a máquina del personal de salud.
- ✚ Incrementar y promover la cultura del reporte de las RAM en el hospital, y colaborar con el Sistema Nacional de Salud, proporcionando elementos para la toma de decisiones a ese nivel, y entregar un sistema normalizado que se haga extensivo a otras unidades médicas.
- ✚ Explotar la información para fines de investigación que sean difundidas en revistas científicas nacionales e internacionales.
- ✚ Para fines de educación porque permite promover en los estudiantes de medicina y enfermería, en los de farmacia y en la formación de especialistas, una mayor cultura del reporte.

Finalmente, por todo lo mencionado en las ventajas del PROFAVI para el HIMFG, se informa sobre esta metodología, la que podría ser de interés para directivos de otras unidades médicas.

Motivos de notificación de las RAM

La NOM sobre la instalación y operación de la Farmacovigilancia, señala que la notificación es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos; sin embargo, debe destacarse que la notificación espontánea de las RAM para los profesionales de la salud es de carácter voluntario, como sucede en la gran mayoría de los países. Las personas encargadas de las acciones de Farmacovigilancia de los niños hospitalizados son los médicos, enfermeras, farmacéuticos y los técnicos, quienes deben estar en la búsqueda permanente e intencionada de las RAM, y reportarlas aunque no tengan una relación evidente de causa-efecto, y no importando que se hubieran presentado al inicio, durante o al término de la administración de un medicamento, sustancia, producto biológico o vacuna.

Reportes internacionales de las RAM

En Uppsala Suecia, se encuentra concentrada en una gran base de datos la información de 82 países que hasta el momento integran el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos (CIMM) de la OMS ubicado en esa ciudad.

La base de datos del CIMM actualizada hasta el año 2006 fue proporcionada por Sten Olsson a la profesora J. Leticia Rodríguez Betancourt, responsable del Centro de Información de Medicamentos Institucional de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, y quien facilitó a los autores Luis Jasso-Gutiérrez, Estela Carolina Castellanos-Solís, José Ignacio Santos-Preciado; *Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos* del HIMFG la base de datos del CIMM de la OMS en Uppsala, Suecia, con la finalidad de reorganizar los datos originales, de tal forma que fueran útiles para esta revisión.

De acuerdo a los datos que arroja la base de datos donde rebasaba hasta diciembre del año 2006 los tres millones de reportes, de las que sólo 12.69% del total de las RAM correspondieron a la edad pediátrica.

Esta proporción por edades tiene un sesgo, toda vez que sólo muestra el número acumulado de RAM de los 82 países, y no toma en cuenta el año en que cada país se incorporó al CIMM, como es el caso de EUA, que lo hizo en 1968, y México en 1997. Asimismo, no incluye una tasa que debería estar conformada en el denominador por el número de habitantes por 10 000 ó por 1 000 000, por año, lo que permitiría demostrar, en función del número de medicamentos tomados por grupos de edad, que las RAM tienen una frecuencia similar entre ellos.

Desafortunadamente, en la base de datos que se obtuvo del CIMM no estaban consignados los reportes de las RAM por años y por número de habitantes, por lo que no fue posible efectuar los cálculos. Asimismo el país líder por número total de reportes acumulados por grupos etáreos, fue EUA; Nuevamente, cuando se utiliza una tasa por número de reportes por millón de habitantes por año y por país, se demuestra que en vez de ser EUA el primer lugar, éste lo encabeza Nueva Zelanda, mientras que EUA ocupa el tercero.

El número de reportes de EUA es infinitamente superior por cada grupo de edad con el de México, porque el número de reportes de las RAM se iniciaron en México en el año 1997. Sin embargo, debe destacarse que otros países latinoamericanos, que incluso empezaron a enviar sus reportes al CIMM en años cercanos al de México, y cuya población es mucho menor, como es el caso de Cuba, su número de reportes es mayor. Toda vez que la información sobre el número de reportes por países y edades en el mundo no es una información de fácil acceso, en las tablas 13, 14, 15 y 16 se describen con detalle.

De esas tablas se destaca que en términos generales, para los diferentes grupos de edad pediátrica, el comportamiento de los países, en cuanto a su número de reportes de RAM, es más o menos consistente, y que los países con mayor número acumulado de reportes son, además de EUA, varios europeos, así como asiáticos y los del pacífico sur, y que en los latinoamericanos que participan con el CIMM, el número comparativamente es mucho menor.

Sólo a manera de ejemplo, de uno de los extremos de la vida, se muestra en la tabla 13 la distribución del número de notificaciones de RAM de los 82 países, en los que se puede apreciar que los países desarrollados encabezan la lista, lo que contrasta con el número de reportes de los latinoamericanos y africanos, a pesar del compromiso internacional que han adquirido.

Lo anterior muy probablemente esté relacionado con una deficiente búsqueda de las RAM a esta edad.

RAM en niños

Además de los reportes de las RAM del CIMM de la OMS por edades pediátricas, debe mencionarse que para entender cabalmente su importancia en esta edad, se requiere dar un panorama amplio sobre las mismas.

Por la razón anterior, y toda vez que existen escasos trabajos de Farmacovigilancia publicados en niños, que no sean aquellos que se evalúan con un tipo de medicamento en particular, se describe a continuación, de cada artículo relevante, el enunciado de cifras y porcentajes, con el objetivo de ofrecerlas al lector para que le sirvan de referencias puntuales sobre las importantes repercusiones de las RAM en los niños durante la hospitalización o en la consulta ambulatoria y su impacto en la morbilidad, la mortalidad y las secuelas, sólo por mencionar algunas.

En un lapso de seis años, de 65 864 ingresos hospitalarios en el *Children's Hospital de Columbus, Ohio*, hubo 565 RAM (0.85 por cada 100 ingresos).

Los reportes voluntarios por el personal de salud fueron por el farmacéutico clínico en 69.1%, mientras que los médicos sólo lo hicieron en 5.3% de los casos, y los restantes porcentajes se distribuyeron entre las enfermeras, estudiantes de farmacia, residentes de pediatría, y otros, que se identificaron al revisar las historias clínicas.

El tratamiento para aliviar los signos o síntomas de las RAM se hizo necesario en 72% de los que presentaron las reacciones, con medicamentos que en 55.7% de los casos se

administraron por vía intravenosa, y el restante por otras vías; 72.9% de los niños requirieron de al menos dos medicamentos para tratar las consecuencias de la reacción. Las RAM fueron inesperadas en 65.0%; 18.2% por sobredosis, 15.6% por un efecto exagerado, mientras que por una interacción medicamentosa sucedió en 1.9%; 20.7% de las RAM se consideraron que eran prevenibles, y el restante como no prevenibles.

Las consecuencias para los menores de seis meses fue que 4.3% requirieron de incremento en la monitorización del niño sin daño para él, 8.7% necesitó intervención terapéutica o tuvo daño temporal, y 6.1% requirió de hospitalización inicial o prolongada, sin presentarse ningún caso con daño permanente; 19.0% desarrolló un cuadro de tal gravedad, que denominaron de “casi muerte”, sin referirse un solo deceso.

Recientemente, se estimó a nivel nacional en EUA, que entre los años 2004 y 2005, 158 520 menores de 18 años de edad asistieron a un servicio de urgencias como consecuencia de un EAM.

La sobredosis no intencionada dio cuenta de 44.9%, las reacciones alérgicas 35% y las RAM 12.6%. Los antimicrobianos, analgésicos y los utilizados para problemas de las vías respiratorias, fueron la causa de las RAM en 25.2, 13.7 y 10.6%, respectivamente, y alrededor de uno por cada 10 requirieron de hospitalización o de mayor días de estancia.

En un período de 15 años en Suiza, se identificaron 5 771 reportes de RAM en niños menores de 16 años de edad de una población pediátrica cercana a 1.7 millones. Tuvieron un promedio de reportes por año de 385.

Las reacciones más frecuentes fueron, en el sitio de la aplicación en 24%, fiebre en 12% y exantema en 6.7%.

El grupo con mayor número de reportes fue el de vacunas con 63.8%, seguido con 10.1% por los antibióticos de uso sistémico; 13% de los niños sufrió una RAM grave, y 0.14% de los fallecimientos estuvieron relacionados con los medicamentos. El 9% no se había recuperado al momento del reporte y 1% se recuperaron con secuelas.

PAÍS	RAM	PAÍS	RAM
EUA	5 536	Uruguay	3
Francia	1841	Argentina	2
Alemania	757	Brunei	2
Inglaterra	733	Macedonia	2
Nueva Zelanda	488	México	2
Canadá	446	Tanzania	2
Australia	349	Túnez	2
Suecia	236	Zimbabwe	2
Tailandia	101	Grecia	1
Irlanda	81	Islandia	1
España	80	Nigeria	1
República Checa	76	Omán	1
Rumania	73	Venezuela	1
Suiza	53	Vietnam	1
Holanda	49	Armenia	0
Sudáfrica	48	Belarus	0
Japón	41	China	0
Malasia	30	Ucrania	0
Colombia	28	Costa Rica	0
Dinamarca	27	Cyprus	0
Austria	25	Egipto	0
Serbia Monte	22	Estonia	0
Brasil	21	Fiji	0
Italia	20	Ghana	0
Eslovaquia	17	Guatemala	0
Israel	15	India	0
Noruega	15	Jordania	0
Marruecos	14	Corea	0
Portugal	14	Kyrgyzstán	0
Irán	13	Latvia	0
Chile	11	Lituania	0
Croacia	8	Malta	0
Perú	8	Moldavia	0
Filipinas	8	Mozambique	0
Finlandia	7	Nepal	0
Hungría	5	Rusia	0
Singapur	5	Sri Lanka	0
Bélgica	4	Surinam	0
Cuba	4	Uzbekistán	0
Indonesia	4		
Bulgaria	3		
Polonia	3		Total
Turquía	3		11345

Tabla 13 *Número de reportes de RAM en neonatos (0-30 días), por país. Diciembre 2006* [63]

PAÍS	RAM	PAÍS	RAM
EUA	65 224	Argentina	102
Canadá	46 360	Omán	99
Inglaterra	20 726	Portugal	97
Australia	8 876	Latvia	72
Nueva Zelanda	7 652	Turquía	71
Suecia	6 318	Grecia	63
Francia	5 729	Hungría	57
Tailandia	5 409	Polonia	54
Alemania	3 574	China	53
España	3 484	Uruguay	46
Italia	2 269	Costa Rica	35
Cuba	1 507	Armenia	32
Dinamarca	1 412	Venezuela	31
Irlanda	1 315	Macedonia	25
República Checa	1 027	Sri Lanka	24
Holanda	1 007	Moldavia	21
Japón	841	Tanzania	19
Austria	803	Estonia	18
Croacia	637	Surinam	0
Finlandia	605	Zimbabwe	17
Chile	513	Ucrania	16
Malasia	504	Guatemala	12
Bélgica	466	India	10
Eslovaquia	460	Lituania	9
Serbia Monte	459	Kyrgyzstán	8
		Mozambique	7
Rumania	430	Ghana	6
Bulgaria	402	Belarus	5
Suiza	394	Islandia	4
Noruega	360	Corea	4
Israel	357	Nigeria	4
Brasil	249	Egipto	3
Singapur	231	Fiji	3
Sudáfrica	207	Brunei	2
Indonesia	203	Rusia	2
Irán	193	Chipre	1
Marruecos	172	Jordania	1
Colombia	160	Malta	0
Filipinas	135	Nepal	0
Túnez	134	Uzbekistán	0
Vietnam	123		
México	113		Total 192 179
Perú	106		

Tabla 14 *Número de reportes de RAM en niños de 2 meses a 4 años por país. Diciembre 2006* [63]

PAÍS	RAM	PAÍS	RAM
EUA	36 902	China	69
Canadá	13 528	Perú	69
Inglaterra	13 146	México	67
Francia	5 281	Polonia	55
Suecia	5 096	Grecia	52
Australia	4 686	Turquía	43
Tailandia	3 819	Uruguay	43
Alemania	3 354	Costa Rica	40
España	2 525	India	29
Nueva Zelanda	2 402	Hungría	24
Irlanda	1 643	Sri Lanka	23
Italia	1 418	Venezuela	17
Noruega	1 117	Brunei	16
Dinamarca	1 005	Latvia	15
Japón	866	Tanzania	13
República Checa	588	Macedonia	12
Finlandia	517	Zimbabwe	8
Cuba	494	Surinam	0
Malasia	455	Corea	6
Noruega	449	Ghana	5
Serbia Monte	439	Nigeria	5
Suiza	390	Ucrania	5
Bulgaria	371	Armenia	4
Bélgica	350	Estonia	4
Eslovaquia	338	Islandia	4
Croacia	309	Fiji	3
Austria	304	Kyrgyzstán	3
Chile	298	Moldavia	3
Rumania	239	Egipto	2
Irán	226	Nepal	2
Colombia	207	Belarus	1
Indonesia	202	Chipre	1
Israel	200	Lituania	1
Sudáfrica	182	Mozambique	1
Singapur	178	Rusia	1
Brasil	175	Guatemala	0
Marruecos	159	Jordania	0
Túnez	158	Malta	0
Portugal	138	Uzbekistán	0
Vietnam	108		
Argentina	104		
Omán	90		Total
Filipinas	83		105 179

Tabla 15 *Número de reportes de RAM en niños de 5 a 11 años por país. Diciembre 2006* [63]

PAÍS	RAM	PAÍS	RAM
EUA	32 332	Argentina	53
Inglaterra	13 223	Polonia	50
Canadá	6 234	Portugal	46
Francia	4 520	Grecia	37
Australia	4 074	Perú	36
Tailandia	3 130	Turquía	33
Alemania	2 778	Venezuela	25
Suecia	2 454	Costa Rica	22
España	2 271	Uruguay	21
Nueva Zelanda	1 517	India	18
Irlanda	1 237	Ucrania	16
Holanda	864	Hungría	14
Dinamarca	856	Ghana	13
Italia	776	Macedonia	13
Japón	555	Latvia	10
República Checa	465	Tanzania	9
Noruega	433	Sri Lanka	7
Croacia	400	Surinam	0
Suiza	381	Estonia	5
Finlandia	366	Nigeria	5
Bélgica	323	Zimbabwe	5
Cuba	318	Corea	4
Malasia	306	Lituania	3
Austria	264	Moldavia	3
Bulgaria	264	Armenia	2
Eslovaquia	264	Rusia	2
Serbia Monte	239	Brunei	1
Chile	231	Chipre	1
Singapur	186	Jordania	1
Israel	179	Kyrgyzstán	1
Rumania	167	Mozambique	1
Indonesia	153	Belarus	0
Irán	126	Egipto	0
Sudáfrica	104	Fiji	0
Túnez	101	Guatemala	0
Marruecos	98	Iceland	0
Brasil	91	Malta	0
Colombia	84	Nepal	0
Vietnam	74	Uzbekistán	0
China	66		
Omán	65		
Filipinas	57		Total
México	56		83 139

Tabla 16 *Número de reportes de RAM en adolescentes de 12 a 16 años por país. Diciembre 2006* [63]

La incidencia total de 1 087 RAM, que se presentaron en un período de 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel en California, fue de 1.6%. La intensidad en 89% de los casos fue etiquetada como leve a moderada, mismas que se ubicaron en las salas de pediatría general y en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); las moderadas se asociaron con el uso de penicilinas, cefalosporinas y vancomicina. Las RAM etiquetadas como graves o letales representaron 11%, mismas que en la mayoría de los casos fueron la causa del ingreso al hospital u ocurrieron durante la cirugía, y con ciertos medicamentos como anticonvulsivantes y antineoplásicos. Aunque la notificación de los médicos ocurrió en 93% de las RAM, sólo en 29% se documentó en el expediente clínico.

En países como Alemania o Suecia, la frecuencia de las RAM en niños oscila de 15 a 17%. De éstas, se ha identificado que de 1 a 5% se originan por la administración de medicamentos que no han sido autorizados para niños en la licencia sanitaria y que dentro de los autorizados, al menos 25% de las prescripciones suceden a edades menores a las señaladas en la licencia, con mayor predominio en los neonatos. Durante un período de cinco meses en un hospital pediátrico de Brasil, en el año 2001, se identificaron 420 eventos de RAM, lo que representó una incidencia acumulada de 12.5%, la piel fue el órgano más afectado en 49% de los casos, y los antibióticos dieron cuenta de 53.2% de las reacciones; 97% fueron leves a moderadas y la causalidad fue probable en 57.5%.³³ Durante un período de observación de sólo una semana, encontraron en un hospital regional pediátrico de Francia que cuatro de 260 niños ingresaron como consecuencia de una RAM, y que seis más la desarrollaron durante la hospitalización.

Con base en los hallazgos de la presencia de EAM en 63 servicios de urgencias de EUA de niños menores de 12 años de edad entre los años 2004 y 2006, a los que se les prescribieron medicamentos para la tos y el catarro común, se estimó que se tratarían un total anual de 7 091 niños por EAM relacionados con sustancias para estos casos, lo que representa 5.7% del total de las visitas a urgencias en relación con el resto de los medicamentos. El mayor porcentaje de las visitas a urgencias fue de niños entre los dos y cinco años de edad (64%). La ingestión no supervisada de los medicamentos dio cuenta de 66% de las visitas, mientras que la de otros medicamentos diferentes a los de tos y catarro común fue de 47%. En 1 689 niños que asistieron a consultorios ambulatorios en Boston, que tuvieron un total de 2 155 prescripciones, 243 desarrollaron RAM, lo que

representó 14%, de las que 23% era prevenible y el restante no prevenible, identificándose mayor frecuencia de reacciones en los niños cuyos padres tenían un deficiente dominio del idioma inglés o que eran de menor nivel socioeconómico.

Por primera vez en México se publica un artículo relacionado con los errores médicos durante el proceso de prescripción, en el que se encontró en una primera fase al revisar los expedientes, que 53% tuvieron uno o más errores y que después de una estrategia de difusión de medidas correctivas disminuyó a 17.6%.

Es importante aclarar que el concepto de errores médicos, incluye no sólo el proceso de la prescripción, sino también el de dispensación, administración, monitoreo del paciente y el proceso administrativo de los medicamentos, cada uno de los cuales tienen diferentes causas de error, como son fallas en la escritura de las unidades de medida, equivocaciones en el punto decimal, en la vía de administración, en el tiempo de infusión, en la interpretación del personal encargado de la dosis o de la preparación, en la vía de administración, en la dilución de algunos medicamentos, en el etiquetado, en la interacción medicamentosa, o en la monitorización de ciertos exámenes de laboratorio cuando se administran algunos medicamentos. Referente a los errores médicos, cabe destacar el trabajo de Miller y col., quienes después de realizar una revisión exhaustiva de la literatura médica sobre el tema, encontraron 358 artículos de los que únicamente 31 reunieron el criterio de inclusión. Sin embargo, a pesar de la selección de los 31, no fue posible efectuar una revisión sistematizada de todos ellos debido a que la mayoría se enfocaron sólo al proceso de prescripción, y fueron escasos los que incluyeron otros aspectos relacionados con los errores.

Los resultados más relevantes fueron que la frecuencia global de los errores médicos osciló de 5 a 27%.

Sin embargo, en virtud de que no todos los 31 estudios seleccionados cumplieron con haber evaluado los otros aspectos de los errores, sólo de manera aislada pudieron mencionar en aquellos artículos que lo tenían, que los errores por prescripción sucedieron de 4 a 30%, los de dispensación de 5 a 58%, los de administración de 42 a 50%, y los de registros de la administración de los medicamentos de 1 hasta 20%.

RAM en neonatos

Si la información que existe en niños respecto a las RAM, no relacionadas con un medicamento en particular, son escasas, lo es aún más en los neonatos. Éstos se distinguen, entre otros aspectos, por la inmadurez de varios de sus aparatos y sistemas, lo que repercute en su fisiología, bioquímica e inmunología, situaciones que se acentúan más en los nacidos prematuros, todo lo cual influye en que la farmacodinamia, farmacocinética y sus mecanismos de metabolización de los medicamentos sean menos eficientes y por lo tanto los hace más vulnerables a los efectos de los medicamentos. A lo anterior se agrega que en las UCIN, lo común es que un gran número de neonatos reciban concomitantemente varios medicamentos, que por otra parte no están autorizados en niños o que, estando autorizados en éstos, no lo están para los neonatos. Durante un período de cuatro meses, en la UCIN de un hospital de *Glasgow*, se encontró un total de 105 errores médicos: cuatro fueron graves, 45 potencialmente graves y 50 leves. Los cuatro graves fueron debido al uso de 20 veces más la dosis correspondiente. La mayoría (75%) de los errores fueron por una pobre prescripción.

Al efectuar acciones específicas después del primer mes de evaluación, se disminuyó el número de errores de 24.1 por 1 000 días de actividad neonatal a 5.1 en los siguientes tres meses. En Italia se encontró, durante un período de dos meses, que de un total de 176 prescripciones de 61 diferentes medicamentos en la UCIN, 12% no estaban autorizadas en niños. De 88% de las autorizadas, 22.7% no tenían permiso para aplicarlas en los neonatos. En una revisión sistematizada de 11 trabajos publicados sobre errores médicos en las UCIN, se encontró que el mayor número de errores de medicamentos fue de 5.5 por cada 100 prescripciones en uno de los trabajos, y en los otros hubieron amplias variaciones que se explicaron por las distintas definiciones de error, o por el rigor que se hubiera aplicado para identificarlo. Los autores mencionan que en la mayoría de esos trabajos no se evaluó la repercusión que el error tuvo en los niños. En esa revisión se identificó que las estrategias más utilizadas para evaluar los errores fueron métodos computarizados para la elaboración de las órdenes médicas, revisión de las prescripciones, y presencia del farmacéutico en las visitas; sin embargo, destacan que existe poca información en los artículos revisados sobre el resultado de esas intervenciones.

En la UCIN de un hospital de Marsella, Francia, en un período de nueve meses se investigó la frecuencia de errores catalogados como iatrogénicos en 388 pacientes ingresados y estudiados durante 10 436 días/paciente. Se registraron 267 eventos iatrogénicos en 116 pacientes. La incidencia fue de 25.6 por 1 000 días paciente, de los que 92 (34%) fueron prevenibles y 78 (29%) graves; 1% de los eventos resultaron en defunciones. Las infecciones nosocomiales se catalogaron como eventos iatrogénicos en 79%, los respiratorios en 35% y los relacionados con los medicamentos sucedieron durante la administración de los mismos en 76%. Los factores de riesgo más importantes fueron: peso bajo al nacer y edad gestacional, tiempo de estancia hospitalaria, catéteres centrales y ventilación mecánica.

En otra experiencia, efectuada por la Universidad Nacional de Colombia, se encontró en un período de cuatro meses 20 neonatos con RAM, todas ellas relacionadas con antibióticos, las que fueron clasificadas como leves en 65%, moderadas en 35% y ninguna como grave. Basado en los estudios de laboratorio, la toxicidad renal se presentó en 38.1%, hematotoxicidad en 24.7%, anormalidades electrolíticas en 21.6% y hepatotoxicidad en 15.5%. Las RAM por tipo de antibióticos fueron atribuidas a gentamicina (20.6%), vancomicina (17.5%), amikacina (16.5%), ceftriaxona (15.5 %) y piperacilina con tazobactam (13.4%). Dentro del contexto de la administración de medicamentos en el neonato, y la necesidad que se tiene de efectuar estudios al respecto, cabe destacar el importante trabajo efectuado en 220 UCIN en 32 estados de la unión americana y en Puerto Rico, entre los años de 1997 a 2004.

El total de egresos analizados fue de 253 651, de los que se eliminaron 45 192 (18%) porque no se tuvo la certeza de los medicamentos que recibieron. De ellos, se encontró que en el grupo de prematuros con edad promedio de 32 semanas al nacer, y que habían recibido al menos un medicamento durante su estancia, el orden decreciente de frecuencia fue: cafeína, citrato, surfactante, vancomicina, furosemida, metoclopramida, dopamina, nistatina y aminofilina.

En contraste, ampicilina, gentamicina, cefotaxime, fenobarbital, morfina y vitamina K fueron los más utilizados en los neonatos de término. Después de ese primer análisis, evaluaron cuáles medicamentos fueron los que más se utilizaron en los neonatos con una mortalidad

mayor a 20%, y encontraron que en los prematuros predominaron: anfotericina B, anfotericina lisosomal y bumetamida; y en los de término: clonazepan, milrinona, óxido nítrico y fenitoína.

Lo que sin ser un fenómeno de causa-efecto, los autores plantean ante esos hallazgos la necesidad de investigar posibles asociaciones entre uno o varios medicamentos en particular y el fallecimiento. En las RAM relacionadas con la ingesta de medicamentos maternos durante la lactancia (sin incluir medicamentos de abuso) en 100 niños menores de dos meses, se identificó que 47% de ellas fueron catalogadas como probables, y 53% como posibles. De éstas, 63% fue en neonatos y el restante en menores de dos meses. Entre los años de 1997 a 2000, la FDA tuvo 500 000 reportes de RAM, de las cuales 7 111 fueron en niños menores de dos años. Lo que representó 243 muertes por año; de éstas, 41% correspondieron al primer mes de vida. La exposición al medicamento ocurrió durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. De 1 902 diferentes medicamentos, productos biológicos u otras sustancias que fueron administrados; sólo 17 medicamentos o productos biológicos se consideraron como sospechosos de ser los causantes en 54% de todas las RAM que fueron graves o fatales. La incidencia de RAM en el neonato fue de alrededor de 10%.

Dentro de los aspectos relevantes en los estudios de Farmacovigilancia es contar en las UCIN con el patrón de consumos de los medicamentos, con evaluaciones de la resistencia a los antimicrobianos, y obviamente del registro y búsqueda de las RAM, como se menciona en un estudio efectuado en un período de siete años, en el que se identificó incremento progresivo en la utilización de los grupos terapéuticos de enfermedades infecciosas, del SNC, endocrino, cardiovascular y gastrointestinal, destacando en ellos vancomicina y cefepime, con notoria disminución en el uso de la morfina. Por lo tanto las reacciones adversas más frecuentes se presentaron en los medicamentos no autorizados y en los fuera de la edad.

Finalmente, en reciente publicación durante un período de dos años en una UCIN de Chicago se encontró en 2 304 ingresos que de 61 medicamentos evaluados, 45% fueron usados en los fuera de edad, entre los que destacaron los analgésicos, vasopresores y hematológicos.

⌘ **Fármacos utilizados en pediatría** ^[64]

Los fármacos más comúnmente usados en la práctica clínica pediátrica son cisapride, salbutamol, enalapril, midazolam, no incluyen información para uso pediátrico. El uso de los mismos sin el adecuado conocimiento puede derivar en el aumento potencial de RAM inesperadas, tratamientos inefectivos e impedir el acceso a nuevos avances terapéuticos.

Las razones por las cuales un fármaco no cuenta con la autorización o información para el uso pediátrico son múltiples, frecuentemente se debe a que no ha sido testada en niños. Esto ocurre porque en el diseño de los ensayos clínicos, por razones éticas no se incluyen niños, mujeres embarazadas, ancianos ni tampoco individuos con patologías específicas. Por lo que muchas veces la información sobre la toxicidad en pacientes pediátricos, se conoce recién en la fase de comercialización del fármaco y no antes.

La FDA, ha planteado un modelo de análisis exhaustivo de los medicamentos para ser autorizados en pediatría para asegurar su eficacia, seguridad y calidad. Los niños tienen el mismo riesgo de sufrir las RAM que los adultos y algunas son exclusivas de la población pediátrica, por ej.: Síndrome gris (cloranfenicol), Síndrome de Reye (aspirina), artropatías (quinolonas), hipoplasia y mancha dentales (tetraciclinas), kernicterus (sulfonamidas en neonatos), serias reacciones de depresión respiratoria en neonatos (alcohol bencílico, conservador en inyectables), etc.

En un estudio realizado en Barcelona, los fármacos que produjeron con más frecuencia RAM en niños sobre un total de 47.000 consultas ambulatorias pediátricas, fueron los antibióticos (49.5%), drogas utilizadas en patologías respiratorias (19.9%), AINES (10.4%), vacunas (9.2%) y el total de RAM fue 451; McKenzie et al, reportaron que de las admisiones hospitalarias, el 2% correspondió a RAM en pacientes pediátricos, encontrándose un índice de severidad moderado en un 56%, severo o con riesgo de muerte 40% y que contribuyeron a la muerte el 5.5%.

En general, los medicamentos más frecuentemente citados con RAM en la bibliografía en pediatría, incluyen antineoplásicos, anticonvulsivantes, antibióticos, esteroides y teofilina.

A continuación se dan a conocer los medicamentos que se utilizan en diversas patologías pediátricas:

Medicamentos utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es el término por el cual se conoce una alteración de la conducta y el aprendizaje caracterizada por tres síntomas centrales como son la inatención, la hiperactividad y la impulsividad. Se estima que la prevalencia mundial de TDAH es entre 3 y 7%. Sin embargo, la falta de diagnóstico en niños en edad escolar, puede enmascarar cifras muy superiores. Si bien se describe una relación entre hombre y mujer de 4:1, si se profundiza en los estudios de niños en edad escolar y en la adolescencia, puede observarse la presencia del cuadro con frecuencia similar en ambos sexos. Lo que predomina en hombres es la hiperactividad, y en mujeres la inatención. Un trastorno bioquímico, de origen biológico, es el problema principal. Estas alteraciones afectan principalmente al transporte y la recaptación de dopamina entre las proyecciones de conexión entre los lóbulos frontales y los núcleos basales. [64]

Entre 18 y 35% de los niños y adolescentes afectados tienen una alteración psiquiátrica asociada al TDAH. Aunque el diagnóstico es clínico, se pueden utilizar escalas apropiadas para realizar el diagnóstico específico y apropiado. El TDAH está diagnosticándose y tratándose cada vez más en niños. Un medicamento recomendado, metilfenidato, se utiliza cada vez más para tratar este problema. Sus efectos secundarios aumentan linealmente con la dosis, e incluyen inhibición del apetito, insomnio, taquicardia, nerviosismo y cefalea; la erupción fija medicamentosa inducida por el metilfenidato es un efecto adverso poco frecuente; y una pequeña minoría de niños con TDAH en tratamiento con metilfenidato también tienen un grave riesgo de disminución del crecimiento. Además, los datos preliminares indican una bajada significativa de la presión arterial nocturna (PA) durante las horas de sueño y elevaciones mayores de la PA durante las horas en que se permanece despierto. Por tanto, los pediatras deben realizar un control riguroso sobre los efectos secundarios relacionados con la dosificación y determinar la dosis mínima efectiva. También deben controlar la frecuencia cardíaca, PA y el crecimiento en niños en tratamiento con metilfenidato.

Asimismo, se describió el uso de metilfenidato en una población de niños beneficiarios del sector público de salud de Montevideo (Uruguay). Se identificaron los niños de 6 a 14 años que retiraron metilfenidato de las farmacias del *Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR)*

y del Hospital Vilardebó (HV), entre septiembre y diciembre de 2006. En base al número de niños potenciales usuarios de ASSE de Montevideo y la frecuencia estimada de la enfermedad (5%) se determinó el tamaño muestral en 114 (IC95%; imprecisión 3%). Se realizó una encuesta telefónica a los padres y/o tutores del niño en la que se analizó: indicación; prescripción; reacciones adversas; beneficio terapéutico. La calidad de la prescripción se evaluó mediante las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría del año 2001.

Se realizaron 124 encuestas. La edad media de los niños fue 10 años; 77% varones. El 93,5% (n=116) cumplía con los criterios diagnósticos de TDAH del DSM IV. La dosis media utilizada fue 12.9 mg. El 64.5% de los niños recibía el medicamento una vez al día, 27.4% dos veces/día, 5.6% tres veces/día y uno cuatro veces/día. El 85.5% recibía el medicamento antes de ir a la escuela. El 84.6% de los padres notaron beneficio terapéutico; el 56% de éstos recibía otro psicofármaco. En el 59.7% se comunicó una o más posibles reacciones adversas. Las más frecuentes fueron cefalea (29%), disminución del apetito (25%), dolor abdominal (24.2%).

No se identificaron problemas relacionados con la indicación, a pesar de las limitaciones de la aplicación de encuestas para su evaluación. El rango de dosis utilizadas coincide con las recomendadas. Llama la atención que la mayoría de los pacientes alcancen beneficio terapéutico con dosis bajas en una toma diaria. Este hallazgo podría explicarse por la relación de la administración con el horario escolar o con el uso combinado con otros psicofármacos. Las posibles reacciones adversas detectadas vinculadas a la administración de metilfenidato fueron un problema frecuente. La educación de los prescriptores y los usuarios resulta imprescindible para lograr un uso y monitorización adecuados de metilfenidato. La frecuencia de las “posibles” reacciones adversas comunicadas fue elevada y en su mayoría, leves. Considerando que existe escasa información sobre la seguridad, principalmente a largo plazo, resulta indispensable desarrollar estrategias de Farmacovigilancia intensiva ya que estos niños constituyen un grupo de riesgo. La educación de los profesionales de la salud y de los usuarios representa una estrategia fundamental para promover el uso racional de metilfenidato.

La pemolina es otro medicamento utilizado para tratar el TDAH. Existen informes de hepatotoxicidad grave atribuible a su uso (anomalías en enzimas hepáticas, ictericia e

incluso muerte). Limitaciones en la vigilancia postcomercialización y notificación pública en Estados Unidos, en particular en los años 80, explican en gran parte los retrasos en iniciar una respuesta adecuada a la hepatotoxicidad por pemolina.

Medicamentos utilizados para tratar enuresis nocturna

La enuresis nocturna infantil es la emisión incontrolada de orina durante el sueño en niños a partir de 5 años, conocida comúnmente con el nombre de incontinencia infantil. Afecta al 20% de los pequeños y tiene mayor incidencia en los niños que en las niñas. Fundamentalmente, se dan dos tipos: la *enuresis primaria*, que se producen en niños a partir de 5 años que nunca han aprendido a controlar la micción; y la *enuresis secundaria*, que se da en niños que tras un período de control (superior a 6 meses), vuelven de nuevo a orinar por la noche. La enuresis nocturna primaria es uno de los problemas más frecuentes en pediatría. Para tratar la enuresis nocturna en niños se utiliza normalmente imipramina o desmopresina. Aunque muy rara vez, se ha notificado que la imipramina haya causado paro cardíaco súbito. Una serie de informes sobre casos han relacionado el uso de desmopresina con hipervolemia hiponatrémica asociada con coma, y convulsiones atribuibles al exceso de agua ingerida antes de tomar el medicamento.

Corticoesteroides para el tratamiento del asma

Los corticoesteroides inhalados son ahora el tratamiento de primera línea para el asma persistente infantil. Sus beneficios son claramente mayores a los efectos adversos potenciales y a los riesgos asociados con el asma mal controlado. Los diagnósticos de asma están aumentando a nivel mundial y se está tratando a los niños con corticoesteroides inhalados para mantenerles libres de síntomas.

Aunque se ha observado una inhibición del crecimiento durante los primeros años de tratamiento siguiendo la administración de la dosis recomendada con corticoesteroides inhalados, los estudios a largo plazo indican un efecto insignificante, si es que existe, en la edad adulta.

El uso de corticoesteroides inhalados en niños no está asociado con un aumento de la incidencia de catarata subcapsular posterior, tendencia a la aparición de hematomas, cambio de voz o cualquier efecto adverso en la densidad de masa ósea.

Sin embargo, cuando se efectúa un seguimiento por un periodo de cuatro años a niños con edades comprendidas entre 1 y 15 años, el uso de dosis elevadas de corticoesteroides inhalados (más de 400 mcg/día) ha sido asociado con una reducción significativa en el ritmo de crecimiento. Por lo tanto, la dosis de corticoesteroides inhalados debe reducirse a la dosis mínima eficaz y debe controlarse la velocidad de crecimiento. Los pediatras deben también asegurarse de que el niño utiliza de modo adecuado los inhaladores con medidor de dosis.

Una técnica incorrecta puede conducir a un aumento de inhalación del medicamento y de la disponibilidad sistémica del medicamento, sin lograr el propósito de la terapia inhaladora. En niños asmáticos con problemas alérgicos concomitantes (rinitis alérgica, dermatitis atópica) que requieren múltiples formas de corticoesteroides tópicos, el riesgo de dosis altas se agrava. El uso de corticoesteroides inhalados donde la tuberculosis está desenfrenada puede presentar otro riesgo. Un informe de India ha documentado que ocho (1,4%) de 548 pacientes con asma, incluyendo adultos, desarrollaron tuberculosis activa después del uso de corticoesteroides inhalados.

Medicamentos antipiréticos y antiinflamatorios

La nimesulida, un inhibidor selectivo de la enzima ciclo-oxigenasa-2, se ha popularizado como un medicamento antipirético y antiinflamatorio habitual en algunos países como India, Italia y Turquía. India ha informado sobre su uso habitual tras una cirugía ambulatoria debido a su eficacia en el alivio del dolor. ^[64]

Ensayos clínicos aleatorios controlados efectuados en Turquía y en la India han documentado que su actividad antipirética en niños es mejor que la del paracetamol e ibuprofeno.

La mejora en este caso significa que la actividad antipirética es mayor y más rápida. Sin embargo, como para cualquier medicamento, lo importante no es solo su eficacia, sino también su seguridad. Estos pequeños estudios, con solo alrededor de 100 niños cada uno, no pueden detectar los efectos adversos poco frecuentes. Solo la vigilancia postcomercialización y la notificación espontánea pueden detectar estos efectos. La nimesulida también ha sido muy utilizada en niños en Italia, aunque no existen evidencias sólidas en las que basar su uso racional.

En Italia, un análisis realizado en su base de datos de notificación espontánea de sucesos adversos, ha advertido de que el uso de nimesulida en pacientes de riesgo puede estar asociado con problemas hepáticos y renales.

Pediatras en la India también han notificado la ocurrencia de hematuria macroscópica, edema periorbital e hipotermia asociada al uso de nimesulida. En respuesta a la preocupación acerca de la hepatotoxicidad, una compañía farmacéutica que fabrica el medicamento en la India ha analizado 4.097 informes de casos recopilados de 430 pediatras que habían prescrito nimesulida. Estos análisis revelaron que ningún niño había desarrollado hepatotoxicidad después del uso de nimesulida. Sin embargo, se piensa que la nimesulida se asocia con hepatotoxicidad y, aunque poco frecuente (0.1 por 100.000 pacientes tratados), puede ser grave e imprevisible, manifestándose con un aumento de las aminotransferasas séricas, necrosis hepatocelular y colestasis intrahepática; sin embargo, este tipo e incidencia de reacción hepática grave es comparable con la notificada respecto de otros medicamentos (AINES). Un meta-análisis reciente ha concluido que:

La nimesulida oral es tan segura o peligrosa como otros analgésicos/antipiréticos de uso a corto plazo (menor o igual a 10 días) en niños. Es mejor evitar este medicamento en niños que tengan o se sospeche que tengan una enfermedad hepática. Actuar con cautela cuando se prescribe nimesulida de forma concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos. Existe información limitada para obtener conclusiones concretas sobre su seguridad en bebés menores de seis meses. La cuestión de la hipersensibilidad a los AINEs en la infancia no ha sido todavía determinada debido a la falta de suficiente información. Existen informes recientes de RAM significativas al ibuprofeno en niños debido fundamentalmente a su disponibilidad, al ser un preparado que no necesita receta. Las reacciones predominantes fueron erupción (urticaria aguda, exantema fijo medicamentoso), efectos secundarios gastrointestinales y respiratorios, e incluso hematemesis.

Es importante mencionar que al CNFV han llegado comunicados internacionales de diferentes países en los que se informa sobre la restricción de uso, y en muchos casos la restricción de la comercialización de la nimesulida, debido a que como ya se mencionó produce serios efectos de hepatotoxicidad. Tal es el caso de los países como Nueva Zelanda, España, Finlandia, Sudáfrica, Suecia, Estados Unidos y Australia entre otros.

A pesar de que el CNFV no se han registrado hasta el momento reacciones adversas hepáticas se considera poner a consideración el uso de este medicamento como antipirético, sobre todo en pacientes pediátricos fundamentado en la alta frecuencia de reacciones adversas de alteración hepática en el mundo (reportando hasta el año 2003, base de datos Centro Colaborador Upssala: cirrosis hepática 1.534, falla hepática 4.766, función hepática anormal 39.996, necrosis hepática 1.864, hepatitis 23.250, colestasis hepática 11.228, daño hepatocelular 6.072 e ictericia 18.283), que demuestran que es importante tomar en consideración la relación riesgo/beneficio del uso de este medicamento como antipirético.

Por lo anterior, el CNFV solicitó a las autoridades competentes, se lleven a cabo los procedimientos correspondientes para que se incluya en la información para prescribir su restricción de uso como antipiréticos en pacientes pediátricos, siendo que hay terapias alternativas más seguras, además de la modificación de las indicaciones terapéuticas que fueron aprobadas en el país.

Cisaprida para el reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un problema muy común y, en general, se trata de un trastorno autolimitado en los bebés. La cisaprida, un agente procinético, se prescribe habitualmente para el alivio sintomático del RGE en bebés y para reducir la intolerancia alimentaria en prematuros recién nacidos. Sucesos adversos cardiacos (arritmias ventriculares graves, intervalo QTc prolongado, síncope y muerte súbita) han sido notificados en pacientes adultos tratados con cisaprida, en particular con la ingestión concomitante de medicamentos antifúngicos (fuconazol, miconazol) y macrólidos (claritromicina). Un estudio de Estados Unidos ha informado que 15 (30%) de 50 bebés tratados con cisaprida desarrollaron intervalos QTc prolongados a los tres días de comenzar a tomar el medicamento, y en la mayoría el intervalo QTc se normalizó a los 14 días de tratamiento con cisaprida. Este estudio sugería que documentar una prolongación del intervalo QTc, tres días después de comenzar la administración de cisaprida, podría identificar bebés en riesgo de sucesos adversos cardiacos. Este hallazgo exigiría suprimir la cisaprida y así ayudar a reducir la morbilidad cardiaca en bebés hospitalizados tratados con cisaprida. Sin embargo, una Revisión Cochrane ha indicado recientemente que no existen evidencias claras de que la cisaprida reduzca síntomas de RGE. Estudios

realizados en Australia e India tampoco han encontrado ningún beneficio de la cisaprida en la reducción de la intolerancia alimentaria en prematuros recién nacidos.

Medicamentos antiepilépticos

Un estudio reciente en Reino Unido sobre sospechas de RAM mortales ha informado de que los anticonvulsivantes estaban relacionados con el mayor número de notificaciones de víctimas mortales y hepatotoxicidad en particular. El medicamento concreto mencionado con más frecuencia era valproato de sodio. El síndrome de hipersensibilidad a medicamentos antiepilépticos (SHA) es una reacción idiosincrásica poco frecuente que se sabe que ocurre como respuesta a los antiepilépticos aromáticos de primera línea (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) en los tres primeros meses de inicio de la terapia.

Su incidencia en niños no es conocida, pero se cree que está extremadamente infradiagnosticado. Una triada clásica de fiebre, erupción cutánea e implicación de órganos internos, en particular una disfunción hepática, debería servir como diagnóstico presuntivo de SHA, y el antiepiléptico causante deberá ser suspendido inmediatamente. El SHA puede confundirse con facilidad con una variedad de problemas infecciosos y puede ser mortal si no se reconoce rápidamente. Desde que existe un alto índice de sensibilidad cruzada (40% al 80%) entre los antiepilépticos aromáticos, los niños deben recibir en lo sucesivo benzodiazepinas, ácido valproico o topiramato para el futuro control de las convulsiones. Recientemente se ha notificado un caso de SHA en un bebé prematuro recién nacido que desarrolló fiebre, reacciones cutáneas y edema en respuesta a la fenitoína.

También se ha notificado SHA en un niño tratado con lamotrigina, un antiepiléptico no aromático. Además, se ha documentado una reactividad cruzada entre antiepilépticos aromáticos y lamotrigina, realizando un ensayo de toxicidad in vitro con linfocitos en una niña de 11 años que desarrolló SHA después de la administración de fenobarbital.

Los nuevos antiepilépticos (lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato) están siendo comercializados para uso pediátrico. Existe una falta de estudios sistemáticos farmacoepidemiológicos a nivel mundial sobre investigación de RAM en los nuevos antiepilépticos, haciendo difícil evaluar su incidencia con exactitud.

Al igual que con los antiguos antiepilépticos, la mayor parte de RAM en los antiepilépticos nuevos están relacionadas con el SNC.

Las RAM identificadas incluyen reacciones de hipersensibilidad que comprenden desde erupciones morbiliformes simples hasta fallo multiorgánico; RAM psiquiátricas y deterioro del control de las convulsiones en respuesta a la lamotrigina; hiponatremia y erupción cutánea en respuesta a la oxcarbazepina; y déficits cognitivos, dificultades cognitivas, cálculos renales y pérdida de peso en respuesta al topiramato. Se ha comunicado que la vigabatrina, que es eficaz en el control de las convulsiones en niños con esclerosis tuberosa, causa afasia, encefalopatía, disfunciones motoras y aparición tardía de una reducción concéntrica del campo visual.

Enfermedad del suero inducida por reacción al cefaclor

El cefaclor, una cefalosporina de segunda generación, es usado comúnmente para tratar infecciones respiratorias y cutáneas en niños. Recientemente ha sido identificada una RAM única, enfermedad del suero inducida por reacción al cefaclor (RSIC), en la que el niño desarrolla urticaria, artralgia y edema facial cuando recibe un segundo o tercer ciclo de cefaclor. Esto ocurre en el 0.055% de niños y es probable que la propensión a su desarrollo sea heredada genéticamente (maternalmente). Un informe de la India describió un niño de cuatro años que desarrolló RSIC. Este niño había recibido múltiples ciclos de cefaclor (automedicación administrada por sus padres). Después de mejorar su situación clínica con antihistamínicos y esteroides, los padres fueron advertidos para garantizar que el niño no fuera tratado nunca más con cefaclor.

Síndrome de sensibilidad múltiple a los antibióticos (SSMA)

El síndrome de sensibilidad múltiple a los antibióticos (SSMA) es una RAM poco frecuente pero bien definida, que se manifiesta como una urticaria o prurito, erupción cutánea, reacción medicamentosa tipo enfermedad del suero, angioedema o anafilaxia, y eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson en respuesta a antibióticos de múltiples clases (penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas, macrólidos).

Aunque su incidencia en niños es desconocida, se cree que ocurre después del uso repetido de estos antibióticos.

Benzodiazepinas

El midazolam, una benzodiazepina, es usado como un sedativo en neonatos y niños con ventilación mecánica. El aclaramiento plasmático del midazolam es deficitario en bebés y niños menores de tres años, quienes por tanto tienen incrementada la susceptibilidad a su toxicidad. También debe administrarse con precaución en bebés con muy bajo peso al nacer porque puede causar hipotensión y sucesos adversos neurológicos como hemorragia intraventricular grados III-IV.

En una unidad de cuidados intensivos neonatal en Nueva Delhi, se notificó hipotensión moderada en seis (19%) de 32 bebés con muy bajo peso al nacer que recibieron sedación con midazolam durante la ventilación mecánica, pero no hubo ningún incremento de sucesos adversos neurológicos. También se ha notificado que el midazolam causa efectos adversos (tiempo retardado para estar totalmente alerta/comportamiento anormal) cuando es retirado el medicamento a niños gravemente enfermos.

Se ha notificado que cerca del 3.4% de niños programados para cirugía electiva desarrollan reacciones paradójicas después de la premedicación con midazolam intravenoso. Estas reacciones pueden ocurrir en espacios de tiempo variables después de la administración e incluyen agitación, comportamiento violento, agresión física, actos autolesivos y necesidad de contención. Se ha notificado que la ketamina es un medicamento eficaz para el tratamiento de estas reacciones paradójicas. Los mecanismos exactos de estas reacciones y cómo son resueltos por la ketamina no están claros.

El midazolam intranasal se utiliza cada vez más como un sedante y ansiolítico antes de procedimientos dolorosos en niños.

Recientemente se ha notificado una reacción alérgica aguda en un niño sano de 5 años, después de recibir midazolam por pulverización intranasal para sedación en una clínica dental.

Poco después de la administración de midazolam, el niño desarrolló urticaria en sus tobillos, progresando rápidamente a las extremidades inferiores, estómago, espalda, brazos, cuello y cara. La piel periorbital también se volvió edematosa. La reacción requirió tratamiento con difenilhidramina en la sala de urgencias.

Medicamentos para infecciones oportunistas y antirretrovirales en pacientes con VIH/SIDA

El timetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) esta siendo normalmente prescrito para el tratamiento a niños infectados con VIH y neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Se sabe que se producen tanto sucesos adversos que limitan el tratamiento como amenazantes para la vida debido a una posible hipersensibilidad retardada después de 7-21 días del inicio de TMP-SMZ.

Estos incluyen la parada cardiorrespiratoria, convulsiones, necrólisis epidérmica tóxica, hipotensión, dificultad respiratoria, anomalías en la función hepática, uremia, neutropenia, anemia y trastornos gastrointestinales. [64]

Se ha informado que los efectos adversos asociados con medicamentos antirretrovirales ocurren en hasta un 30% de los niños infectados por VIH en tratamiento antirretroviral. En un estudio trece pacientes (30%) tuvieron efectos adversos asociados a los antirretrovirales. Siete pacientes (16%) sufrieron hepatotoxicidad, cinco pacientes (12%) tuvieron niveles altos de amilasa sérica sin síntomas de pancreatitis, cinco pacientes (12%) tuvieron anemia inducida por zidovudina (AZT), cuatro pacientes (9%) sufrieron erupciones inducidas por nevirapina (NNRTI), un paciente (2%) tuvo dolor abdominal inducido por didanosina (ddl), un paciente (2%) sufrió un angioedema inducido por estavudina (d4T) y un paciente (2%) desarrolló una esteatosis hepática. La hepatotoxicidad, especialmente en altas cargas virales, es el efecto adverso más comúnmente observado, seguido por un aumento de la amilasa sérica. La mayor parte de los efectos adversos son reversibles modificando la dosificación o suprimiendo el medicamento culpable.

Se ha informado que la combinación de lamivudina-zidovudina, para la prevención de la transmisión de VIH de madre a hijo, deriva en neutropenia y anemia en los bebés, que en ocasiones es suficientemente grave como para requerir una transfusión sanguínea o incluso la suspensión prematura del tratamiento.

Se ha informado también que ocurre granulocitopenia reversible en todos los bebés entre 1,5 y 3 meses que han recibido profilaxis antirretroviral a corto plazo con nevirapina, sola o combinada con zidovudina para prevenir la transmisión de madre a hijo.

Con la mejora del cuidado neonatal, ahora muchos recién nacidos prematuros sobreviven normalmente. Esto ha producido un incremento de la incidencia de la retinopatía del prematuro (RPP), que necesita una rápida intervención especializada para limitar la discapacidad visual. Recientemente se informó de que un recién nacido prematuro desarrolló una insuficiencia renal después de ser sometido a una prueba de midriasis aplicando varias veces gotas de fenilefrina. La concentración en sangre de fenilefrina fue suficientemente elevada para contraer los vasos renales, induciendo al final una insuficiencia renal. Las gotas nasales de imidazol son muy utilizadas como descongestionante nasal. Formulaciones especiales con una concentración reducida del fármaco están disponibles para niños, y la mayor parte de preparados pueden conseguirse sin receta. Se han notificado recientemente tres casos de neonatos que desarrollaron apnea y coma, necesitando dos de ellos ventilación asistida a corto plazo. Después de la exclusión de las causas infecciosas y metabólicas de estos episodios, permanecía al menos una relación temporal con el tratamiento con gotas nasales de oximetazolina y xilometazolina en los tres niños. Casos similares habían sido notificados con anterioridad. Se ha especulado que estos compuestos pueden cruzar con facilidad la barrera hematoencefálica en neonatos y causar efectos hipotensores y sedantes a través de su unión a un grupo específico de receptores localizados en la médula ventrolateral rostral, a los cuales también pertenece la clonidina.

Otra RAM recientemente notificada en neonatos consiste en que está documentado que el uso de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (paroxitina, fluoxetina, sertralina y citalopram) en mujeres embarazadas tratadas por depresión causa convulsiones neonatales y síndrome de abstinencia neonatal.

Sin embargo, en la bibliografía, las RAM más intensamente discutidas en neonatología siguen siendo aquellas que puedan estar causalmente relacionadas con inhibidores de síntesis de prostaglandinas o AINEs. Cuando fue introducido en los años 70 el tratamiento con indometacina para cierre del ductus en bebés prematuros con ductus arterioso persistente sintomático (DAP), el entusiasmo inicial respecto al “cierre farmacológico” del ductus arterioso pronto derivó en desilusión. Se pensó que muchos problemas graves de salud en bebés muy prematuros recién nacidos, como enterocolitis necrosante, retinopatía

del bebé prematuro, hemorragia intraventricular, e insuficiencia renal irreversible, estaban asociados al tratamiento con indometacina.

Hoy en día se sabe que el tratamiento con indometacina, como con todos los inhibidores potentes de la síntesis de prostaglandinas, pueden estar asociados con una mayor reducción del flujo sanguíneo al cerebro, intestino y riñones en enfermedades con un volumen circulatorio efectivo limitado. Sin embargo, estos problemas son evitables si los bebés tienen un balance de líquidos adecuado.

Además, el efecto vasoconstrictor transitorio de la indometacina en el sistema cerebrovascular puede tener incluso un efecto protector en el cerebro. La alternativa a la indometacina, el ibuprofeno, se pensó inicialmente que tenía menos efectos adversos que la indometacina.

Sin embargo, más tarde se descubrió que este tratamiento estaba asociado con un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar crónica, hipertensión pulmonar y kernicterus.

El ibuprofeno interfiere con la bilirrubina-albúmina y aumenta la bilirrubina libre en el plasma del recién nacido.

Además de estos temas de seguridad, el ibuprofeno ha mostrado inducir efectos cualitativos negativos sobre la función renal similares a aquellos inducidos por cualquier otro AINE.

Son necesarios más estudios comparativos bien controlados de equiparación con un particular énfasis en los aspectos de seguridad a corto y largo plazo, para dar respuesta a una de las cuestiones farmacoterapéuticas más urgentes en neonatología, en concreto, si el ibuprofeno es realmente superior a la indometacina. Hasta el momento la indometacina continúa siendo el medicamento de elección.

En una publicación en 2002 se informó que el tratamiento con dextromethorphan y diphenhydramine, no fue mejor que placebo en la tos nocturna infantil y calidad del sueño. La comparación entre los datos publicados y los que no lo fueron, establece que los inhibidores de la recaptación de serotonina, con excepción de la fluoxetina, no son recomendables en el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes.

La escasez de medicamentos pediátricos, propicia que los pediatras utilicen fármacos de adultos. En España, suponen que para la industria los medicamentos pediátricos no son rentables, por lo que han elaborado un reglamento que pretende facilitar las correspondientes investigaciones (*ver con más detalle en el apartado de marco legal en pediatría*).

Muchos de los medicamentos que se utilizan en menores de 18 años no se han estudiado ni autorizado para esta población, mientras que es conocida la insuficiencia de los incentivos para estimular el desarrollo, la investigación y por tanto la autorización de los medicamentos necesarios para la población pediátrica. ^[65]

Las reservas que suscita la realización de ensayos en niños deben sopesarse a la luz del problema ético de administrar medicamentos a una población en la cual no se han puesto a prueba de forma adecuada. En Europa se quiere garantizar que los medicamentos que se utilizan en los pacientes con menos de 18 años de edad están sujetos a una investigación ética, de alta calidad científica y que son autorizados adecuadamente. El Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 12 de diciembre de 2006, sobre los medicamentos de uso en pediatría, tiene como objetivo facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos de uso en la población pediátrica. Este objetivo debe alcanzarse sin someter a esta población a ensayos clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización del medicamento para otros grupos de edad.

Para ello esta norma crea la figura del plan de investigación pediátrica, que pretende conseguir que el desarrollo de medicamentos potencialmente destinados a la población pediátrica se convierta en parte del proceso de desarrollo de medicamentos, integrándose en los programas de desarrollo de medicamentos para adultos. Este plan debe presentarse en la fase inicial de desarrollo del medicamento, para que dé tiempo a realizar estudios en la población pediátrica, si procede, antes de presentar las solicitudes de autorización de comercialización correspondientes. Se fijan plazos para la presentación de los planes de investigación pediátrica, a fin de garantizar el establecimiento de un diálogo temprano entre el promotor y el comité pediátrico. Además, la presentación en la fase inicial de un plan de investigación pediátrica, o la presentación de una solicitud de

dispensación o de aplazamiento, si fuera necesario, evitará que se demore la autorización para otro tipo de población.

Para este Reglamento es además fundamental velar porque los mecanismos de Farmacovigilancia estén adaptados a las dificultades específicas que plantea la recogida de datos de seguridad en la población pediátrica, incluidos los datos sobre posibles efectos a largo plazo. También la eficacia en la población pediátrica puede requerir estudios ulteriores a la autorización. Por ello, al solicitar una autorización de comercialización que contenga los resultados de los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado, otra obligación debe ser que el solicitante indique cómo piensa llevar a cabo el seguimiento a largo plazo de las posibles reacciones adversas por el uso del medicamento y de su eficacia para la población pediátrica. Además, cuando haya motivo especial de preocupación, el solicitante, como condición para la obtención de la autorización, debe presentar y aplicar un sistema de gestión del riesgo o proceder a realizar estudios posteriores a la comercialización. El 26 de enero de 2007 también se hacían efectivas en toda la Unión Europea las recomendaciones para realizar Farmacovigilancia de los medicamentos destinados a la población pediátrica. Estas guías afectan a todos los medicamentos, cuando se utilizan en las condiciones autorizadas, a los que se utilizan fuera de indicación y a los no autorizados para uso en población pediátrica. Se excluyen las vacunas, que tendrán unas Guías de Farmacovigilancia específicas.

Estas Guías recomiendan que se refuerce la motivación de los profesionales sanitarios que atienden a los menores de 18 años para participar en el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM en las situaciones antes mencionadas y se incluya además la notificación de las reacciones adversas producidas por errores de medicación.

Este artículo analiza la notificación espontánea de sospechas de RAM en la Comunidad de Madrid, en menores de 18 años de edad, con los medicamentos autorizados para su uso en esta población en los últimos 4 años, con el fin de conocer la situación actual, previa a que se trasponga la normativa europea a la legislación española. Este análisis permitirá conocer las posibles deficiencias actuales del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM en población pediátrica en la Comunidad de Madrid, y por tanto establecer posibles líneas de actuación para cumplir las recomendaciones de implementar la motivación y participación de los profesionales sanitarios que atienden a esta población.

A continuación se describen algunos de los nuevos principios activos comercializados entre enero de 2003 y diciembre de 2006, según información del Ministerio de Sanidad y Consumo, los nombres de los medicamentos, las indicaciones y los comentarios que aparecen en las fichas técnicas relativas al uso en niños.

Se han excluido los medicamentos en los que explícitamente en la ficha técnica no se recomienda el uso en menores de 18 años. No están recogidos los medicamentos con nuevas indicaciones aprobadas en ese periodo: [65]

Notificaciones de sospechas de RAM con medicamentos que llevan menos de dos años comercializados

En 2006:

- Alglucosidasa alfa (My ozyme®); Indicaciones: Sustitución enzimática a largo plazo en enfermedad de Pompe confirmada (déficit de alfa glucosidasa alfa); Niños: todos. Presenta una notificación.
- Dexrazoxano (Cardioxane®); Indicaciones: Prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa por doxorrubicina o epirrubicina en enfermos de cáncer metastático y/o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas; Niños: no contraindicado.
- Galsulfasa (Naglazyme®); Indicaciones: Sustitución enzimática a largo plazo en mucopolisacaridosis VI confirmada (deficiencia de N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy); Niños: todos.

En 2005:

- Principio activo: Anagrelida hidrocloreto (Xagrid®); Indicaciones: Reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuando las plaquetas no disminuyen hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento; Niños: utilizar con precaución.
- Principio activo: Insulina Detemir (Levemir Flexpen®); Indicaciones: Diabetes mellitus; Niños: >5 años, ≤5 años no se ha estudiado. Presenta dos notificaciones.

- Principio activo: Mitotano (Lysodren®); Indicaciones: Tratamiento sintomático del carcinoma de la corteza suprarrenal avanzado (inextirpable, metastático o de recaída). No se ha determinado su efecto en el carcinoma no funcional de la corteza suprarrenal; Niños: no estudios en menores de 18 años, datos limitados, se recomienda dosis ajustada por superficie corporal.

Notificaciones de sospechas de RAM con medicamentos que llevan 3 años comercializados

En 2004:

- Principio activo: Ácido carglúmico (Carbaglu®); Indicaciones: Hiperamoniemia por deficiencia en N-acetilglutamato sintetasa; Niños: desde el primer día de vida.
- Principio activo: Cefditoreno (Cefrex®, Meicef®, Spectracef®); Indicaciones: Tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles: Infecciones del tracto respiratorio superior: faringo/amigdalitis aguda, sinusitis maxilar aguda, infecciones del tracto respiratorio inferior: exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis; Niños: >12 años, <12 años no se ha estudiado.
- Principio activo: Epinastina (Relestat®); Indicaciones: Tratamiento de los síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional; Niños: ≥12 años.
- Principio activo: Etoricoxib (Arcoxia®); Indicaciones: Alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR) y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda; Niños: contraindicado en <16 años.
- Principio activo: Ezetimiba (Adacai®, Ezetrol®); Indicaciones: Hipercolesterolemia primaria con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. En monoterapia, tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera. Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) con una estatina, tratamiento adyuvante a la dieta. Los

pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL). Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia) tratamiento adyuvante a la dieta; Niños: experiencia limitada de 9 a 17 años, no se recomienda ajuste de dosis, <10 años no se recomienda.

Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con medicamentos que llevan 4 años comercializados

En 2003:

- Principio activo: Desloratadina (Aerius®, Neoclarityne®); Indicaciones: Alivio de los síntomas asociados con: Rinitis alérgica, urticaria idiopática crónica; Niños: Dosis desde 1 año de edad. En <2 años las rinitis suelen ser infecciosas y la desloratadina no está recomendada en esta situación. Presenta una notificación.
- Principio activo: Fludesoxiglucosa (Fluotracer®, Fluorscan®, Fluodos®); Indicaciones: Diagnóstico de: Melanoma maligno. Cáncer colorrectal recurrente. Nódulo pulmonar solitario. Cáncer de pulmón no microcítico. Tumores del sistema nervioso central, diferenciación entre radionecrosis y recidiva. Estadiaje y re-estadiaje de linfomas. Cáncer de cabeza y cuello. Cáncer de tiroides recurrente; Niños: <18 años ajuste de dosis por coeficiente según peso, poca experiencia, valorar cuidadosamente.
- Principio activo: Insulina glargina (Lantus®); Indicaciones: Diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años, cuando se precise tratamiento con insulina; Niños: No hay estudios en < 6 años. En los estudios en niños la eficacia está demostrada cuando se administra por la tarde. Presenta tres notificaciones.
- Principio activo: Moroctocog alfa. Factor VIII de coagulación recombinante (Refacto®); Indicaciones: Tratamiento y profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficit congénito de factor VIII). No contiene factor de von Willebrand y, por lo tanto, no está indicado en la enfermedad de von Willebrand; Niños: Cualquier edad, ajuste de dosis según necesidades individuales.
- Principio activo: Paricalcitol (Zemplar®); Indicaciones: Prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal asociados con fallo renal crónico; Niños: Estudio en 29 niños de 6 a 19 años de edad.

- Principio activo: Rupatadina (Rupafin®, Alergoliber®, Rinialer®); Indicaciones: Tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne; Niños: >12 años. No recomendado en ≤ 12 años.

Entre el 1 de enero de 2003 y el 20 de marzo de 2007, en Madrid se han notificado, recibido, evaluado y cargado en la base de FEDRA 634 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM (excluidas las procedentes de estudios) ocurridas en menores de 18 años de edad, que es el 16.1% del total de las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM notificadas, recibidas, evaluadas y cargadas en FEDRA en ese mismo periodo de tiempo. Cuatro son casos producidos en neonatos. Son graves 366 (57.7%). Se han notificado 79 reacciones adversas en las que uno de los medicamentos recogidos en las notificaciones espontáneas entre 2003 a 2006 sea sospechoso de la RAM, 9 en menores de 18 años. Por tanto, sólo en el 1.4% de todas las notificaciones espontáneas en menores de 18 años, recibidas en los últimos 4 años en la Comunidad de Madrid, se atribuye la RAM a un medicamento comercializado en ese periodo de tiempo. El objetivo de la Notificación de sospechas de RAM es detectar lo antes posible los problemas de seguridad que los estudios realizados antes de la comercialización del medicamento no pudieron detectar.

Esto es de especial relevancia en los medicamentos que se utilizan en población pediátrica, máxime si son medicamentos destinados a enfermedades de muy baja prevalencia (enfermedades huérfanas). Es en estas situaciones y durante los primeros años del uso del medicamento cuando el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM alcanza su máxima eficiencia, si funciona adecuadamente. En la Comunidad de Madrid es necesario estimular de forma importante la motivación de los profesionales sanitarios para notificar las sospechas de RAM con medicamentos nuevos cuando se utilizan en población pediátrica. El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid ha recibido 16 notificaciones de reacciones adversas psiquiátricas con montelukast desde su comercialización en 1998, 15 (94%) en niños de entre 2 y 14 años de edad.

Sin embargo, según datos de la base de la Dirección General de Farmacia y PS de la Comunidad de Madrid, farm@drid, sólo el 51% de los pacientes que recibieron alguna prescripción de montelukast en el año 2006 eran menores de 14 años.

Se han notificado varios casos de paroniria (un caso se levantaba por la noche y decía “cosas raras”, otro caso presentaba terrores nocturnos), alucinaciones (uno de ellos veía un niño a su lado durante segundos, otro asociado a sonambulismo), nerviosismo (en ocasiones acompañado de hipercinesia, o de agresividad y trastorno de comportamiento) y un caso de crisis maniaca con reexposición positiva, que precisó ingreso.

El montelukast está indicado en el tratamiento del asma persistente leve a moderada, en pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y betaagonistas de acción corta a demanda, y en la profilaxis del asma inducida por el ejercicio. Además, algunas presentaciones también están indicadas como alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas para pacientes con asma persistente leve (que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido corticosteroides orales) y que no sean capaces de utilizar los corticosteroides inhalados, incluidos los niños de 2 a 5 años de edad. ^[65]

La única reacción adversa neurológica/psiquiátrica que figura en las fichas técnicas de las especialidades que contienen montelukast detectada en ensayos clínicos es la cefalea, aunque en la presentación de 4 mg granulado también figura la hiperquinesia, observada en un 1-10% de los 175 pacientes pediátricos de entre 6 meses y 2 años de edad incluidos en un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración. Se citan además, entre las reacciones adversas que han sido detectadas muy raramente tras su comercialización, la aparición de trastornos del sueño como pesadillas, alucinaciones, somnolencia e insomnio, junto a irritabilidad, excitación y comportamiento agresivo. En la literatura biomédica se encuentran pocas publicaciones en las que se haga referencia a la aparición de reacciones adversas psiquiátricas por montelukast y en concreto, ningún caso o series de casos. Sin embargo, en una reciente revisión de alteraciones del sueño de causa no respiratoria en niños, se cita al montelukast entre las causas farmacológicas de pesadillas en niños de 3 a 5 años.

En otra revisión de trastornos del sueño en ancianos también figura el montelukast en una tabla de fármacos de uso habitual que pueden originar pesadillas y trastornos del sueño. En un estudio de eventos ligados a la prescripción, realizado en el Reino Unido, en 15.612 pacientes a los que su médico de familia prescribió montelukast, entre diciembre de 1996 y mayo de 1998 se detectaron 36 casos de insomnio y 8 de sueños anormales. También en

el Reino Unido, de las primeras 173 notificaciones recibidas con montelukast tras su comercialización, en 15 figuraban reacciones psiquiátricas, como agitación e inquietud.

Por estos motivos se han revisado las reacciones adversas psiquiátricas con montelukast notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia. En FEDRA, la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, a 19 de marzo de 2007 existían 67 notificaciones espontáneas (excluidas las procedentes de estudios) de reacciones adversas psiquiátricas en las que figura montelukast como fármaco sospechoso, el 24% de las 276 notificaciones espontáneas con montelukast. En 48 de los 67 casos montelukast es el único fármaco que figura en la notificación. Con zafirlukast sólo 2 (4%) de las 45 notificaciones recibidas comunican reacciones adversas psiquiátricas. En las notificaciones de RAM psiquiátricas con montelukast la mediana de edad es de 8 años (rango de 6 meses a 75 años), siendo menores de 18 años 43 (64,2%) casos y de edad desconocida únicamente 2. En cuanto al sexo son mujeres el 23.3% de los menores de 18 años y el 58.3% de los mayores de 18 años. Se consideraron graves el 25.6% de las reacciones psiquiátricas en menores de 18 años y el 8.3% de las notificadas en mayores de 18 años.

El diferente perfil de notificación de RAM por montelukast en niños que en adultos podría estar indicando una susceptibilidad diferente al medicamento en estas dos poblaciones. La menor frecuencia de notificación de reacciones adversas psiquiátricas con el otro antagonista de leucotrienos, el zafirlukast, coincide con los datos de menor uso en la población infantil, ya que sólo está indicado a partir de 12 años de edad y en 2006 en farm@drid no figuran prescripciones en menores de 16 años.

Por lo tanto, es importante tener en cuenta la posibilidad de aparición de reacciones adversas psiquiátricas cuando se prescribe montelukast para el tratamiento del asma en niños, pues la no identificación del fármaco como una posible causa puede dar lugar a la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios o de reexposición tras reacciones adversas que pueden ser graves. Aunque la mayoría de las reacciones adversas psiquiátricas recogidas en FEDRA aparecen en la ficha técnica de los medicamentos que contienen montelukast, la poca información de las mismas en la bibliografía nos parece motivo suficiente para animar a que se sigan notificando, aunque no sean graves y el medicamento lleve ya más de 5 años comercializado.

⌘ **Vigilancia de efectos adversos provocados por medicamentos y técnicas de medicina natural en la población pediátrica**

Los niños deben ser tratados con fármacos que hayan sido apropiadamente evaluados para su uso, aun así, la prescripción de medicamentos puede provocar efectos adversos. Con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas por medicamentos y técnicas de medicina natural en menores de 15 años de edad, se analizaron las notificaciones recibidas y procesadas en el Hospital “Ángel A. Aballi”, La Habana, Cuba. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UNCFV) en el año 2004. ^[66]

Los problemas de salud de los infantes difieren de los adultos y la respuesta de ellos al estrés, enfermedades y su tratamiento varía con la edad, estos están en constante crecimiento y desarrollo y sus órganos y sistemas se encuentran inmaduros por lo que manifiestan condiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes, también tienen una dependencia de los adultos encargados de su cuidado y muchos síntomas subjetivos no se pueden evaluar de forma directa. En ellos es elevada la incidencia de enfermedades infecciosas, que muchas veces conllevan a una prescripción elevada de los antimicrobianos u otros medicamentos para recuperar el estado de salud. Por otra parte, la medicina natural y tradicional gana cada vez más adeptos en nuestro medio y su uso se ha extendido, teniendo indudables efectos beneficiosos en muchas enfermedades presentes en la edad pediátrica. El sistema de notificación espontánea de reacciones adversas es el método más utilizado en Farmacovigilancia y es considerada insustituible, lo cual permite vigilar todos los fármacos, en toda la población al mismo tiempo, por lo que recoge señales que escapan a otros métodos. En Cuba no hay antecedentes de estudios de Farmacovigilancia dirigidos a la población pediátrica, a corto ni a largo plazo.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de Farmacovigilancia con la utilización del método de notificación espontánea de sospechas de RAM y técnicas de medicina natural y tradicional en la población menor de 15 años, recibidos en la UNCFV durante el año 2004. De manera que se caracterizó el reporte según variables demográficas, procedencia de la notificación, categoría terapéutica, producto administrado y localización anatómica. También se clasificaron los efectos adversos por mecanismo de

producción (Rawlins y Thompson), frecuencia, severidad, causalidad y se determinaron los motivos de prescripción de los fármacos que provocaron RAM graves.

Resultados

Durante el período estudiado fueron encontrados un total de 932 reportes de RAM en la población pediátrica, lo que representa un 13.2% del total de notificaciones; el mayor número correspondió a los medicamentos (926; 99.4%) y solamente 6 reportes (0.6%) por técnicas de medicina natural y tradicional, de los cuales todos correspondieron a fitofármacos.

Se describieron las principales características de los reportes de efectos adversos por medicamentos y técnicas de medicina natural y tradicional en edades pediátricas según edad, sexo, profesional que reporta y procedencia de la notificación; como resultado se puede decir que predominaron los efectos adversos en escolares del sexo femenino, notificados por médicos en el nivel de atención primaria de salud (APS) en su mayoría.

Por otra parte también se describe la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en la población pediátrica según categoría, producto farmacológico, y sistema de órganos, donde el grupo J, antiinfecciosos resultó el grupo más reportado seguido del sistema osteomioarticular, y entre los fármacos el más reportado fue la penicilina rapilenta.

Entre las reacciones adversas se destacó el *rash* cutáneo por lo que el sistema de órganos más afectado fue la piel y los anejos. Le siguió en reporte el sistema digestivo, representado por vómitos por eritromicina fundamentalmente.

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en la población pediátrica según mecanismo de producción y causalidad, donde predominan los efectos adversos tipo B (80.2%) debido a reacciones de hipersensibilidad, y en cuanto a causalidad el 82.8% de los efectos indeseables fueron probables.

Se informa de la distribución de sospechas de reacciones adversas en la población pediátrica según severidad y frecuencia de aparición; el 52% de estas fueron reacciones moderadas, es decir, que requieren aumento en la observación y tratamiento del efecto adverso, y el 75.3% se clasificaron como comunes y ocasionales.

Discusión

Cuando la notificación de las RAM se hace de forma voluntaria o espontánea, generalmente el número de reportes es inferior que la cantidad real, por tanto aunque la cifra alcanzada en este estudio es importante puede haber una infranotificación.

Los recién nacidos se destacan con el menor número de notificaciones a pesar de ser tan breve esta etapa, solo 28 días, están sometidos a cambios importantes y pueden presentarse alteraciones graves que requieren intervención intensiva, lo cual demanda el uso de varios fármacos; el metabolismo y la excreción de estos está disminuida, lo que los hace más susceptibles a las RAM y solo la falta de notificación podría explicar estas cifras tan bajas. Los reportes por medicamentos fueron muy similares para lactantes, preescolares y escolares.

Las 6 notificaciones por técnicas de medicina natural y tradicional, predominó en la edad escolar, esto puede deberse a que este tipo de terapéutica requiere ser exhaustivamente estudiada en ensayos clínicos antes de indicarse en la población infantil, lo cual no ha sido logrado en la totalidad de los productos, por lo que se desconoce la eficacia y seguridad de muchos de ellos.

En relación con el sexo no se encontró diferencia en los diferentes grupos de edades, lo que no se corresponde con los reportes en la población adulta, donde el mayor número de notificaciones pertenecen al sexo femenino, lo cual pudiera estar dado por cambios hormonales, menor masa muscular y hábitos de consumo de medicamentos, hecho que no ocurre así en los niños.

En cuanto a la categoría y procedencia del personal que reporta, los médicos constituyen los que más notifican seguidos de los licenciados y técnicos en farmacia, lo cual se viene comportando así desde años anteriores. Con la presencia del farmacéutico clínico y la estrategia de la farmacia principal municipal se ha dado un salto cuantitativo en el número de notificaciones por parte de estos profesionales a partir del año 1996.

En el estudio, el mayor número de reportes procedía de la APS, lo que coincide con los informes de años precedentes en el país. Se conoce que en la APS se consumen el 90% de los fármacos. Se estima que en la AS el número de ingresos por RAM oscila entre el 0.2% hasta el 27.3%.

Los estudios epidemiológicos indican que las RAM podrían llegar a aparecer con una frecuencia del 1.5 al 35% en pacientes internados y aunque la verdadera incidencia de RAM es controvertida, se estima que en el mundo ocurren anualmente hasta 180 000 muertes por esta causa.

De acuerdo con la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), el grupo más notificado correspondió al J, al que pertenecen los antibióticos sistémicos, de gran uso en la infancia. De hecho las infecciones agudas son el motivo fundamental de consulta a esta edad; les sigue el grupo M con 46 reportes por dipirona, fármaco muy utilizado por su acción antipirética y es la fiebre un signo que caracteriza los procesos infecciosos.

En Cuba no se encontró ningún artículo donde se aplicara esta clasificación (ATC), pero los grupos farmacológicos más reportados están incluidos dentro de estos. En los informes periódicos de la UCNFV que analiza globalmente las notificaciones por grupos farmacológicos, los antimicrobianos ocupan el primer lugar, los analgésicos no opioides el segundo y los antihipertensivos el tercero.

El sistema de órganos más frecuentemente afectado fue la piel, con el *rash* como síntoma predominante, lo que coincide con estudios realizados por otros autores y lo reportado en el país para la población general. Las penicilinas fueron las más asociadas al *rash*, evento descrito como frecuente en este grupo de medicamentos. El sistema digestivo le sigue en orden de frecuencia con los vómitos en primer lugar y la eritromicina como líder, reacción ampliamente atribuida a esta.

En la clasificación de Rawlins y Thompson, contrario a lo reportado por otros autores, hubo un predominio del grupo B, lo que se podría explicar al encontrarse dentro de este grupo reacciones como las de hipersensibilidad, que representan una alarma tanto para la familia como para el personal de salud, lo que aumenta la tendencia a ser reportada y frente a la cual se orienta evitar la reexposición al fármaco que la produjo.

En la causalidad predominaron las reacciones probables, aspecto este que denotó una alta posibilidad de relación causa-efecto entre el fármaco y el efecto indeseable. Analizando que las definitivas requieren de reexposición, las graves y mortales habitualmente no se incluyen dentro de estas debido a que por problemas éticos este tipo de reacciones no admiten reexposición y las condicionales y no relacionadas representaron un pequeño

grupo. En cuanto a la severidad, el estudio no difiere de otros en los que se reporta que las reacciones leves y moderadas son las más frecuentes, igual a la población general. ^[66]

Las mortales y graves representan el 2.8% de todos los reportes, lo que a pesar de ser cifras bajas, tienen una gran connotación.

Los fármacos relacionados con RAM mortales fueron la penicilina cristalina y los glóbulos, ambos con prescripción reconocida y clasificada probable, lo que obliga a valorar el beneficio-riesgo en el uso de fármacos, ya que pueden ser potencialmente mortales.

Debe destacarse que la penicilina sigue siendo un valioso antimicrobiano para tratar determinadas enfermedades infecciosas.

Lo que no puede olvidarse es que la administración de este fármaco puede producir *shock* anafiláctico en algunos pacientes, evento que puede ser mortal, por lo que constituye una mala práctica decidir su aplicación, sin tener las condiciones para tratar una reacción tan grave, lo cual lamentablemente puede suceder.

Este estudio registró 24.7% de RAM clasificadas como raras en cuanto a frecuencia de aparición del efecto adverso, hecho significativo que denota la importancia de la Farmacovigilancia, ya que puede brindar información útil sobre efectos de baja frecuencia de aparición y no descritos que pudieran tener relación con los fármacos.

Entre los productos que más reacciones raras produjeron se encuentran, la dipirona y el paracetamol, del grupo M, le siguieron los antibióticos sistémicos (grupo J). El ácido nalidíxico ocupó el segundo lugar entre las raras después de la eritromicina.

Resulta importante destacar que las reacciones de baja frecuencia se observaron más en fármacos que en general tuvieron un escaso número de reportes, lo que evidencia la calidad en las notificaciones.

Es deber de los médicos prescribir fármacos después de una adecuada valoración beneficio/riesgo, así como notificar por parte de los profesionales que trabajan en la atención al niño toda sospecha de RAM, para poder afrontar los problemas que se derivan de los tratamientos medicamentosos cada vez más numerosos y potentes.

⌘ **Estudio retrospectivo de las RAM en dos hospitales de Barquisimeto, Venezuela** ^[67]

El objetivo de este estudio fue el determinar la frecuencia de RAM en los dos principales hospitales de Barquisimeto, Estado Lara. Los métodos incluyeron una revisión crítica, retrospectiva de registros médicos obtenidos de 62.456 pacientes hospitalizados dados de alta entre 1998 y 2002, del Hospital Pediátrico “Doctor Agustín Zubillaga” (HPDAZ) y el Departamento de Medicina del Hospital Central Universitario “Doctor Antonio María Pineda” (DM-HCUAMP).

El análisis fue descriptivo. Se encontraron solamente 37 reportes válidos de RAM en este estudio. Esto implica una frecuencia de reporte de 5.92 RAM por cada 10.000 pacientes egresados, siendo de 7.88 y 5.36 por 10.000 pacientes egresados en el DM-HCUAMP y el HDPDZ respectivamente. La evidencia sugiere un considerable sub-registro de RAM en Barquisimeto y, por tanto es necesario tomar urgentes medidas correctivas de esta situación; Las reacciones adversas medicamentosas representan cualquier efecto nocivo que aparece con el uso correcto de fármacos y constituyen la desventaja mas relevante del uso de los fármacos, por cuanto causan 5 a 10% de todos las admisiones hospitalarias; aparecen entre 10 y 20% de los pacientes hospitalizados; causan la muerte en 0.1% de los pacientes con tratamiento médico; afectan adversamente la calidad de vida del paciente; disminuyen la confianza del paciente en el médico y los medicamentos; finalmente, aumentan el promedio de estancia y los costos por hospitalización.

En un meta-análisis de 39 estudios prospectivos de RAM realizados en hospitales de Estados Unidos entre 1966 y 1996, se concluyó la alta incidencia de RAM en pacientes hospitalizados, estimándose para 1994, un total de 2.216.000 pacientes hospitalizados por reacciones adversas serias y 106.000 pacientes con reacciones fatales.

En Francia, un análisis sobre la prevalencia de las RAM estableció que en ese país ocurren anualmente 1.300.000 casos durante su estancia hospitalaria.

Otro estudio de mas de 1.500 reportes de casos de RAM publicados entre 1976 y 1997, concluyó que las RAM tipo A fueron 34% fatales, 9% incapacitantes y 7% amenazantes de la vida, mientras que las tipo B fueron 66% mortales, 91% incapacitantes y 93%

amenazantes de la vida; asimismo ocurren 56% de muertes por RAM, 57% de incapacidades permanentes y 89% de amenazas a la vida.

Una investigación para caracterizar los riesgos de los niños a fármacos y productos biológicos, estableció que las RAM son una causa muy importante de muerte y de daños en niños menores de dos años.

En Venezuela las publicaciones con datos estadísticos referentes a las RAM, han sido limitadas, habiéndose publicado sobre todo reportes de casos, pudiéndose citar como ejemplos el reporte de 10 muertes infantiles en 1994 por intoxicación con jarabe conteniendo acetaminofén, cuyo vehículo fue dietilenglicol en vez de propilenglicol, el reporte de 13 casos de síndrome metahemoglobinémico en 1993, relacionados con la intoxicación con aceite de almendras contaminado con nitrobenceno; recientemente, ha habido reportes más amplios, como por ejemplo el análisis de la frecuencia de eventos adversos y perfil de automedicación en estudiantes universitarios de la Universidad Central de Venezuela. [67]

De cualquier manera, esta insuficiencia de información no refleja falta de interés nacional en las RAM, sino que representa el hecho que nuestro actual sistema de monitoreo de las mismas es aún relativamente joven, puesto que solo se dan los primeros pasos en 1987, con la creación del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, dependiente del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. En el estado Lara no se han realizado estudios sobre la frecuencia de las RAM, sin embargo se hizo una investigación para conocer el estado actual del conocimiento sobre las RAM en médicos de 2 hospitales del estado, cuyos resultados sugieren un nivel deficiente de información específica.

Históricamente, tampoco se han desarrollado actividades sistemáticas de Farmacovigilancia, con excepción de las realizadas por el Centro Toxicológico Regional “Doctora Elba Luz Bermúdez” (CTRCO-ELB), como parte de su actividad cotidiana, específicamente el diagnóstico y tratamiento de sobredosis, efectos colaterales y alergias a drogas como penicilina, lidocaína, sueros heterólogos y radiocontrastes yodados entre otros, las cuales también se reportan en los hospitales y ambulatorios nacionales. Como ilustración, en el presente año en HDPaz y HCUAMP, se han diagnosticado casos de RAM, como alergia al suero antiescorpiónico, efectos colaterales con haloperidol,

metoclopramida y anticoagulantes orales e interacciones medicamentosas por fármacos depresores del SNC.

Por todo lo anterior y como una manera de obtener una primera estimación de la incidencia de RAM en nuestra región, se realizó este estudio, orientado a determinar la frecuencia de reporte de las mismas en el quinquenio 1998-2002, tanto en el Departamento de Medicina del Hospital Central Universitario “Doctor Antonio María Pineda” (DM-HCUAMP) como en el Hospital Universitario de Pediatría “Doctor Agustín Zubillaga (HDPAZ).

Materiales y métodos

Se revisaron los registros computarizados de historias clínicas del DM-HCUAMP y del HDPAZ, correspondientes al período 1998-2002, obteniéndose aquellas cuyos diagnósticos de egreso incluyeran al menos uno de los diagnósticos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades que se refieren a los efectos adversos causados por medicamentos, drogas y otras sustancias biológicas, identificados como Y40 a Y59 con códigos de tres caracteres y Y400 a Y599 para códigos de cuatro caracteres.

De cada historia se recolectó, en un instrumento tipo formulario diseñado para tal fin, la siguiente información: edad, sexo, diagnósticos de ingreso y egreso, antecedentes clínicos de interés, medicamentos administrados, manifestaciones clínicas de RAM, fecha de inicio y finalización de la RAM, gravedad y resolución de la RAM, si fue la causa del ingreso u ocurrió durante la estancia hospitalaria. Los diagnósticos de egreso fueron clasificados en primer lugar, con respecto a la seguridad con la cual el efecto adverso reportado, podía ser realmente calificado como una RAM, dados los datos de cada historia clínica.

Para esto, se consideraron diversos elementos básicos, como el uso adecuado del fármaco implicado, la secuencia temporal razonable entre el tratamiento y la manifestación, el patrón de respuesta, el efecto de los cambios de dosis y/o discontinuación del tratamiento y la falta de explicaciones alternativas para la reacción observada, los cuales quedan integrados en el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y col. Adicionalmente, también se clasificaron las RAM según su severidad y según su tipo.

El análisis estadístico fue de tipo descriptivo, presentando los datos básicos como proporciones o promedios según el tipo de variable (discreta o continua). En cada caso se obtuvieron los intervalos de 95% de confianza, para tener una idea más certera de la realidad en la población. Para los análisis se usó el programa Microsoft® Excel 2000.

Resultados

Se obtuvo para evaluación un total de 21 historias clínicas pertenecientes al DM-HCUAMP y 89 del HDPAZ. La revisión demostró que 10 casos del DM-HCUAMP y 63 del HDPAZ, no correspondían a RAM por las siguientes causas en orden de frecuencia: sobredosis accidental (no relativa) o con fines suicidas; ocurrencia de la manifestación por automedicación y no por prescripción médica; reporte de RAM como antecedente en la historia clínica pero no en la enfermedad actual. El remanente fue de 11 casos para el DM-HCUAMP y 26 para el HDPAZ.

Dado el número de egresos del DM-HCUAMP y el HDPAZ para el lapso estudiado (13.954 y 48.502, respectivamente), se obtiene una frecuencia global de 5,92 casos de RAM por cada 10.000 egresos (IC 95%: 4,02-7,83/10.000). La frecuencia aislada para el DM-HCUAMP es de 7,88 casos de RAM por cada 10.000 egresos (IC 95 %: 3,23-12,5/10.000), mientras que fue de 5,36 casos de RAM por cada 10.000 egresos (IC 95 %: 3,30-7,83/10.000) para el HDPAZ.

A continuación, se muestra la distribución etaria y sexual de los individuos de la muestra (véase la tabla 17). La edad promedio de los pacientes pediátricos fue de $1,82 \pm 3,20$ años (IC 95%: 0,52 a 3,11 años). Se muestran las características de los pacientes para los cuales se reportaron RAM; con relación a su distribución etaria y sexual. Debe destacarse que los adolescentes de 15 años son tratados en el DM-HCUAMP y no en el HDPAZ.

Por otra parte no hubo ningún reporte de RAM con severidad leve, si bien las de tipo moderado superaron a las más severas en frecuencia. Según los criterios de Naranjo y col, solamente un caso podía ser considerado como dudoso, con 36 casos al menos posibles (incluyendo 6 inequívocos).

La frecuencia global de las reacciones de Tipo A fue de 81,1 %, con el resto de las RAM correspondiendo al Tipo B.

	Sexo Femenino		Sexo Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupo Etario						
HDPAZ						
Neonato	1	3,85	3	11,5	4	15,38
Lactante	9	34,6	7	26,9	16	61,54
Preescolar	3	11,5	1	3,85	4	15,38
Escolar	1	3,85	0	0	1	3,85
Adolescente	1	3,85	0	0	0	0
Sub-Total	15	57,7	11	42,3	26	100,0
DM-HCUAMP						
< 20 años*	1	9,09	0	0	1	9,09
Sub-Total	6	54,5	5	45,5	11	100,0
Total	21	56,8	16	43,2	37	100,0

Tabla 17 *Distribución etaria y sexual de los individuos de la muestra*

Se muestran las RAM observadas según su severidad, su imputabilidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y col (1981) y su tipificación según Rawlins y Thompson (1991).

Discusión

La intención de este estudio fue la de estimar la frecuencia de RAM en los pacientes hospitalizados en dos centros de salud de Barquisimeto, por medio del análisis de la frecuencia de reporte de las mismas. Hubo una baja frecuencia de reporte de RAM, pues el mismo apareció solo en uno de cada 1.689 egresados.

Tanto el HCUAMP como el HDPAZ son centros de referencia regional, por lo que es improbable que la frecuencia encontrada se corresponda con la frecuencia verdadera de RAM en los pacientes de estas instituciones, implicando necesariamente la existencia de sub-registro de estos casos. Sin embargo, de ninguna manera podía predecirse una discrepancia tan grande con respecto a lo esperado, aún considerando que los reportes de RAM en Venezuela habían sido sumamente bajos al menos hasta 1997. Reportes de menos de 10 RAM por cada 10.000 casos representan una frecuencia insólitamente baja en centros como los estudiados, para los cuales solo como motivo de admisión podía haberse esperado al menos una frecuencia de 2 hasta 6%.

Por tanto, existe la falta del conocimiento básico sobre RAM y Farmacovigilancia, necesario en el personal de salud. Con respecto a la realidad de los centros de salud de Barquisimeto, las posibilidades bosquejadas, no constituyen aún sino hipótesis a ser comprobadas, con la realización urgente de una serie de investigaciones tanto retrospectivas como prospectivas. No obstante, más apremiante aún es la necesidad de establecer medidas de contingencia tanto en el HCUAMP como en el HDPAZ, con el fin de corregir lo antes posible las tendencias observadas, que son doblemente graves al tratarse de centros relacionados vitalmente, con la enseñanza universitaria en salud en la Región Centro occidental: Tal vez sería conveniente y hasta esencial instaurar, el método de monitorización intensiva del paciente hospitalizado, que habría de ser más eficaz que el reporte espontáneo, hasta que otras medidas, sobre todo de tipo educativo, puedan alcanzar un suficiente efecto.

Desde el Decanato de Medicina de la UCLA y en conjunto con el CTRCO-ELB se han comenzado algunas iniciativas, pero las mismas probablemente serán insuficientes sino se cuenta con apoyo de múltiples instituciones adicionales, tanto a nivel regional como nacional, particularmente de aquellas involucradas directamente con las funciones de regulación de fármacos en particular en el país y con el Sector Salud en general.

⌘ Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá

Los antibióticos son medicamentos frecuentemente utilizados en el manejo de los pacientes hospitalizados, tanto para las infecciones adquiridas en la comunidad como para las nosocomiales. Su utilización no siempre es la más adecuada, más aun cuando se trata de pacientes críticos, en quienes es necesaria la utilización de esquemas múltiples con el fin de garantizar eficacia en el control de infecciones graves. ^[68]

Los antibióticos constituyen el segundo grupo de fármacos más utilizados en el mundo, superado sólo por los agentes cardiovasculares. En los pacientes hospitalizados existe una tendencia al incremento de los tratamientos antibióticos, los cuales se aplican aproximadamente a un 35,4% de los pacientes, representando entre 25% y 50% del gasto farmacéutico hospitalario.

Los pacientes críticos en las unidades de cuidado intensivo tienen una alta posibilidad de presentar RAM, debido a que reciben terapias farmacológicas múltiples y entre ellas casi siempre están incluidos esquemas con dos o más antibióticos. La mayoría de los antibióticos tienen documentado un alto riesgo de toxicidad que frecuentemente es subvalorado y que puede potencializarse cuando se asocian a otros medicamentos. Es por esto que la Farmacovigilancia desempeña un papel fundamental en la prevención y detección oportuna de las reacciones adversas en este tipo de pacientes. El panorama de la Farmacovigilancia en Colombia es promisorio merced a los continuos esfuerzos de las instituciones hospitalarias y del INVIMA, ente encargado de canalizar los reportes a nivel nacional, para formar una red que vigile el comportamiento de los medicamentos en la población colombiana.

El objetivo de este estudio fue detectar las reacciones adversas ocasionadas por los antibióticos administrados a los pacientes de la unidad de cuidado intensivo (UCI) pediátrica y neonatal de un hospital en Bogotá, describir los factores de riesgo de los pacientes probablemente asociados con la presentación de reacciones adversas ocasionadas por los antibióticos y documentar al personal asistencial de la UCI sobre la importancia, forma de detección y prevención de reacciones adversas a medicamentos. Se escogieron para la realización del estudio las unidades de cuidado intensivo pediátrico y neonatal debido a la alta frecuencia de utilización de antibióticos detectada por el seguimiento de la oficina de vigilancia epidemiológica institucional en estos dos servicios, lo que no sucede en los otros servicios del hospital. La elección también se explica porque no hay descripción amplia en la literatura de estudios orientados a la detección específica de reacciones adversas por antibióticos, a pesar de que se utilizan con mucha frecuencia a nivel intrahospitalario.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de seguimiento de una cohorte sin grupo de control. El estudio se llevó a cabo en un hospital pediátrico universitario de tercer nivel de atención ubicado en Bogotá D.C., Colombia.

El protocolo de investigación fue sometido a consideración del Comité de Ética e Investigación de la institución, el cual dio la aprobación respectiva para la realización del estudio.

Población de estudio

Se incluyeron los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo pediátrica y neonatal en el período comprendido entre el 1 de septiembre y el 30 de noviembre de 2005 que recibieron antibióticos durante su tratamiento hospitalario y a quienes se les hizo seguimiento durante el tiempo de hospitalización. Los pacientes debían tener los exámenes paraclínicos básicos para la evaluación de reacciones adversas, tales como cuadro hemático, parcial de orina, pruebas de función renal (nitrógeno ureico, creatinina, depuración de creatinina, entre otros), pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, entre otros), y electrolitos séricos entre los más frecuentes.

No se determinaron específicamente criterios de exclusión debido a que la presencia de alguna alteración a nivel hepático, renal, hematológico, enzimático o electrolítico eleva la susceptibilidad frente a reacciones adversas a los antibióticos. Además, cuando un paciente ingresa a la unidad de cuidado intensivo es muy probable que ya haya recibido tratamiento farmacológico previo y pueda estar generando signos de toxicidad, siendo muy difícil precisar si estas alteraciones al ingreso a UCI se tratan o no de una reacción adversa a los medicamentos recibidos previamente.

Detección de los casos

Se capacitó a tres estudiantes de medicina y al enfermero profesional de la oficina de vigilancia epidemiológica de la institución para tener su apoyo en la etapa de recolección de la información, la cual siempre fue supervisada y verificada por el investigador. Se llevó a cabo una prueba piloto de recolección de información. La información se recolectó durante tres meses. Se utilizó una estrategia activa de seguimiento diario de la evolución clínica y de los exámenes paraclínicos de los pacientes para evaluar si había o no signos sugestivos de RAM durante todo el tiempo de hospitalización del paciente.

Definición de los casos

Se aplicó la definición de RAM establecida por la OMS (1972). Se aplicó la escala de Naranjo y colaboradores para la evaluación de causalidad de las RAM, clasificándolas como posible (1 a 4 puntos), probable (5 a 8 puntos) y definitiva (9 o + puntos). La calificación de la causalidad se hizo por consenso con los otros integrantes del equipo de

recolección de la información, así como con el criterio de los médicos tratantes. Se tuvieron en cuenta los signos clínicos, pero principalmente los hallazgos de los exámenes paraclínicos, ya que por tratarse de pacientes críticos y pediátricos, los signos clínicos no eran fácilmente detectables. Los casos detectados se revisaron con los médicos tratantes para promover las medidas de intervención pertinentes. [68]

Análisis de datos

La gravedad de las RAM se clasificó con base en la tabla de la OMS como leve, moderada y grave, y teniendo en cuenta las consideraciones del médico según las circunstancias particulares del paciente.

La evolución se analizó según mejoría, secuelas o fallecimiento por la reacción adversa. Se construyó una base de datos en Excel Microsoft Office 2003, en la cual se realizó una parte del análisis estadístico con el apoyo de Epiinfo versión 2000 cuando fue necesario.

Se efectuó fundamentalmente un análisis de tipo descriptivo. Para las variables cualitativas se calcularon proporciones y para las cuantitativas, medidas de resumen, medidas de posición y dispersión, entre otras.

Se utilizaron intervalos de confianza del 95% para la estimación de parámetros de verificación de la precisión de los datos estadísticos.

Resultados

Durante el período de estudio fueron hospitalizados en la UCI 120 pacientes; se realizó seguimiento a 85 niños porque recibieron tratamiento con antibióticos, antifúngicos y antivirales. Del total de los pacientes del estudio, el 36,5% (31 pacientes) ingresaron en la UCI neonatal y el 63,5% (54 pacientes), en la pediátrica. El 60% (51 pacientes) era de género masculino y el 40% (34 pacientes), de género femenino. En la UCI neonatal, el promedio de edad fue de $18,8 \pm 9$ días con un rango de 1 a 41 días. En la UCI pediátrica, la edad promedio fue de 43 ± 51 meses con un rango de 2 a 207 meses (17,3 años). El peso promedio de los neonatos fue de $3 \pm 0,7$ kg (IC 95%: 3,8 a 3,2 kg) y en los niños de la UCI pediátrica estuvo en $14,2 \pm 12$ kg (IC 95%: 11 a 17,4 kg).

Hallazgos clínicos

Al evaluar los antecedentes personales que podían relacionarse en algún momento con riesgo para la presentación de RAM, se encontraron antecedentes alérgicos en el 5,9% (cinco pacientes) y antecedente de alteraciones enzimáticas en el 1,2% (un paciente). En cuanto a los antecedentes familiares que en algún momento podían relacionarse con riesgo para la presentación de las reacciones, solamente en el 2,4% (dos pacientes) se refirieron antecedentes, en uno alteraciones enzimáticas y en otro alteraciones hepáticas.

Con relación a las patologías y que podían relacionarse con riesgo para la presentación de RAM, el 54% (IC 95%:43 a 64%) (46 pacientes) presentó alguna de las siguientes: ictericia neonatal, 11,8% (10); prematurez, 9,4% (8); deshidratación, 5,9% (5); cardiopatía congénita, 4,7% (4); síndrome anémico, 3,5% (3), y diabetes mellitus, 2,4% (2).

Para la clasificación del nivel de estado clínico crítico de los pacientes hospitalizados en la UCI pediátrica se utilizó la escala de TISS (Sistema de puntuación de intervenciones terapéuticas en pacientes críticos), la cual fue aplicada por los médicos pediatras intensivistas. Según las guías de manejo clínico institucional, dicha escala solamente se aplica a los pacientes de UCI pediátrica. Se aplicó a 54 pacientes que fueron clasificados como TISS I (menor estado crítico: 74,1%, 40 pacientes), TISS II (20,4%, 11 pacientes) y TISS III (5,6%, 3 pacientes); ningún paciente fue calificado como TISS IV (mayor estado crítico). La mediana de los días de estancia hospitalaria de los pacientes del estudio fue de 12, con una moda de seis días, un valor mínimo de tres días, un máximo de 75 días de hospitalización y un rango de 72 días.

Descripción general de los antibióticos y otros medicamentos administrados

Respecto a los días de seguimiento del tratamiento con antibióticos en los pacientes, la mediana fue de nueve días, con una moda de seis días, un valor mínimo de tres días, un valor máximo de 44 días y un rango de 41 días. La mediana del número de antibióticos que recibieron los pacientes durante su estancia hospitalaria fue de dos, con una moda igualmente de dos y un rango de 7 (R: 1 a 8).

Los otros medicamentos diferentes a antibióticos administrados a los pacientes tuvieron una mediana de cinco, una moda de dos y un rango de 10 (R: 1 a 11).

Para el total de medicamentos recibidos por los pacientes (antibióticos + otros medicamentos), la mediana fue de cinco, con una moda de dos y un rango de 10 (R: 1 a 11). Se formularon en la UCI pediátrica y neonatal un total de 27 antibióticos; Al analizar los tipos de antibióticos, los más formulados fueron los de la familia de las penicilinas en 77,6% (66 pacientes) (IC 95%: 67% a 88%), aminoglicósidos en 57,6% (49 pacientes) (IC 95%: 47% a 68%), cefalosporinas en 36,5% (31 pacientes) (IC 95%: 26% a 47%) e inhibidores de las betalactamasas (se incluyeron aquí ampicilina sulbactam y piperacilina tazobactam) en 23,5% (20 pacientes) (IC 95%: 13% a 34%). Los antibióticos de la familia de los glicopéptidos (particularmente vancomicina) se formularon en 12,9% (11 pacientes) y los carbapenems sólo en 4,7% (cuatro pacientes).

En la UCI neonatal, la ampicilina se utilizó en 77,4% de los pacientes que requirió tratamiento con antibióticos y gentamicina en 87,1%. Otros antibióticos se utilizaron según los protocolos institucionales para el manejo de las patologías infecciosas solamente en aquellos casos en los cuales no había respuesta a los dos antibióticos mencionados, teniendo en cuenta el criterio de uso escalonado y racional. En la UCI pediátrica, la utilización de antibióticos fue más diversa; la amikacina se utilizó en 18,5% de los pacientes, la ceftriaxona en 24,1% y la oxacilina en 16,7%. El 100% (IC 95%: 89% a 110%), o sea los 85 pacientes, recibió los antibióticos por vía intravenosa y 21,1 % (18 pacientes), por otras vías como la oral. El único medicamento utilizado por vía tópica fue el clotrimazol en 4,8% (cuatro pacientes); por vía ocular se administraron en 11 pacientes (12,9%).

Hallazgos generales sobre RAM

Se hallaron 97 reportes de reacciones adversas a medicamentos en 37 pacientes (43,7%) (IC 95%: 33% a 54%) del total de 85 pacientes del estudio. La proporción de reacciones detectadas en la UCI neonatal fue de 64,5% (IC 95%: 47% a 82%) (20 de 31 pacientes) y en los pacientes de la UCI pediátrica fue de 31,5% (IC 95%: 18% a 45%) (17 de 54 pacientes).

La clasificación según la gravedad fue la siguiente: leve, 64,9% (IC 95%: 56% a 77%) (63 casos); moderada, 35,1% (IC 95%: 23% a 45%) (34 casos), y ningún paciente fue calificado como grave.

Al evaluar la causalidad de las RAM con la escala de Naranjo, el 68% (IC 95%: 57% a 78%) fue catalogado como posible (1 a 4 puntos) y el 32% (IC 95%: 23% a 43%) como probable (5 a 8 puntos). Ninguna de estas reacciones alcanzó la calificación de definitiva (9 o más puntos). En 20 (54,5%) de los 37 pacientes que presentaron RAM, los médicos tratantes aceptaron que podían ser secundarios a los medicamentos y tomaron medidas de intervención tales como disminución de la dosis en 19 pacientes (51,4%); solamente en un paciente (2,7%) se cambió el medicamento. Los médicos tratantes consideraron que en algunos pacientes, los hallazgos sugestivos se trataban de situaciones clínicas esperadas en la patología de base.

Se encontraron reacciones relacionadas con signos de nefrotoxicidad (aumento de creatinina sérica o nitrógeno uréico) en 38,1% (IC 95%: 28% a 48%) (37 casos), alteraciones hematológicas (anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, trombocitosis) en 24,7% (IC 95%: 15% a 35%) (24 casos), alteraciones electrolíticas (aumento o disminución de sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio y fosfato) en 21,6% (IC 95%: 12% a 31%) (21 casos) y reacciones relacionadas con signos de hepatotoxicidad (aumento de transaminasas o bilirrubinas y fosfatasa alcalina) en 15,5% (IC 95%: 6% a 25%) (15 casos). No se detectaron casos de reacciones dermatológicas, digestivas ni neurológicas.

[72] Los signos clínicos de reacciones adversas a medicamentos fueron escasos; se encontraron signos de flebitis de tipo químico en seis pacientes en el sitio de venopunción, ictericia en cuatro, hematuria en tres, y en otros dos, coagulopatías manifestadas por equimosis pequeñas.

Hallazgos específicos de RAM según antibióticos

No se identificaron reacciones para 12 de los antibióticos (44,4%): aciclovir, amoxicilina, cefalexina, cefepima, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, clotrimazol, eritromicina, metronidazol, sulfacetamida y tobramicina. Con 55,6% (IC 95%: 37 a 54%) (15 antibióticos) se encontraron reacciones adversas.

Del total de reacciones identificadas, 20,6% correspondió a gentamicina (IC 95%: 11 a 30%) (20 casos), seguida en orden descendente por 17,5% con vancomicina (IC 95%: 8% a 27%) (17 casos), 16,5% con amikacina (IC 95%: 7% a 26%) (16 casos), 15,5% con ceftriaxona (IC 95%: 6% a 25%) (15 casos) y 13,4% con piperacilina-tazobactam (IC 95%: 4% a 23%) (13 casos).

Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron piperacilina tazobactam, vancomicina, ceftriaxona, amikacina, gentamicina, ampicilina y oxacilina;

Reacciones adversas por medicamentos diferentes a antibióticos

Se detectaron cinco medicamentos diferentes a antibióticos que probablemente tuvieron alguna relación con la aparición de reacciones adversas; estos fueron detectados en 55 casos y correspondieron principalmente a medicamentos como furosemida en 47,3% (IC 95%: 34% a 60%) (26 casos), corticoides (prednisolona, metilpred-nisolona, flucortisona, hidrocortisona) en 25% (IC 95%: 12% a 38%) (14 casos), captopril en 25% (IC 95%: 12% a 38%) (14 casos) e indometacina en 1,8% (un caso). Se encontraron reacciones relacionadas directamente con medicamentos diferentes a los antibióticos con tres de ellos: metilprednisolona (tres casos), prednisolona (dos casos) y furosemida (un caso). En los seis casos se encontraron signos relacionados con alteraciones electrolíticas así: hipercalemia en dos casos (33,3%), hipermagnesemia en los seis pacientes (100%) e hipofosfatemia en dos pacientes (33,3%). En total se hallaron 10 reacciones adversas para estos medicamentos.

Desenlace de las RAM

La evolución del total de RAM fue hacia la mejoría. La proporción de complicaciones serias que pudiera relacionarse con ellas fue de cero.

Discusión

La detección de RAM se realizó principalmente a través de los exámenes paraclínicos; en muy pocos casos se evidenciaron hallazgos clínicos, debido al estado crítico de los pacientes y a su corta edad, lo cual dificulta la manifestación de sintomatología alguna, y queda limitado a la detección de signos por parte de los médicos tratantes. Esto es válido para efectos adversos como los gastrointestinales (distensión abdominal, náuseas, dispepsia), mareos, cefalea, entre otros. ^[68]

La frecuencia de detección en este estudio fue de 43,7% (IC 95%: 33% a 54%) (37 pacientes), cifra mayor a la de otros estudios (25,1%). Este hallazgo puede estar relacionado con el hecho de que el estudio se realizó en pacientes críticos que

presentaban múltiples patologías y complicaciones. Igualmente, la inmadurez de los sistemas fisiológicos en recién nacidos altera la farmacocinética y farmacodinamia de varios medicamentos, entre ellos los antibióticos, lo cual los hace más susceptibles de complicaciones. Con base en lo descrito se puede explicar de alguna manera la mayor proporción de reacciones adversas en la UCI neonatal (64,5%) que en la pediátrica (31,5%); estas consideraciones se tienen en cuenta también en otros estudios (14,15), en uno de los cuales se encontraron 268 reacciones en 208 pacientes; en el presente estudio fueron 97 en 37 pacientes.

Al efectuar la clasificación según gravedad, se encontró que el 65% (IC 95%: 56% a 77%) fue leve; el 35% (IC 95%: 23% a 45%) moderada, y no se encontró ninguna grave; estos hallazgos difieren de los otros estudios, en los que los porcentajes fueron del 41% y 53,7% para las leves y moderadas, respectivamente. Hubo una diferencia clara en el hallazgo de reacciones graves, ya que en este estudio se clasificó así el 7,6% de las reacciones. En el presente estudio se clasificó como grave la hipercalcemia como signo de reacción adversa a gentamicina, amicacina, ceftriaxona, vancomicina y piperacilina tazobactam, aunque se presentó en pocos pacientes y con niveles de potasio ligeramente por encima de 5,5 mEq/L, ya que en algún momento puede generar riesgo de arritmias cardíacas. Otras publicaciones mencionan unos valores similares en cuanto a la distribución de la gravedad de las reacciones.

La evaluación de la causalidad con la escala de Naranjo mostró diferencias importantes con otros estudios. En éste, la clasificación de posibles fue para el 68% y en otros solamente del 11,1%; lo mismo aplica para la clasificación de probables con 32% y 74,2% y para la de definitivas, que en nuestro caso fue de 0% y en otro estudio fue de 11,1%. Este hecho puede relacionarse con la circunstancia de que las personas evaluadas en el otro estudio eran pacientes del servicio de medicina interna, en quienes las reacciones pueden ser mucho más frecuentes, por ser en su gran mayoría de edad avanzada, que en los pacientes pediátricos, que tienen mejor capacidad para manejar los medicamentos y se recuperan más rápidamente, con excepciones en los neonatos para ciertos medicamentos. En otros estudios se han obtenido hallazgos similares (58,7%, posibles, 29,5%, probables, pero 11,8%, definidas). Es de notar que los métodos utilizados para la determinación de causalidad de las reacciones muestran mucha variación en y entre evaluadores y no han podido ser validados completamente.

La alta proporción de reacciones adversas con piperacilina-tazobactam, vancomicina, ceftriaxona y amikacina es similar a la encontrada en otro estudio, el cual arrojó, por ejemplo, un porcentaje de 63,6% (IC 95%: 45% a 93%) con la vancomicina. Las reacciones adversas con estos antibióticos se expresaron principalmente a través de signos de nefrotoxicidad, los cuales pueden desembocar en trastornos electrolíticos, así como de alteraciones hematológicas y hepáticas.

El estudio evidenció que las reacciones adversas pueden detectarse tempranamente si se realiza un seguimiento específico de los pacientes con tal finalidad y permite informar a los médicos tratantes de su presencia. Un estudio encontró que la participación de un químico farmacéutico dedicado al seguimiento farmacoterapéutico del paciente puede disminuir sustancialmente la posibilidad de que se presenten RAM hasta en un 66%. Es de resaltar la disposición de los médicos tratantes para intervenir ante la presencia de una posible reacción adversa, lo cual sucedió en 54,5% de los casos, ya que las sugerencias del investigador fueron tomadas en cuenta en 20 de los 37 pacientes que presentaron algún evento adverso. La aceptación pudo estar influida por el hecho de que el investigador era médico y laboraba en la institución. En la mayoría de los casos, la aceptación de los médicos tratantes es baja; un estudio, sin embargo, mostró diferencias importantes, ya que de las 366 recomendaciones presentadas por el químico farmacéutico para los pacientes de la unidad de cuidado intensivo relacionadas con irregularidades en la prescripción de los medicamentos que potencialmente pudieron haber desencadenado reacciones adversas, 362 (99%) fueron aceptadas por los clínicos.

Sobre el desenlace de las reacciones adversas a medicamentos, un estudio mostró que el 98% se resolvió sin secuelas, el 0,7% ocasionó secuelas y el 1,1% (tres pacientes) fallecieron.

En el presente estudio se evidenció que el 100% de los pacientes evolucionaron hacia la mejoría sin secuelas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que con algunos antibióticos como la vancomicina y los aminoglicósidos, las secuelas pueden darse a largo plazo, y su presencia escapa a los objetivos del presente estudio porque no fue diseñado para realizar tal seguimiento y detectar signos de ototoxicidad, por ejemplo. La mayoría de los signos de nefrotoxicidad con casi todos los medicamentos es de escasa duración y revierte poco tiempo después de la suspensión del medicamento.

En la realización de este estudio es importante aclarar que ante la sospecha de un hallazgo sugestivo de RAM, y por consenso entre las personas encargadas de recoger la información y el investigador, se definía si se trataba o no de reacción adversa apoyándose en la revisión bibliográfica sobre los antibióticos. Se efectuó un análisis conjunto con los médicos tratantes en algunos casos de duda debida a las características de la patología de base. La clasificación de gravedad y evolución de causalidad no se hizo con dos evaluadores independientes sino en consenso con los integrantes del grupo de investigación.

Los criterios de inclusión del estudio se definieron de manera muy amplia como se hace en la mayoría de los estudios de Farmacovigilancia con el fin de incluir la mayor parte de los pacientes, incluso aquellos que pueden tener ya signos manifiestos de alteraciones hepáticas, renales o hematológicas que pueden estar relacionadas con medicamentos recibidos en otros servicios antes del ingreso a la UCI. Es conveniente mencionar la limitación que implican las alteraciones halladas en los exámenes paraclínicos antes del uso de los antibióticos, ya que puede ser una variable de confusión.

Es importante tener en cuenta que, por tratarse de pacientes críticos, pudieron existir algunos factores capaces de generar en alguna instancia afecciones en los diferentes sistemas, haciendo más difícil la definición de si era o no una reacción adversa debida al medicamento. Cabe mencionar que los antibióticos y otros medicamentos administrados al paciente, si no desencadenan directamente estas alteraciones en los pacientes, pueden agravarlas, lo que se consideraría una reacción adversa. Debido al estado crítico de los pacientes y la cantidad de medicamentos que habitualmente reciben en la unidad de cuidado intensivo, se hace difícil establecer de manera totalmente clara el papel específico del antibiótico en las complicaciones que pueda generar y que puedan relacionarse con una reacción. Esta misma consideración se tuvo en cuenta en otro estudio. ^[68]

La proporción de incidencia de RAM en los pacientes de cuidado intensivo que recibieron antibióticos en este estudio fue del 43,7%, mayor a lo reportado en otros estudios, pero cabe señalar que la frecuencia de detección de estas reacciones no depende sólo del servicio evaluado, sino también de otros factores como el método y los criterios de detección. La prescripción de antibióticos en la UCI pediátrica y neonatal se ajustó a lo reportado en la literatura.

Los exámenes paraclínicos son de gran ayuda para la detección y seguimiento de reacciones adversas a medicamentos en pacientes pediátricos críticos, considerando que su corta edad y su estado crítico hace muy difícil, a veces casi imposible, identificarlas y es muy probable que muchas de ellas se pasen inadvertidas. En este estudio la gran mayoría fueron identificadas por los exámenes paraclínicos. El personal asistencial en la unidad de cuidado intensivo no está sensibilizado en cuanto a la importancia de la prevención, detección oportuna y seguimiento, así como tampoco hay un conocimiento adecuado de las interacciones farmacológicas y reacciones adversas a los antibióticos.

Es fundamental que las instituciones hospitalarias estructuren un programa de Farmacovigilancia coordinado por un médico farmacólogo con el apoyo de un químico farmacéutico de dedicación completa a las actividades de Farmacovigilancia para así garantizar el proceso de sensibilización, capacitación, acompañamiento, detección oportuna y seguimiento de las reacciones adversas y los problemas relacionados con la administración de los medicamentos a los pacientes, el análisis de casos y la notificación de los eventos adversos relacionados con los medicamentos. Ello redundaría en una atención de mayor calidad, en la disminución del riesgo para el paciente y en la optimización de los recursos. El estudio no se planteó como objetivo abordar los problemas relacionados con los medicamentos y el fracaso terapéutico, lo cual hace parte del contexto de evento adverso por medicamentos, ni tampoco determinar interacciones farmacológicas. Sería conveniente diseñar estudios enfocados a la evaluación específica de estos parámetros farmacológicos.

§ Farmacovigilancia en pediatría en el Nordeste de Argentina (NEA) ^[69]

El presente trabajo es un análisis y valoración de las RAM producidas en niños en el nordeste argentino, sobre la base de que el comportamiento farmacológico puede ser diferente en el niño con respecto al adulto.

En el mercado farmacológico mundial y en Argentina existen medicamentos de valor terapéutico potencial relativo, dudoso-nulo o inaceptable, de acuerdo a la clasificación cualitativa de los medicamentos de *Laporte y colaboradores*.

En Argentina la actividad de los estudios de Farmacovigilancia ha sido escasa, registrándose algunos informes de programas específicos a mediados de la década de los años 70. Recién a fines del año 1993 la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del Ministerio de Salud Pública y Acción Social puso en marcha un Sistema Nacional de Farmacovigilancia. La cátedra de farmacología de la facultad de medicina de la UNNE se ha constituido en un nodo regional del sistema desde entonces.

Aún hoy, los profesionales de la salud de América Latina, tienen que leer la información sobre RAM que no proviene de sus propios países, sabiendo que las características alimentarias, geográficas, etnofarmacológicas, farmacogenéticas y de utilización de medicamentos entre culturas diversas pueden ser también diferentes. El impacto científico más relevante surge de profundizar y extender los estudios de Farmacovigilancia en pediatría para tomar conocimiento e inducir un uso más racional, científico y seguro de los fármacos, en beneficio de los niños.

Aunque la incidencia de RAM en pediatría es similar a la del adulto, existen otros factores de riesgo que hacen a los niños especialmente susceptibles: farmacocinética propia y farmacodinamia peculiar; permitiendo que ciertas RAM sean observadas en estas edades (excitación paradójal con antihistamínicos, retraso del crecimiento con glucocorticoides, hipotermia con antifebriles o con nafazolina). Por otro lado, los factores dependientes del fármaco (errores en la dosificación, automedicación por los padres, forma farmacéutica inadecuada) contribuyen a potenciar esta situación.

Clínica y diagnóstico de las reacciones adversas producidas por medicamentos en niños

En la base de datos de Farmacovigilancia del NEA (n=1960), un 12 % de los reportes de RAM corresponden a niños menores de 15 años. El 17% de los mismos ocurrió en niños menores de 1 año, en su mayoría menores de 6 meses (67%) y el 83% en niños de 1 a 15 años. El 58% de las RAM ocurrieron en varones, el 42% en niñas. Las RAM fueron en su mayoría dosis-dependientes (58%): se observó extensión de los efectos farmacológicos, interacciones entre drogas, efectos colaterales y toxicidad directa. Algunas fueron impredecibles e inevitables como las reacciones inmunoalérgicas.

La asociación droga-RAM fue definida como: leves en el 45% de los casos, 18% moderadas, 34% graves y 3% fueron letales. En las pruebas de imputabilidad el 26% fueron definitivas o probadas (la reexposición al fármaco generó la misma reacción), 63% probables (la suspensión del agente revirtió el cuadro), 6% posibles y 5% dudosas. De acuerdo con la clasificación ATC-OMS: los antiinfecciosos (J=32%) fueron los más involucrados, seguidos por analgésicos y psicofármacos (N=26%), drogas que actúan sobre aparato respiratorio (R=15%), glucocorticoides y otras hormonas (H=8%), genitourinarios (G=5%), tracto alimentario y metabolismo (A=5%) gotas oculares y nasales (S= 2%). [69]

Se generaron señales de alerta de reacciones inusuales no reportadas previamente como el efecto psiconeurobiológico de la oxibutinina: terror nocturno.

El ANMAT modificó todos los prospectos de los medicamentos que contienen oxibutinina en el país y se realizó un alerta internacional. También se produjeron señales de alerta por efectos adversos graves no inmunológicos a penicilina benzatínica por inyección intraarterial accidental en pacientes pediátricos (3 reportes), efecto adverso conocido, grave, predecible y que no debiera repetirse.

- ✚ RAM graves con corticoides inyectables: paro cardiorrespiratorio y muerte. Con metoclopramida: síntomas neurológicos y neuromusculares (2 niños de 7 y 8 años), hipertonía, trismus, crisis oculocéfalogiras, parestesia labial, temblor fino, contracción muscular tónica, pérdida de equilibrio, hipertonia muscular generalizada, sueño profundo y relajación de esfínteres. Se reportaron 7 casos de síndrome de Reye (2 fatales) con el uso de ácido acetil salicílico en cuadros gripales, en la mayoría de los casos la aspirina fue autoadministrada por los padres. Es una enfermedad grave, que afecta principalmente a niños y se caracteriza por una encefalopatía aguda acompañada de infiltración grasa de las vísceras, en especial el hígado.
- ✚ RAM producidas por combinaciones a fijadas de valor inaceptable: Se solicitó a la ANMAT el retiro del mercado de medicamentos en combinaciones fijadas de valor intrínseco inaceptable. Algunos compuestos llamados “sintomáticos” para afecciones respiratorias o digestivas con 3 o más principios activos tales como: antiinfecciosos con expectorantes, antiinfecciosos con antihistamínicos,

polivitamínicos, gotas nasales u oculares con corticoides con antibióticos y antihistamínicos, antitusivos más expectorantes. Este tipo de combinaciones han producido convulsiones tónico clónicas, distimia, excitación, insomnio, hipersomnias, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepatotoxicidad, urticaria, edema angioneurótico y shock anafiláctico.

- ✚ RAM producidas por medicación sintomática en pediatría: El 54% de las RAM fueron producidas por medicación sintomática: Síndrome de Reye producido por aspirina (2 letales), psicosis y delirio por difenhidramina, terror nocturno por oxibutinina, hipotermia por paracetamol más dipirona o dexametasona, Stevens Johnson por dipirona y convulsiones tónico-clónicas por difenhidramina + bromhexina+ papaverina+ noscipina+ codeína + efedrina en combinación.
- ✚ Patología neuropsiquiátrica: El 38% de RAM fueron síntomas neuropsiquiátricos: mareos (antiinfecciosos), astenia (macrólidos), insomnio (antihistamínicos, cefalosporinas), somnolencia (antihistamínicos, antiepilépticos), excitación psicomotriz (corticoides, antihistamínicos, anticolinérgicos), alucinaciones (corticoides antihistamínicos) y síndrome de abstinencia (metilfenidato o clonazepam).
- ✚ Trastornos hematológicos: Leucopenia por dipirona, leucocitosis por vacuna quintuple, pancitopenia por ampicilina, petequias por aspirina y cefazolina, trombocitopenia por rifampicina.
- ✚ Trastornos de la temperatura: Hipotermia por dexametasona, nafazolina, dipirona y paracetamol.
- ✚ Eventos adversos: Algunos fueron considerados prescripciones “negligentes”, sobreprescripción (más de 6 principios activos). Otros fueron: error en la administración (en lugar de hidrocortisona se administró isoxuprina en un niño de 1 año) o pasaje a través de la leche materna: excitación por clonazepam o intoxicación accidental: lorazepam (alucinaciones), fenotiazina (síndrome neuroléptico maligno).

En conclusión: aunque existen limitaciones debido a las subcomunicaciones de las RAM, se observa una importante incidencia de patologías producidas por fármacos en niños en el Nordeste Argentino, confirmando la necesidad de extender la Farmacovigilancia pediátrica a toda Latinoamérica.

⌘ Proyecto GATC [70]

En 2005 surge en Canadá el proyecto GATC (por sus siglas en inglés: **Genotype-specific Approaches for Therapy in Children**) como una de las iniciativas nacionales más prometedoras en materia de Farmacovigilancia. Los líderes del proyecto, el farmacólogo Dr. Bruce Carleton y el genetista Dr. Michael Hayden, decidieron aprovechar los avances de la genómica y la tecnología para buscar soluciones al problema de las RAM. El proyecto GATC reunió a profesionales de la salud de todo Canadá; farmacéuticos, enfermeras, médicos, genetistas, etc., y conformó una red de los 10 hospitales pediátricos más importantes del país, cubriendo así más del 75% de todos los niños canadienses que son atendidos en estas instituciones. El proyecto Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) es una red de 10 hospitales pediátricos en todo Canadá enfocados a la vigilancia activa de las RAM (véase la figura 20).

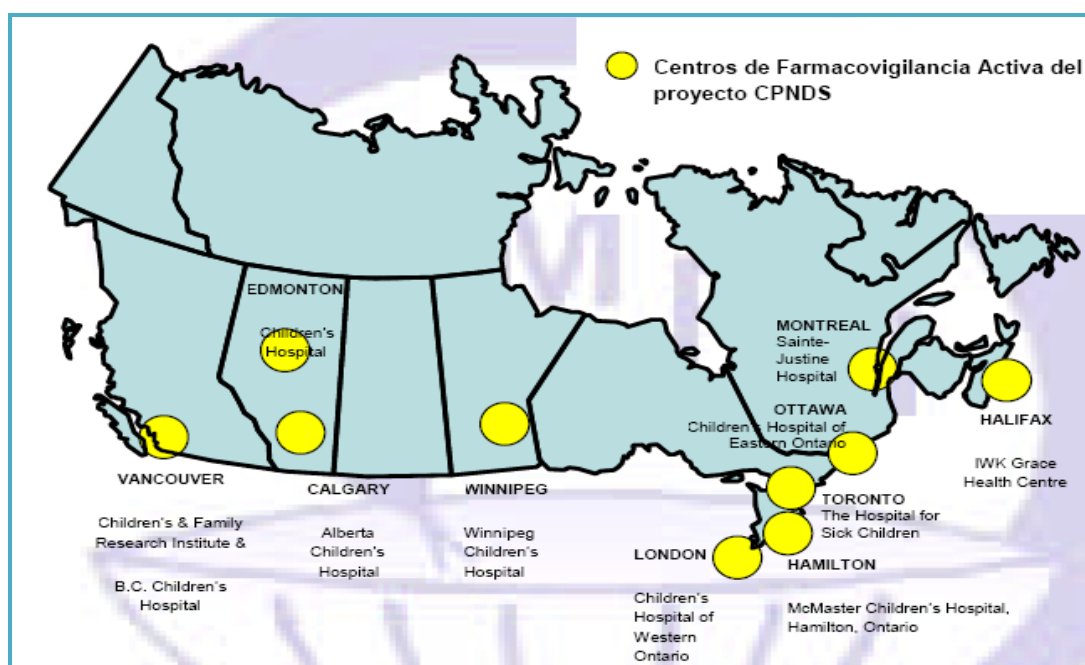


Figura 20 **Proyecto CPNDS**

Hoy, a 4 años de iniciado el proyecto GATC, se han registrado más de 1500 casos de RAM severas con sus respectivos controles y se han identificado los polimorfismos genéticos asociados a tres importantes RAM: muerte infantil por codeína en madres lactantes, cardiotoxicidad por antraciclinas y ototoxicidad por cisplatino. Los resultados obtenidos con la Farmacovigilancia de la codeína, permitieron que la FDA publicara una

advertencia sobre el uso de codeína en madres lactantes para proteger la seguridad de sus bebés.

En el 2009 el proyecto GATC ha cambiado de nombre a Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS por sus siglas en inglés) iniciando con ello el estudio farmacoepidemiológico y farmacogenómico de nuevas asociaciones fármaco-RAM.

El principal objetivo es que a mediano plazo sea posible diseñar test de diagnóstico que permitan detectar polimorfismos genéticos que pongan en riesgo a los pacientes de desarrollar RAM severas, de modo que éstas puedan prevenirse o bien minimizarse su morbi-mortalidad.

⌘ **Reacciones adversas a la oxacilina (OxAR) en niños hospitalizados: un estudio prospectivo** ^[71]

Dado que los pacientes pediátricos no están incluidos en ensayos clínicos para la actividad terapéutica de medicamentos y evaluación de la seguridad, que son la población más expuesta a los efectos secundarios indeseables. Además, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de este cambio de grupo de edad con el tiempo y el resultado, es que los niños son particularmente vulnerables al uso de medicamentos inadecuados.

Las infecciones son la causa más común en la infancia y existe una alta prevalencia de la prescripción de antimicrobianos en pediatría. La oxacilina es un antibiótico betalactámico semisintético, que inhibe la proliferación de estafilococos productores de penicilinas (betalactamasa). Es una isoxazolpenicilina y, por lo tanto, pertenece a la familia penicilinas antiestafilocócicas (resistentes a la betalactamasa).

Este medicamento puede causar reacciones de hipersensibilidad en pacientes alérgicos a la penicilina o con asma. Las reacciones inmediatas generalmente ocurren dentro de los 20 minutos después de la ingesta y puede causar urticaria, angioedema, laringoespasma, colapso vascular y muerte. Estas reacciones anafilácticas son muy raras y ocurren

generalmente después de la administración parenteral, pero hay casos que ocurren después del tratamiento oral.

Dahlgren *et al.* determinaron una tasa elevada de reacciones adversas con oxacilina y nafcilina en comparación con otros medicamentos anti-infecciosos, esto al revisar los registros de los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana entre 1990 y 1994.

Las reacciones más frecuentes fueron erupción cutánea y flebitis. Un estudio realizado en pacientes con edades que varían de dos a nueve años de edad, se les realizaron una serie de exámenes de laboratorio (sedimentación globular, proteína C reactiva y pruebas de función hepática) también demostró la prevalencia de las reacciones adversas más frecuentes a la medicación en los pacientes tratados con oxacilina en comparación con otros agentes antimicrobianos. Souza *al* demostraron que la exposición a la oxacilina es un factor de riesgo de reacciones adversas potencialmente graves, como por ejemplo en el caso de nefritis intersticial, por lo que su uso está contraindicado en nefropatías.

En el mercado farmacéutico brasileño, la oxacilina es exclusivamente para uso hospitalario. Se vende en botellas de ampollas y cápsulas, con un alto grado de uso endovenoso en el ámbito hospitalario. El medicamento es vendido por ocho laboratorios farmacéuticos y similares formas genéricas.

Las reacciones adversas a la oxacilina representan el 14.4% de los casos médicos de reacciones adversas registradas por el Centro de Farmacovigilancia de Ceará (Ceface) en el año de 1999 y existe un número creciente de casos de reacciones adversas a la oxacilina (OxAR) en relación al total del número de notificaciones (1.6, 13.1 y 14.4% en 1997, 1998 y 1999 respectivamente). Las reacciones fueron más frecuentes en hombres, principalmente en los 14 años de edad. En el año de 1999, una grave y un caso fatal de reacción adversa de este agente antimicrobiano fue el resultado de una reacción anafiláctica durante la infusión de oxacilina en un niño con un solo año de edad. El aumento de estas reacciones llamó la atención de profesionales de la salud en los hospitales con la asistencia de Ceface, sobre todo en pediatría, quien demostró su preocupación por el servicio de Farmacovigilancia.

Ante el problema, este estudio tiene el objetivo de investigar y describir las reacciones adversas a la oxacilina en los niños en los dos principales hospitales de la ciudad de Fortaleza, Ceará en Brasil; la primera es un hospital general (Hospital Universitario Walter Cantídio (HUWC) H1) y el segundo, un hospital pediátrico (Hospital Infantil Albert Sabin (EIS) S; H2).

Métodos

Un estudio prospectivo de cohorte en niños expuestos a la oxacilina en las salas de pediatría de dos hospitales públicos de Fortaleza se llevó a cabo de la siguiente manera:

Los niños que recibieron su prescripción a la oxacilina durante la hospitalización se introdujeron en el estudio, previo consentimiento informado de sus padres y tutores, así como respetar todos los derechos del anonimato de acuerdo a los informes de los comités de ética de ambas instituciones. En H1, 42 pacientes fueron seguidos en el período entre octubre de 2000 a julio de 2001 y en el H2, 88 pacientes fueron controlados entre julio de 2001 a marzo de 2002.

Las siguientes fuentes de datos se utilizaron: entrevistas directas con los pacientes de la guardia, las entrevistas con el personal del hospital, los archivos médicos (y de enfermería), prescripciones (expediente médico) y exámenes de laboratorio agregados a los archivos médicos.

Asimismo una estrecha supervisión de medicamentos recetados para determinar la relación con la administración de prescripción, la investigación de las causas de los cambios de prescripción y posible relación con el uso de oxacilina.

Otra información de los archivos médicos fueron: datos demográficos y sociales, la historia clínica, exámenes de laboratorio, los resultados de la dosis y tiempo de exposición a la oxacilina, reacciones adversas, el día de tratamiento en el que la reacción adversa se produce, el reemplazo de oxacilina de otro agente antimicrobiano y el uso de medicamentos para tratar la reacción. En el caso del registro de reacciones adversas de oxacilina en el formulario normalizado de notificación y remisión a Ceface se ha introducido con fines de

evaluación y clasificación de las sospechas de reacciones adversas. Se evaluó la causalidad y la gravedad a través del Programa de Farmacovigilancia de la OMS estandarizado por Ceface y se inserta en una base de datos (Epi Info, versión 6.2).

Las reacciones así como todos los medicamentos involucrados fueron codificados de acuerdo con la OMS: Terminología reacción adversas (WHO-ART) y la clasificación de ATC, respectivamente. Se calcularon promedio y desviación estándar y se realizaron las pruebas de hipótesis, con la aparición OxAR o no-ocurrencia establecida como la variable dependiente. El cálculo del riesgo relativo de OxAR se hizo a través de la tabla de contingencia en caso de exposición por más de 14 días, en comparación con la duración del tratamiento por un período igual o inferior a 14 días. Para el análisis estadístico de varianza fines se utilizaron pruebas de análisis (ANOVA), Kruskal Wallis y la prueba de Chi-cuadrado con $p < 0,05$ y el intervalo de confianza (IC) al 95%.

Resultados

Teniendo en cuenta el número total de niños expuestos a la oxacilina, se observó una mayor incidencia de la exposición de los varones (74 niños, 56.9%). La edad media fue de 3.5, que varía de 0 a 16 años de edad. La hospitalización y el tiempo de exposición correspondió a 25.8 ± 23.3 días y 14.4 ± 6.0 días, respectivamente. La dosis media utilizada de oxacilina fue 216.3 (DP = 121.4) mg / kg / día. De los 130 pacientes expuestos a la oxacilina, 27 presentaban reacciones adversas (incidencia acumulada de 20.8%) con un total de 3.352 pacientes / día de seguimiento y densidad de incidencia de 0.8%. La principal manifestación de OxAR, fue la erupción, que ocurre en un período de tiempo determinado y precedido en muchos casos de picos de fiebre.

La reacción adversa más frecuente fue la fiebre (50%) por lo general ocurre entre 11 y 16 días de tratamiento (85.6%), seguido de exantema (35.7%) principalmente después de los 16 días de tratamiento (86.6%). Otras reacciones adversas observadas fueron: urticaria, leucopenia, edema facial y la picazón, un total de 43 reacciones notificadas. En algunos casos (48.1%) el tratamiento con oxacilina se continuó con la administración simultánea de antihistamínicos y / o corticoides. En los casos en que el tratamiento con oxacilina fue detenido, fue sustituido especialmente por la vancomicina (40%) y cefalexina (33.3%).

También fueron evaluados los casos de OxAR de acuerdo a la causalidad y la gravedad. En el 55.6% de los casos, la oxacilina fue el único medicamento sospechoso de causar la reacción. Un 7.4% tuvieron reacción durante o inmediatamente después de la infusión con oxacilina (*causalidad probable*). En la mayoría de los casos (92.6%) OxAR se consideró de gravedad *moderada*, por tanto el uso de oxacilina fue detenido. Se determinó que el tiempo medio de exposición a la oxacilina fue de 19.4 días en pacientes con OxAR y de sólo 13.1 en los pacientes sin reacciones adversas. El tiempo medio de hospitalización fue de 33.5 en el grupo de pacientes con OxAR y 24 días en los pacientes sin reacciones adversas. Las diferencias entre las medias de las dos variables fueron estadísticamente significativas ($p = 0.05$, IC 95%). El riesgo relativo (RR) de la exposición con oxacilina por más de 14 días fue de 5.49 (37.9 / 6.9) para OxAR.

Discusión

La población estudiada es característica de los pacientes pediátricos más importantes de la región nororiental, en términos de datos demográficos y sociales, las características farmacocinéticas y problemas de salud, para los hospitales de referencia son los hospitales de la elección de la comunidad para la atención médica de emergencia. La incidencia de reacción adversa a la oxacilina en los estudios de población era de 20,8%, valor que es muy superior a los porcentajes establecidos por Impicciatore *et al.*

Las reacciones adversas a la oxacilina se caracteriza por fiebre y erupción cutánea. Los impresos indican que la mayoría de efectos adversos graves relacionados con oxacilina se debe a la reacción cruzada en pacientes hipersensibles a la penicilina. Las manifestaciones que también se incluyen son la enfermedad de la fiebre, urticaria, edema, prurito y edema. La mediana de la dosis diaria de oxacilina utilizado igualaba 216,3 mg / kg de peso, superior a la dosis recomendada (100 a 200 mg / kg de peso) por lo tanto, un dependiente de la posibilidad de dosis no pueden ser descartados. Una investigación detallada sobre el mecanismo probable de reacciones adversas no se ha hecho en este trabajo.

En los estudios de seguimiento de las reacciones adversas, en relación con la clasificación de la causalidad y la gravedad permite la adecuada vinculación del agente causante de las reacciones adversas. De acuerdo a los resultados se demostró que la mayoría de las reacciones se considera *probable*, la reacción se produjo durante la infusión del medicamento.

Algunos de los casos fueron considerados como de causalidad *posible*, además de la oxacilina, otros medicamentos fueron considerados sospechosos de causar la reacción. Sin embargo, ningún caso de oxacilina fue descartado como posible agente de la reacción adversa.

En cuanto a las reacciones adversas, los casos, en su mayoría fueron considerados como *moderados* para las intervenciones terapéuticas causada por OxAR, como por ejemplo, el cambio de medicamentos antimicrobianos y / o el uso de medicamentos para tratar la reacción. En muchos de estos casos, el uso de la dipirona y antihistamínicos se realizó. Cabe destacar que la administración de corticoides y antihistamínicos en la mayoría de los casos se consideran un indicador de reacción adversa.

En cuanto a la sustitución con otros antibióticos, en el estudio, la oxacilina fue reemplazada principalmente por vancomicina y cefalexina. Una evaluación de la seguridad y eficacia de la terapia antimicrobiana realizados por Wynn *et al*, ha demostrado que la vancomicina se asoció a un número significativo de efectos secundarios.

Una asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de exposición a la oxacilina y la aparición de OxAR se observó en los resultados. El tiempo de exposición por más de 14 días, revelaron un factor de riesgo para la ocurrencia de OxAR en comparación con un período más corto o igual a 14 días. Roughhead *et al*, en el estudio de una serie de riesgos para la ocurrencia de reacciones relacionadas con flucloxacilina, un análogo de oxacilina, también identificado como un factor de riesgo de reacciones adversas, la duración del tratamiento dura más de 14 días. Van den auge *et al*, describen casos de niños con diagnóstico de neutropenia relacionados con flucloxacilina, también informó de la necesidad de controlar a los pacientes que reciben este agente antimicrobiano durante más de dos semanas.

El tiempo de hospitalización entre las medianas de los grupos de pacientes con y sin OxAR, era importante para determinar el aumento del tiempo de hospitalización a consecuencia de reacciones adversas.

El problema de las reacciones adversas a isoxazolympenicillins en algunos países ha alentado a los estudios sobre los efectos terapéuticos, posibles alternativas a los antibióticos que se utilizan especialmente en los casos en que los factores de riesgo están presentes.

Linezolid en comparación con oxacilina y dicloxacilina en pacientes con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos fue mejor tolerada y segura, con las ventajas adicionales de la dosis conveniente. Ninguno de los pacientes tuvieron reacciones adversas graves o una mayor incidencia de reacciones adversas en comparación a la oxacilina. Los efectos adversos más frecuentes de linezolid que se reportaron fueron: náuseas, cefalea, vómitos, hipertensión, diarrea y dolor local de la inyección, además de algunas alteraciones en el color de la lengua y el gusto, la elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia.

En Brasil, el registro fue otorgado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), en junio de 2000, con especial necesidad de los estudios de seguridad adicional para los niños.

Cefalexina se informó también como una terapia alternativa posible en el tratamiento de la infección para los tejidos blandos, sin embargo no hay estudios que comparen su eficacia con oxacilina o análogos. Palacios *et al*, evaluaron la eficacia de cephuroxime en comparación con una combinación de dicloxacilina y chloraphenicol en el tratamiento de niños con derrame paraneumónico o empiema. Los resultados del estudio sugieren que el uso de cephuroxime es una alternativa eficaz para el tratamiento de niños con este diagnóstico.

Por otro lado, las reacciones adversas causadas por el uso de oxacilina sin duda aumentan los costos de hospitalización, incluyendo los costos de tratamiento de reacciones adversas y la sustitución del agente causante por antibióticos más caros.

Además, la oxacilina se sustituye por los antimicrobianos de reserva terapéutica, como es el caso de la vancomicina por lo que aumenta el riesgo de provocar resistencia bacteriana.

El Comité de Control de Infección Hospitalaria debe tener cuidado de evitar el uso prolongado de este medicamento, teniendo en cuenta que la relación entre el tiempo de exposición de oxacilina y las presencia de reacciones adversas se estableció. Estas medidas son importantes y necesarias para asegurar el uso racional de la oxacilina.

4. DISCUSIÓN

De acuerdo a la recopilación bibliohemerográfica y electrónica de reportes de reacciones adversas de distintos medicamentos a nivel mundial, a continuación se analiza la problemática de seguridad más frecuentemente encontrada en esta población.

La Farmacovigilancia es la ciencia y actividades relativas a la detección, valoración, interpretación y prevención de efectos adversos u otros posibles problemas relacionados con los medicamentos. Para los propósitos de este análisis, una reacción adversa a un medicamento (RAM) incluye no solo reacciones durante el uso normal del medicamento, sino también reacciones debidas a errores en la administración de medicamentos, no observancia, sobredosis, uso no aprobado, abuso de fármacos y efectos adversos debido al uso de medicamentos tradicionales y complementarios.

Las presentaciones inadecuadas y una falta de conocimiento entre padres y cuidadores conllevan a una serie de problemas que suceden con el uso de medicamentos en el tratamiento de bebés, niños y adolescentes:

- A menudo, se utilizan medicamentos sin aprobación oficial y fuera de las especificaciones descritas en la licencia (ejemplos: formulación, indicaciones, contraindicaciones o edad) constituye un uso no aprobado.
- Los medicamentos sin receta médica, tradicionales y remedios a base de hierbas se pueden conseguir con facilidad, pero en general su uso no está basado en evidencias y con frecuencia es inadecuado.
- Está extendido el uso de medicamentos falsos y de baja calidad.
- El abuso por adolescentes sucede con la prescripción no médica de medicamentos legales y estupefacientes ilegales.
- Están disponibles nuevos e innovadores medicamentos con indicación pediátrica, pero sin evidencias sobre beneficio y riesgo, es decir, pueden ocasionar problemas de seguridad a largo plazo, por ejemplo: el etanercept puede aumentar la susceptibilidad a la tuberculosis o el uso continuado de corticoides inhalados en la primera infancia aumenta el riesgo de retraso del crecimiento y/o osteoporosis.

Además, en países pobres en recursos puede apreciarse lo siguiente:

- Puede que no haya disponibilidad de tratamiento, en particular en tiempos de guerra y lucha civil.
- Los medicamentos pueden adquirirse en la calle a través de proveedores ilegales.
- Los medicamentos se utilizan en programas dirigidos a la salud pública, por ejemplo: para el tratamiento de enfermedades infecciosas endémicas como VIH/SIDA, malaria, tuberculosis y para enfermedades parasitarias.
- En programas de salud pública de países pobres en recursos, la comorbilidad o malnutrición puede exacerbar la toxicidad. La deshidratación está asociada con frecuencia al fallo renal inducido por el ibuprofeno y la malnutrición con hepatotoxicidad por paracetamol.
- Las diferencias culturales pueden conducir a un malentendido en las instrucciones de uso de los medicamentos, en especial la información incluida en el prospecto y la información que fomenta el uso racional de medicamentos.
- Un simple procedimiento de disolución no estéril de polvos para administración oral puede ser un riesgo para la estabilidad del medicamento o incluso para su seguridad. Algunos medicamentos de uso oral tienen que ser disueltos en agua antes de su ingestión. Es importante recordar a los prestadores de cuidados sanitarios que el agua debe ser pura y filtrada, y que después de la disolución, el producto tiene una fecha estricta de caducidad. Esta recomendación es básica especialmente en países en vías de desarrollo.

En muchos países de bajos ingresos, muchos de los suministros de medicamentos están eludiendo el sistema oficial de atención sanitaria. Con frecuencia los consumidores con una limitada capacidad adquisitiva adquieren los medicamentos de conocidos, parientes y vendedores no registrados que tienen poca o ninguna formación sanitaria. En estos países, los medicamentos que requieren prescripción se pueden adquirir a menudo sin ella en los mercados y en las farmacias. El resultado de la automedicación, sin la supervisión de un profesional, también está teniendo un mayor efecto en los niños. Esta situación está relacionada con elevados riesgos de consecuencias adversas debido al riesgo de tomar medicamentos de mala calidad y a la ausencia de información sobre cómo utilizar medicamentos en general.

Incluso, cuando suceden reacciones adversas graves como resultado de automedicarse con productos adquiridos en los mercados callejeros, a menudo no se notifican a ningún profesional sanitario, ya que frecuentemente no es posible visitar un profesional sanitario o se considera demasiado caro. La sociedad civil y las organizaciones no gubernamentales (ONG) necesitan estar comprometidas en solicitar información de las comunidades locales sobre salud infantil y posibles problemas relacionados con medicamentos que afecten a los niños. La información sobre el alcance actual de problemas relacionados con los medicamentos en los niños en estos escenarios solo puede ser recopilada a través de una vigilancia sistemática activa. Los niños afectados y sus padres tienen pocas posibilidades de buscar ayuda activamente de un sistema de atención sanitaria, incluso aunque exista alguno en la comunidad.

Las consecuencias del estado actual del uso de medicamentos en niños incluyen lo siguiente:

- Una dosificación incorrecta causa toxicidad a corto plazo o fallo del tratamiento. Por ejemplo, una dosis estándar diaria de fenobarbital de 15 mg/kg posiblemente será inadecuada para un recién nacido con convulsiones, a menudo es necesaria una dosis de carga superior de 20 mg/kg y se puede considerar más que suficiente una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg.
- La no disponibilidad de formulaciones pediátricas adecuadas obliga a los prestadores de atención sanitaria a recurrir a administrar comprimidos machacados, disueltos en sustancias disolventes o administrar el polvo contenido en la cápsula. Por consiguiente, estas formulaciones son administradas sin ninguna información respecto a su biodisponibilidad, eficacia y toxicidad.
- No siempre se dispone de formulaciones con concentraciones adecuadas para la administración a neonatos, bebés y niños pequeños. Por tanto, las formulaciones de adultos tienen que disolverse o administrarse en volúmenes minúsculos por un periodo de tiempo. Esto conduce a errores de administración (goteos intravenosos cayendo rápido, errores en el cálculo de dosificación y dilución), especialmente en circunstancias que requieren una actuación urgente (como en unidades de urgencias, unidades de prematuros y unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales).

Los factores de riesgo que predisponen a los niños a desarrollar reacciones adversas a un medicamento pueden ser fisiológicos, indirectos o iatrogénicos.

Causas fisiológicas: edad temprana, ej.: neonatos y bebés con las mayores diferencias fisiológicas con respecto a los adultos; cambios continuos en los parámetros de distribución de los medicamentos durante la maduración en todos los grupos de edad.

Causas indirectas: mayor prevalencia de polifarmacoterapia, ej.: en la unidad de cuidados intensivos neonatal; mayor tiempo de estancia hospitalaria, ej.: niños con enfermedades congénitas o crónicas; niños gravemente enfermos, ej.: aquellos que padecen enfermedades neoplásicas.

Causas iatrogénicas: utilización de medicamentos sin aprobación oficial o sin licencia con muy poca información respecto a la dosificación adecuada, ej.: medicamentos utilizados en enfermedades huérfanas como fibrosis quística; número insuficiente de profesionales sanitarios bien formados para tratar a niños gravemente enfermos.

La población pediátrica representa un espectro de fisiologías distintas. El espectro se extiende desde un niño recién nacido prematuro muy pequeño hasta el adolescente. La clasificación de la población pediátrica acordada internacionalmente, hasta cierto punto arbitraria, es la siguiente (las edades son definidas en días, meses y años completos):

- bebés recién nacidos prematuros.
- bebés recién nacidos a término (de 0 a 28 días).
- bebés y niños pequeños (> 28 días a 23 meses).
- niños (de 2 a 11 años).
- adolescentes (de 12 a 16/18 años, dependiendo de la región).

Cambios sustanciales en las proporciones y composición del cuerpo acompañan el crecimiento y desarrollo. Este proceso dinámico de maduración es una de las diferencias entre la población pediátrica y la adulta. Los cambios del desarrollo en fisiología y, consecuentemente, en farmacología, influyen la eficacia, toxicidad y régimen de dosificación de medicamentos utilizados en niños.

En base a los reportes mostrados en este trabajo, se analiza a continuación acerca de los importantes cambios farmacocinéticos que tienen lugar desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Absorción de medicamentos: Durante el periodo del recién nacido, primera infancia y segunda infancia, suceden predominantemente cambios clínicamente importantes del desarrollo en el tracto gastrointestinal que pueden afectar la absorción oral de los medicamentos.

Estos cambios afectan la acidez gástrica, tiempo de vaciado gástrico, motilidad intestinal, área de superficie intestinal, enzimas y transportadores gastrointestinales metabolizadores de medicamentos, secreción de ácidos biliares y lipasas pancreáticas, metabolismo de primer paso, recirculación enterohepática, colonización bacteriana del intestino, dieta en edades distintas y variaciones diurnas. Por ejemplo, los bebés prematuros y a término tienen muy reducida la secreción ácida gástrica. Los neonatos también muestran un vaciado gástrico prolongado. Por tanto, durante el periodo neonatal, medicamentos ácido-lábiles como bencilpenicilina y ampicilina son bien absorbidos, en tanto que la absorción de medicamentos como la fenitoína, fenobarbital y rifampicina es baja. Además, el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago es muy frecuente en el primer año de vida.

El reflujo gastroesofágico excesivo puede resultar en la regurgitación de la medicación, en particular cuando está asociado con un vaciado gástrico retardado, que deriva en pérdida variable e imprevisible de medicamentos administrados de forma oral. A los dos años de edad los niveles de ácido gástrico alcanzan valores de adulto. Los preparados de liberación sostenida no son fácilmente absorbidos en los niños, debido al rápido tiempo de tránsito intestinal. Asimismo, medicamentos con un aclaramiento hepático alto y metabolismo de primer paso tal como propranolol tienen una absorción variable en los niños. En contraste, medicamentos de proteína intacta y alto peso molecular como las inmunoglobulinas, que apenas son absorbidas por niños más mayores y adultos, se absorben más fácilmente en el intestino de bebés por ser más permeable a moléculas grandes. La administración de medicamentos con comidas necesita ser apropiadamente ajustada, aunque la mayor parte de la medicación, excepto medicamentos como la rifampicina, es mejor administrarla con alimentos para mejorar su aceptación.

Distribución de medicamentos: Los bebés recién nacidos tienen un volumen de líquido extracelular mucho más elevado que cualquier otra población pediátrica o adulta. Los bebés prematuros tienen un volumen de líquido extracelular más elevado que los bebés a término, niños más mayores o adultos. El agua corporal total también es más elevada en los neonatos. Por el contrario, el contenido graso es menor en bebés prematuros que en bebés nacidos a término y niños. Como los medicamentos se distribuyen entre agua extracelular y los depósitos de grasa basados en sus coeficientes de solubilidad lípidos/agua, estos cambios en la composición corporal pueden influir la distribución de un medicamento en varios compartimentos del cuerpo. Para medicamentos solubles en agua como los antibióticos aminoglucósidos y cefalosporinas, se necesita administrar dosis iniciales mayores, sobre la base del peso corporal en mg/Kg, para alcanzar concentraciones en plasma similares a las obtenidas en adultos. Los compuestos altamente solubles en lípidos como agentes anestésicos inhalados y agentes sedantes/hipnóticos lipofílicos (como el fenobarbital) presentan volúmenes de distribución relativamente superiores en bebés. Esto está relacionado con el aumento de la proporción de grasa corporal que sucede en el primer año de vida. Además, el volumen de distribución de muchos medicamentos puede estar aumentado porque la unión a proteínas plasmáticas en neonatos y en particular en bebés prematuros es menor que en adultos resultando en un aumento de concentraciones del medicamento “libre”. La barrera hematoencefálica también es funcionalmente incompleta en neonatos.

Función hepática y renal y el proceso de eliminación: El aclaramiento corporal total de muchos medicamentos depende fundamentalmente del metabolismo hepático seguido por la excreción del compuesto original y metabolitos por el hígado y riñones. Medicamentos no polares, solubles en lípidos son metabolizados típicamente a compuestos más polares y solubles en agua antes de la excreción (ej.: teofilina, diazepam y paracetamol), mientras que fármacos solubles en agua son normalmente excretados sin cambios por filtración glomerular y/o secreción tubular renal (ej.: aminoglucósidos, penicilinas y diuréticos). Los procesos metabólicos de fase I incluyen reacciones oxidativas, reductoras o hidrolíticas. Las reacciones de función mixta de enzimas oxidantes en general son más importantes que las reacciones reductoras o hidrolíticas. El metabolismo de fase II, o sintética, comprende la conjugación metabólica del sustrato a compuestos polares tales como ácido glucurónico, sulfato o glicina. Esto normalmente resulta en un compuesto polar soluble en

agua que se excreta con facilidad. Existen diferencias significativas en la capacidad de eliminación de neonatos, bebés y niños. En general, cuanto más prematuro sea un bebé más pobres serán la metabolización hepática y la capacidad de excreción renal. Para medicamentos que se depuran por el hígado, esto lleva a prolongar la vida media en plasma y, por tanto, el tiempo para alcanzar un estado de equilibrio. Asimismo, para medicamentos que son eliminados completamente por los riñones, a mayor prematuridad menor es la capacidad renal de excreción, y por tanto su vida media es más prolongada. Por lo que comparados con niños más mayores y adultos, los recién nacidos requieren dosis más bajas de mantenimiento para evitar toxicidad. Ejemplos de este tipo de régimen de dosificación son metilxantinas, fenobarbital, indometacina, aminoglicósidos y furosemida. La maduración de las diversas funciones hepáticas y renales tiene lugar con alguna variación durante el primer año de vida.

En los niños pequeños, la capacidad de eliminación hepática y renal de muchos medicamentos puede incluso ser mayor que en adultos, lo que a menudo hace necesaria la administración de una dosis de mantenimiento más elevada. La diferenciación entre una dosis de carga y mantenimiento ya no es adecuada. Además de estas diferencias cuantitativas en el metabolismo de los medicamentos, también existen varias diferencias cualitativas entre las vías metabólicas de bebés y niños. Por ejemplo, la N7-metilación de teofilina para producir cafeína farmacológicamente activa está bien desarrollada en bebés recién nacidos, mientras que la desmetilación e inactivación oxidativa son muy ineficaces. Un ejemplo similar es el del paracetamol (acetaminofén). En bebés y niños, la vía metabólica mayor del paracetamol es la conjugación con sulfato mientras que la glucuronidación es la principal vía en adolescentes y adultos.

Farmacodinamia durante el desarrollo: Aunque se conoce mucho sobre los cambios farmacocinéticos durante el desarrollo, la información respecto a los cambios del desarrollo en la farmacodinamia es limitada (acción y toxicidad de los medicamentos). Existen pocos ejemplos que proporcionen evidencias de cambios en la respuesta a los medicamentos durante el desarrollo independiente de cambios farmacocinéticos. Las dianas de los medicamentos, como receptores, transportadores y canales, están también sometidos a los procesos del desarrollo (como lo están las enzimas metabolizadoras). Por ejemplo, el desarrollo más temprano de receptores opioides específicamente en la médula y

protuberancia, donde se localizan los centros respiratorios y cardiovasculares, que en otras partes del cerebro, es concordante con una incidencia mayor clínicamente observada de depresión respiratoria asociada con opioides y de bradicardia asociada con analgesia insuficiente en recién nacidos que reciben opioides. Otro ejemplo clínicamente importante de diferencias farmacodinámicas durante el desarrollo es la mayor respuesta inmunosupresora a la ciclosporina observada en bebés. La concentración en bebés a la que tiene lugar la inhibición del 50% de los monocitos de sangre periférica es solo la mitad que en niños más mayores y adultos. Es necesario investigar el mecanismo molecular exacto.

Asimismo, son necesarias estrategias especiales de desarrollo de medicamentos para niños. Sin embargo, existen diversos obstáculos a superar en este campo especial del desarrollo de medicamentos: obstáculos éticos, incluyendo las dificultades en la obtención de consentimiento informado; necesidad de no invasividad; necesidad de micro-ensayos, ya que el volumen de muestras disponibles (ej. sangre) es generalmente escaso; estratificación de la población de pacientes en al menos cinco categorías: neonatos prematuros, neonatos a término, bebés y niños pequeños, niños mayores y adolescentes; dificultad en predecir efectos a largo plazo durante el proceso de maduración; enfermedades raras (dificulta la inclusión de pacientes y es un mercado pequeño en el que no se amortiza lo invertido); necesidad de formación de pediatras que valoren protocolos de investigación; altos requisitos reguladores.

Los dos responsables principales de la seguridad de los medicamentos en el periodo de aprobación son: los titulares de la aprobación de comercialización (*MAH*/fabricante del medicamento); y las autoridades competentes/agencias reguladoras de medicamentos.

Las investigaciones preclínicas de toxicología reproductiva, mutagenicidad y carcinogenicidad son obligatorias. Los estudios farmacodinámicos preclínicos con animales jóvenes pueden proporcionar indicios importantes para una búsqueda más enfocada de posibles RAM en niños.

Las investigaciones clínicas incluyen estudios de farmacodinamia, farmacocinética y eficacia. Son necesarios estudios de seguridad en la población diana. Estos estudios

pueden ser realizados utilizando diferentes enfoques metodológicos dependiendo del tipo de parámetros de seguridad y de las circunstancias prácticas, clínicas y económicas.

La evaluación de Farmacovigilancia pediátrica puede estar bastante limitada antes de la aprobación, debido a dificultades y deficiencias en los ensayos clínicos previos a la autorización de medicamentos para uso pediátrico. Los tamaños muestrales de los ensayos fase I y fase II son usualmente pequeños e, incluso en ensayos en fase III, el tamaño de la muestra casi siempre se basa en objetivos de eficacia. Por tanto, el tamaño de la muestra limita la capacidad para observar reacciones menos comunes. Los sucesos adversos graves son bastante raros, y en general no son observados en un programa de ensayo clínico pediátrico, en especial si existe un periodo prolongado de latencia antes de su debut clínico o un desencadenante como cambios en el crecimiento y desarrollo. Las RAM en niños no se pueden predecir basándose en aquellas observadas en adultos. Debido a estas limitaciones, debería ser admitida cualquier oportunidad para incrementar la información disponible de seguimiento de RAM, y para organizar y comunicar esta información a la comunidad médica y al público.

Adicionalmente, existen aún más obstáculos relacionados con respecto a la notificación de RAM en pacientes pediátricos:

- El uso de medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas y una elevada proporción de éstos no están aprobados oficialmente siendo muy frecuente en niños (mencionado anteriormente).
- Los niños, en especial niños pequeños, no pueden expresar quejas y las RAM pueden pasar desapercibidas.
- El seguimiento de control a largo plazo es esencial en una población con largas expectativas de vida, y los medicamentos pueden tener un impacto específico en el desarrollo y maduración del sistema óseo, neuronal, conductual, sexual e inmunológico.
- No es inusual la ingestión accidental en niños pequeños e ingestión suicida en adolescentes.
- Uso racional de medicamentos (antibióticos por ejemplo).

- Falta de ensayos clínicos e insuficiente experiencia y habilidades en notificación de RAM.
- Falta desarrollar una lista de medicamentos pediátricos esenciales.
- Falta de formulaciones y dispositivos de administración de medicamentos adecuados para niños.
- No se dispone de una lista pediátrica de valores de laboratorio que dé lugar a señales de alerta de laboratorio.
- Existe incompatibilidad de algunos excipientes en las formulaciones de medicamentos y en mezclas mal definidas de medicamentos tradicionales para uso pediátrico (Dietilenglicol).

En ausencia de ensayos clínicos no pueden establecerse ni la efectividad ni la seguridad de las indicaciones de uso de los medicamentos. Por tanto, es necesario identificar las indicaciones en las que se están utilizando realmente los medicamentos en pediatría, así como las formas de dosificación. Son necesarios estudios de eficacia para determinar los resultados en situaciones clínicas reales, y poder entonces comparar evidencias de daño con efectividad, por grupo de edad.

La valoración real del balance beneficio/riesgo no es una tarea fácil, y es objeto de intensa investigación, pero existe la necesidad, como mínimo, de reunir la información sugerida anteriormente allí donde sea posible. La pediatría plantea una serie especial de riesgos de errores de medicación, predominantemente por la necesidad de realizar cálculos de dosificación, basados individualmente en el peso, edad o masa corporal del paciente y su afección. Esto aumenta la probabilidad de errores, en particular errores de dosificación. En fármacos potentes, donde solo se requiere una pequeña fracción de una dosis adulta para un niño, es muy fácil cometer 10 veces o más errores de dosificación debido a un error de cálculo o pérdida del punto decimal. Además, el registro incorrecto del peso de los pacientes y las dificultades que tienen los profesionales sanitarios al realizar cálculos aritméticos pueden contribuir también a una dosificación incorrecta.

Como se ha tratado anteriormente, muchos fármacos utilizados para tratar a niños no están autorizados (sin aprobación) o están siendo prescritos fuera de los términos de la licencia del producto (prescripción fuera de las indicaciones). Esto representa para los

niños un riesgo adicional de errores de medicación, puesto que las dosis deben calcularse de modo individual para cada paciente, a menudo sin información sobre la dosificación adecuada por parte del fabricante farmacéutico.

Además, las formulaciones de dosis para adultos han de ser manipuladas con frecuencia por el personal de enfermería a nivel de planta, o productos apropiados improvisadamente preparados en la farmacia, para satisfacer la necesidad de pequeñas dosis en pacientes pediátricos. Estas manipulaciones pueden implicar, por ejemplo, cortar o machacar comprimidos, o distribuir o mezclar fármacos con agentes como alimentos o bebidas antes de su administración. Estas prácticas están asociadas a un riesgo alto de errores ya que la biodisponibilidad de los fármacos después de dichas manipulaciones es a menudo desconocida e impredecible. Existe con frecuencia falta de información sobre la compatibilidad y estabilidad.

Además, la falta de estandarización ha causado confusión en los padres originando graves errores de medicación, es el caso de un niño que recibió su dosis normal de 10 mg/ml de suspensión de diazóxido preparada en una farmacia local. En su visita al hospital pediátrico se le administró una solución de 50 mg/ml. Sus padres no leyeron el prospecto y le administraron la misma cantidad de suspensión que era cinco veces mayor a la dosis indicada. Consecuentemente fue necesario hospitalizar al niño.

Cuando un medicamento es comercializado, los profesionales de la salud (médicos, quienes están implicados directamente en el tratamiento con medicamentos pediátricos, farmacéuticos, en particular aquéllos que trabajan en hospitales infantiles, enfermeras, por ejemplo, aquéllas que trabajan en salas de neonatología, otros trabajadores sanitarios, como los estudiantes de enfermería que trabajan en servicios pediátricos y en particular enfermeras especializadas en garantía de calidad y gestión del riesgo y en parte los padres/cuidadores) tienen la responsabilidad primordial de valorar la seguridad del medicamento. Esto también es aplicable al uso no aprobado, que varía entre el 50 y 90% en la población pediátrica en muchos países, como se ha demostrado a través de estudios hospitalarios. Las agencias reguladoras de medicamentos y los fabricantes de medicamentos tienen que asumir la responsabilidad siempre que reciban información de los profesionales sanitarios. Estos profesionales, si están formados adecuadamente, son

quienes están capacitados para observar reacciones y sucesos asociados con un medicamento nuevo en el mercado, cuando es introducido en una población completamente heterogénea de distinta edad, sexo, comorbilidad y polifarmacoterapia. Además, las condiciones ambientales, nutricionales y sociales son moduladores importantes de RAM experimentadas. La vigilancia post-comercialización de los medicamentos es especialmente importante en los medicamentos pediátricos nuevos, pues con frecuencia no son aprobados suficientemente en la fase de desarrollo del medicamento previa a su comercialización.

El sistema actual de regulación del medicamento en países occidentales tiene serios inconvenientes. Siendo la agencia reguladora de medicamentos la responsable del proceso de autorización al comienzo del ciclo de vida del medicamento, existe una necesidad de reforma del sistema para reducir la influencia de conflicto de intereses en la evaluación de sucesos posteriores a la comercialización. Es importante que los fabricantes de fármacos hagan un seguimiento de las reacciones adversas de sus productos una vez estén introducidos en el mercado. La EMEA ha elaborado una guía sobre conducta de Farmacovigilancia de medicamentos utilizados por la población pediátrica. Las RAM notificadas de modo espontáneo siguen siendo una de las fuentes más importantes para detectar señales de seguridad u otras cuestiones en el periodo posterior a la autorización. Sin embargo, se espera que la notificación espontánea solo tenga un valor limitado en el seguimiento de seguridad de medicamentos pediátricos, a menos que pueda superarse la notoria infra-notificación entre profesionales sanitarios, incluyendo pediatras. Se ha estimado que son notificados menos del 10% de todas las RAM graves, y el 2-4% de las no graves.

Las razones de la infra-notificación en medicina general son:

- Falta de información y concienciación entre la mayoría de partícipes en nuestro sistema sanitario actual, probablemente como consecuencia de la no inclusión de la Farmacovigilancia como un tema importante en el programa de estudios universitarios (medicina, farmacia, enfermería).
- Falta de programas de formación para profesionales sanitarios.

- Ausencia en muchos países de sistemas formales de Farmacovigilancia y, si existen, son limitados los esfuerzos realizados para informar a los profesionales sanitarios sobre los sistemas establecidos en un determinado país o región.
- Problemas con el diagnóstico de RAM.
- Problemas con el volumen de trabajo clínico para la mayoría de profesionales sanitarios, en especial en países en vías de desarrollo (ej.: sin tiempo para realizar informes).
- Problemas con el procedimiento de notificación (demasiado burocrático).
- Problemas relacionados con conflictos potenciales (responsabilidad legal) y miedo a consecuencias punitivas, incluyendo una cobertura desfavorable de los medios de comunicación.
- Falta de un sistema de respuestas.

Un seguimiento sistemático y enfocado a nivel local (si es posible informatizado) de las historias clínicas puede convertirse pronto en otro método importante de detección de señales de seguridad. Las ventajas de este enfoque son que:

- Tiene la capacidad de enfocar áreas específicas de importancia para valorar la seguridad de los medicamentos en la vida real, ej.: en la unidad de cuidados intensivos neonatal.
- Las oportunidades de detectar errores de medicación y RAM graves asociados a la dosificación no reconocidos son mucho mayores, esto es importante ya que estos son más frecuentes y en teoría más prevenibles que las reacciones idiosincrásicas.
- Un coordinador con dedicación exclusiva para asuntos de seguridad de los medicamentos debería estar incorporado o empleado en hospitales infantiles y en departamentos de pediatría de escuelas médicas, para un programa especial de notificación sobre uso y seguridad de medicamentos en niños.
- Deberían establecerse centros regionales de Farmacovigilancia con las funciones siguientes: facilitar acceso y contacto a los profesionales sanitarios; definir prioridades para la notificación espontánea; facilitar información y actividades de apoyo para la notificación de RAM; retroalimentación sobre actividades de Farmacovigilancia y por último, aunque no menos importante, desarrollar un sistema

de seguimiento local que utilice las historias clínicas para la detección de RAM graves y errores de medicación.

- Es necesario desarrollar un programa nacional de Farmacovigilancia (PNF) con una estructura ascendente, prestando atención a las características locales o nacionales en cuanto a cultura, clima, recursos, equipamiento, nutrición, comorbilidad y características genéticas.
- Es esencial un sistema único de notificación de RAM y señal de alerta. El procedimiento de notificación debe ser tan simple y claro como sea posible.

Es bien conocido a través diversos estudios farmacoepidemiológicos de pediatría, que el riesgo de RAM aumenta con el tiempo de estancia hospitalaria del paciente; el número de medicamentos que recibe; el alcance de su utilización fuera de las indicaciones autorizadas, y la dinámica de cambios fisiológicos durante la infancia temprana. Además, el seguimiento retrospectivo y prospectivo de las historias clínicas informatizadas, que requiere un papel más o menos pasivo de los profesionales sanitarios, es eficiente en el tiempo comparado con otros sistemas de vigilancia intensiva. Ello probablemente mejorará la notificación espontánea de reacciones farmacológicas, imprevisibles y no asociadas a la dosificación, y las más comunes, y en parte prevenibles, reacciones asociadas a la dosificación de un medicamento.

En la medida en que se disponga de documentación clínica exhaustiva, pero a la vez sencilla y clara, se puede aplicar el mismo enfoque manualmente con protocolos simples en los países menos desarrollados. Tales estudios podrían estar limitados en el tiempo y aportar solo una instantánea como punto de observación del cuidado (enfoque de calidad del uso de medicamentos) pudiendo ser repetidos regularmente. Estos estudios podrían desarrollarse fundamentalmente en colaboración con un centro de Farmacovigilancia regional o el departamento de farmacología clínica de una clínica universitaria o de un hospital en un país concreto. Los estudios también pueden realizarse manualmente con unos doscientos pacientes observados de modo retrospectivo o prospectivo, y pueden enfocarse en problemas relacionados con los medicamentos incluyendo RAM y errores de medicación. Cada estudio debería concluir en un informe y combinando la información de los informes de muchos centros regionales se proporcionará una imagen de los problemas de los medicamentos pediátricos en un país específico.

Algunos países desarrollados tienen establecidos sistemas para notificación, recopilación y análisis de información sobre seguridad de medicamentos. Estos sistemas también están evolucionando actualmente en algunos países en vías de desarrollo. Sin embargo, las administraciones sanitarias en países en vías de desarrollo no pueden depender únicamente de la información generada en países occidentales para predecir RAM y evaluar la seguridad de los medicamentos en su propia población pediátrica, pues:

- Los niños en países en vías de desarrollo pertenecen a distintos grupos étnicos y por tanto tienen una composición genética distinta a la de niños en países desarrollados. Esto puede significar diferencias en el metabolismo de los medicamentos y variabilidad en la frecuencia y gravedad de RAM.
- Los niños en países en vías de desarrollo tienen comorbilidades distintas y padecen un espectro distinto de enfermedades. La malnutrición es endémica y las infecciones parasitarias y enfermedades infecciosas son responsables del importante índice de morbilidad y mortalidad.
- Es necesario considerar los medicamentos específicos de un país teniendo en cuenta las circunstancias y la serie de pasos desde la prescripción hasta que el paciente recibe la medicación.
- Una gran proporción de la población, especialmente en países en vías de desarrollo, utiliza de forma concomitante medicamentos tradicionales y remedios caseros para tratar la enfermedad. Estas medicinas se utilizan con frecuencia para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, alergias y asma bronquial, enfermedades de alta prevalencia en los niños. Es posible que estas medicinas puedan tener interacciones inadvertidas hasta el momento.
- En el pasado, los nuevos medicamentos se introducían en países en desarrollo años después de ser lanzados en países desarrollados. Por tanto, la información generada después de su comercialización en países desarrollados estaba disponible para reguladores, profesionales médicos y consumidores en países en vías de desarrollo, antes de que los nuevos medicamentos fueran introducidos en sus mercados locales. En la presente era de la globalización, los medicamentos nuevos a veces se lanzan casi al mismo tiempo en países desarrollados y en vías de desarrollo. Por tanto, incluso la información preliminar posterior a la

comercialización de países desarrollados puede no estar disponible cuando un medicamento es introducido en países en vías de desarrollo.

- En lo que respecta a la frecuencia y gravedad de RAM la situación varía entre países, no solo por factores como el espectro de enfermedades, comorbilidades variables y composición genética diferente, sino también debido a variaciones en la producción de medicamentos, calidad farmacéutica y composición (excipientes) de productos farmacéuticos producidos a nivel local y diferencias en el uso de los medicamentos (indicaciones, dosis, formulación, vía de administración y disponibilidad).

Finalmente, la importancia de generar información específica de un país sobre RAM pediátricas no puede dejar de destacarse. A menos que se disponga de información generada a nivel local, los proveedores sanitarios no le prestan atención alguna. Es comúnmente admitido que la información generada en otro lugar puede no ser relevante debido a las diferentes circunstancias. Por ello no es sorprendente que incluso los reguladores de medicamentos muestren menos interés en actuar sobre la información generada en otro lugar.

5. CONCLUSIONES

Por el contenido y la información actualizada que este documento presenta, será de interés para todos los profesionales de la salud y profesionales relacionados con este tema.

Se llevó a cabo una recopilación significativa tanto bibliohemerográfica y electrónica de diez años a la fecha sobre reportes de reacciones adversas de diversos medicamentos en pacientes pediátricos a nivel mundial, pudiéndose determinar la problemática de seguridad más frecuentemente encontrada específicamente en esta población.

Se logró a través de la búsqueda de reportes, la descripción de cifras y porcentajes de las reacciones adversas a los medicamentos y prioritariamente de aquéllas que revistan mayor gravedad en la población pediátrica.

Es necesario elevar en toda la población la conciencia en relación con la seguridad del uso de medicamentos, principalmente para niños, ya que durante el desarrollo clínico de los medicamentos se genera una información limitada sobre esta cuestión a través de los ensayos clínicos, por lo que es conveniente proporcionar orientación sobre sistemas eficaces de seguimiento y de seguridad de los medicamentos en la población pediátrica.

Se sugiere aumentar los esfuerzos, entre profesionales de la salud y todo el sistema sanitario público, en vigilar la seguridad de los medicamentos en niños y que no se centre este proceso en adultos solamente.

Los centros regionales y nacionales de Farmacovigilancia en el país, son las instituciones clave para organizar y realizar estudios locales como parte del trabajo de calidad clínica en el uso racional y seguro de los medicamentos. Los pacientes, padres y cuidadores, pueden ser de mucha ayuda si se les proporcionan cuestionarios especiales junto con los prospectos de información del paciente, para fomentar un registro detallado que actúe como complemento del informe médico.

Los partícipes potenciales de vigilancia post-comercialización pueden incluir: grupos y organizaciones de autoayuda de pacientes y padres; compañías de seguros médicos y economistas sanitarios, que puedan tener un gran interés en la prevención de costosos ingresos hospitalarios relacionados con las RAM; centros académicos de docencia hospitalaria que pueden promover métodos y actividades relacionados con Farmacovigilancia, Farmacoepidemiología y Farmacoeconomía en el plan de estudios médicos, enfermería, farmacia y otras profesiones paramédicas.

Se pueden establecer tres enfoques para el seguimiento de seguridad pediátrica: El conocimiento detallado de la fisiopatología de la enfermedad, perfil farmacológico y potencial tóxico de un medicamento facilitará la selección de la información clínica y de laboratorio más apropiada para valorar la seguridad y analizar el riesgo/beneficio.

Todas las actividades de control de seguridad, y experiencias de beneficio frente al riesgo, deben estar sujetas a seguimiento, auditoría y revisión de su impacto sobre la salud pública e individual.

Es esencial verificar que el conocimiento obtenido de la seguridad de medicamentos en pediatría es comunicado y utilizado satisfactoriamente por los profesionales de atención sanitaria. Esto es más importante incluso que en medicamentos para adultos, ante la ausencia de ensayos clínicos para guiar a los clínicos. La información fidedigna autorizada debe estar disponible a profesionales y público que la requiera para contrarrestar cualquier información engañosa que pueda encontrar su vía a través del mismo canal.

Los niños tienen necesidades terapéuticas que posiblemente no pueden ser satisfechas si los medicamentos que representan grandes avances terapéuticos en adultos no son probados y catalogados para uso pediátrico. Es así que el uso de medicamentos sin aprobación y fuera de las indicaciones autorizadas en niños ha sido una práctica común por décadas, esto no ofrece a los niños la misma calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que a los adultos.

El papel del Q.F.B. en ejercicio en la Farmacovigilancia, es que una importante responsabilidad clínica del farmacéutico es la detección temprana de las RAM y otros problemas relativos al uso de medicamentos, así como el control de la eficacia de los mismos. El farmacéutico, como parte del equipo de atención sanitaria, es a la vez una

fuente de información y un evaluador crítico de la información relativa a los medicamentos. Los conocimientos de farmacéutico son de vital importancia para la aplicación del perfil de seguridad de un medicamento a las necesidades particulares de un paciente.

6. REFERENCIAS

- [1] World Alliance For Patient Safety Who, 2005, Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems From information to action; Uppsala, Sweden.
- [2] Organización Mundial de la Salud, 2004, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Boletín No. 9; Ginebra, Suiza.
- [3] Organización Mundial de la Salud, 2008, Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado; Ginebra, Suiza.
- [4] De Abajo FJ. y col, 2003, La Farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias, Revista Pediátrica. Atención Primaria; México D.F., pp. 683-706.
- [5] World Health Organization. The Uppsala Monitoring Center, 2007, Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; Uppsala, Sweden.
- [6] A. R, Gennaro, 1998, Remington Farmacia. 19ª edición, Ed. Médica Panamericana; Buenos Aires, Argentina., pp. 1126-1144.
- [7] Hughes ML. and col., 2002, Review of national spontaneous reporting schemes: strengths and weaknesses. Adverse Drug React Toxicol., pp. 231-241.
- [8] Organización Mundial de la Salud, 1969, Vigilancia farmacológica internacional. Función del Hospital, Serie de Informes Técnicos No. 425; Ginebra, Suiza., pp. 1-7.
- [9] World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre, 2002, Viewpoint Part 1, Collaborating Centre for International Drug Monitoring; Uppsala, Sweden.
- [10] Center of Drugs Evaluation and Research (1999), Report of the Nation, [En línea], US Department of Health and Human Services, FDA, 2000, http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta agosto 5 de 2009].

- [11] Pascuzzo C. (2005), Estudio de nuevos fármacos, [En línea], 2005, [http://www.geocities.com/carminepascuzzolima/Estudio Nuevas Drogas.PDF](http://www.geocities.com/carminepascuzzolima/Estudio+Nuevas+Drogas.PDF), [consulta agosto 8 de 2009].
- [12] CIIMET (2004), Farmacovigilancia, [En línea], 2004, [http://libdoc.who.int/hq/2004/WHO EDM 2004.8 spa.pdf](http://libdoc.who.int/hq/2004/WHO+EDM+2004.8+spa.pdf), [consulta agosto 11 de 2009].
- [13] Dimasi JA, Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States, [En línea], *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1995, pp 1-14, http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta agosto 18 de 2009].
- [14] Marovac J. (2001), Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco, [En línea], *Revista Médica de Chile*, 2001; 129 (1), http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta agosto 24 de 2009].
- [15] Faust R.E, 1991, Project Selection in the Pharmaceutical Industry., pp. 23-35.
- [16] Young F.E, 1999, From the Test Tube to Patient: New Drug Development in the U.S. The Reality Behind the Headlines. FDA No. 94.
- [17] Smith R.B, 1998, The Development of a Medicine. Stockton Press N.Y.
- [18] Thesing J, 1997, Visión Retrospectiva y Futura de la Investigación en el Campo de la Terapéutica Medicamentosa, *Cienc. Ind. Farm.* Vol. 5, No. 3.
- [19] Bondani A.G, 2000, La Seguridad de un Nuevo Medicamento, Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica. Taller Editorial, S.A.
- [20] Goodman L.S. y col., 1995, The Pharmacological Basis of Therapeutics, The MacMillan Company; London, Toronto.
- [21] Snell E.S, 2001, Postmarketing Development of Medicines, *Pharm. Int.* 33.
- [22] World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre, 2010, Safety Monitoring of medicinal products. Guidelines for setting and running a pharmacovigilance centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; Uppsala, Sweden.

- [23] Organización Mundial de la Salud, 2006, Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, Boletín AIS COIME. No. 27.
- [24] Madurga M, 2002, Nuevo marco de la Farmacovigilancia en España, Industria Farmacéutica., pp. 64-68.
- [25] Litter M, 1988, Farmacología Experimental y Clínica, 7ª edición, Ed. El Ateneo; Buenos Aires, Argentina., pp. 105-111.
- [26] Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1985, El Farmacéutico y la Farmacovigilancia en el Hospital, Ediciones Médica. Ciba-GEYGI S.A., Madrid., pp. 34-55.
- [27] Barkett D.L, 1985, Monitoring for Drug Safety, 2nd edition, MTP Press Limited Lancaster., pp. 125-135.
- [28] Miller W.A, 1998, Técnicas básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica, Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital. Health Sciences Consortium, Inc, NY., pp. 216-224.
- [29] Palop R. y col., 1991, Farmacovigilancia. Conceptos y Fines. Métodos, Reunión de Majadahonda, España., pp. 9.
- [30] World Health Organization, 1973, Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board, Geneva.
- [31] Ley General de Salud, 1987, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Secretaría de Salud.
- [32] Grupo de Farmacovigilancia INVIMA. (2006), Programas de Farmacovigilancia en América Latina, [En línea], Boletín de Farmacovigilancia, 2006; http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/docs_boletines/BOLETIN%2014.pdf, [consulta septiembre 10 de 2009].
- [33] Naranjo C.A, 1992, Reacciones adversas a medicamentos en: Farmacología Clínica, Métodos de Farmacología Clínica, Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud., pp. 330-350.
- [34] Fobter R.W, 1991, Basic Pharmacology, 3ª edición, Ed. Butter Worth Heinemann., pp. 19-25.

- [35] Pelta F.R, 1992, Reacciones Adversas Medicamentosas Valoración Clínica, Ediciones Díaz de Santos, S.A; Madrid, España., pp. 3-21.
- [36] Pascuzzo C, (2006), Reacciones adversas medicamentosas, [En línea], Boletín de Farmacovigilancia, 2006; <http://www.geocities.com/carminepascuzzolima/RAM.PDF>, [consulta septiembre 21 de 2009].
- [37] Valsecia M, 2002, Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos, Capítulo 13., pp.135-147.
- [38] National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, (1998), NCCMERP Taxonomy of medication errors, [En línea], 1998; <http://www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm>, [consulta octubre 2 de 2009].
- [39] Leape LL. and col., 1998, Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events, Boston: Institute for Healthcare Improvement.
- [40] Diaz I, (2005), Farmacovigilancia vs Reacción adversa a medicamentos, [En línea], 2005; <http://www.ciencias.com>, [consulta octubre 7 de 2009].
- [41] Martínez A. y col., 2006, Uso de algoritmos en Farmacovigilancia, Infarmate.
- [42] Laredo M, (1994), Tesis: Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos vasculares en el medio hospitalario, [En línea], 1994; <http://www.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/D/0/AD0038701.pdf>, [consulta octubre 12 de 2009].
- [43] Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia, (2006), Farmacovigilancia de la Región de Murcia, [En línea], 2006; http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/103333_BOLETIN20FV1.pdf, [consulta octubre 21 de 2009].
- [44] International Pharmaceutical Federation, (1998), Declaración de la FIP sobre Normas Profesionales: La atención farmacéutica, [En línea], PO Box 84200, 2508 AE The Hague, The Netherlands, 1998; http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id.283&table_id=, [consulta octubre 28 de 2009].

- [45] Remington, 2003, Farmacía, 20ª ed, Tomo 2, Ed. Médica Panamericana; Buenos Aires, Argentina., pp. 2506.
- [46] Hartzema G.A. y col., 1991, Pharmacoepidemiology: the Role of the Clinical Pharmacist, Contemporary Pharmacy Issues., pp. 1-29.
- [47] Smith R.A, 1987, Pharmacoepidemiology: adverse drug events. Identification and attribution, Drug Intelligence and Clinical Pharmacy., pp. 915-920.
- [48] Routledge P, 1998, 150 years of pharmacovigilance, The Lancet., pp. 351:1200-1201.
- [49] Comité de consenso: Cts-131, Cts-259, Cts-164, (2002), Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos, [En línea], Ars Pharmaceutica, 2002; <http://www.correofarmaceutico.com>, [consulta noviembre 4 de 2009].
- [50] Dres J.M. y col., (2004), Servicio de Farmacología Clínica, [En línea], Departamento de Farmacología y Terapéutica. CS Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona, 2004; <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novidades/medicamentosysalud/mysv3n27277.pdf>, [consulta noviembre 18 de 2009].
- [51] Terrés C.R, (1996), Diseño estadístico de ensayos clínicos, Medicina Clínica, [En línea], 1996, <http://www.healthvalue.org/pdfs/Nuevo%206.pdf>, [consulta diciembre 4 de 2009].
- [52] Hulley S.B. y col., 1993, Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico, Ed. Doyma, Barcelona.
- [53] Centro Nacional de Farmacovigilancia S.S.A, 1998, Introducción a la Farmacovigilancia.
- [54] Laporte J. R. y col., 1983, La evaluación de los medicamentos tras su comercialización, Ed. Salvat; Barcelona, España.
- [55] Honorato J. y col., (2001), Servicio de Farmacología Clínica Universitaria de Navarra. [En línea], Centro de Salud de Iturrama, Pamplona, 2001; <http://www.elmedicointeractivo.com/farmacía/temas/temas1-2/farmaa.htm>, [consulta febrero 8 de 2010].

- [56] Moreno D, (2005), Interferencias de medicamentos con pruebas de laboratorio, [En línea], Revista Cubana de Farmacia 2005: 39(3); http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_3_05/far12305.htm, [consulta febrero 12 de 2010].
- [57] AMFV, (2010), Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones/eventos adversos espontáneas, [En línea], 2010, http://cofepris.salud.gob.mx/pyp/farmaco/GUIA_ESPONT_.pdf, [consulta marzo 8 de 2010].
- [58] AMFV, (2007), Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR), [En línea], 2007, www.respyn.uanl.mx/ix/3/contexto/guia_psur.pdf, [consulta marzo 13 de 2010].
- [59] Herrera J. y col., 2007, Atención Farmacéutica en Pediatría, Elsevier. España., pp. 548.
- [60] Jiménez R. y col., 2005, Farmacología en pediatría para enfermeras, El Manual Moderno. Hospital de Pediatría. Terapia intensiva Pediátrica. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
- [61] Fontanarosa PB. y col., 2004, Postmarketing surveillance-lack of vigilance, lack of trust, JAMA., pp. 292:2647-2650.
- [62] Rodríguez JL. y col., (2006), Farmacovigilancia, [En línea], Centro de Información de Medicamentos Institucional. Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos del HIMFG. Base de datos del CIMM de la OMS; Uppsala, Suecia; 2006; <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2009/hi091e.pdf>, [consulta abril 5 de 2010].
- [63] Olsson S, 2001, WHO Programme Officer, Manager External Affaire. The Uppsala Monitoring Centre; Uppsala, Sweden.
- [64] Kamel C, (2008), Farmacología en pediatría, [En línea], Rev. Iberoamericana del Dolor. 2008; http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/Promover_seguridad_medicamentos_ninos.pdf, [consulta mayo 18 de 2010].
- [65] Ministerio de sanidad y consumo, (2009), Medicamentos en pediatría, [En línea], Madrid, España. 2009; <http://www.msps.es/organizacion/ministerio/home.htm>, [consulta julio 15 de 2010].

- [66] Hernández A., y col., 2004, Pacientes pediátricos, Hospital Ángel A. Aballi. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia; La Habana, Cuba.
- [67] Ramírez SM., y col., 2007, Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados, Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato de Medicina Dr. Pablo Acosta Ortíz. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado; Caracas, Venezuela.
- [68] Maldonado C., y col., 2008, Epidemiología de las reacciones adversas a los medicamentos, Universidad del Rosario; Bogotá, Colombia.
- [69] Valsecia M., y col., 2008, Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos, Centro Regional de Farmacovigilancia. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad del Nordeste; Buena Aires, Argentina.
- [70] Carleton B., y col., (2010), Genotype-specific Approaches for Therapy in Children, [En línea], 2010, www.amfh.org.mx/documentos/BOLETIN_4_Febrero_2009.pdf, [consulta octubre 23 de 2010].
- [71] Figueras A., y col., 2003, Farmacovigilancia Acao Na Reacao, Centro de Vigilancia Sanitaria. Secretaría del Estado de Sao Paulo, Brasil.

7. GLOSARIO

Abuso: Uso excesivo intencionado, persistente o esporádico de un medicamento que se ve acompañado de efectos nocivos físicos o psicológicos (Real Decreto 711/2002, BOE 20/07/02).

Aclaramiento: El término aclaramiento suele referirse al aclaramiento de sangre, plasma o suero, dependiendo del líquido concreto que se valore. El aclaramiento es equivalente a una cantidad de líquido corporal suficiente para eliminar todo el fármaco por unidad de tiempo. Por tanto, un aclaramiento sérico de 100 ml/min significa que en un minuto todo el fármaco podría haber sido eliminado de 100 ml de suero (teniendo en cuenta que el suero no existe realmente dentro del cuerpo). Esta eliminación puede producirse a través de tejidos de distribución, metabolismo o excreción.

Adulteración: Condición en la que el contenido o naturaleza de un medicamento, producto biológico, dispositivo médico o suplemento dietético, resulta de un proceso de manufactura que no se ajusta a las Buenas Prácticas de Manufactura.

Adverse Event Reporting System (AERS): Es la base de datos computarizada del sistema de notificación de eventos adversos computarizado de la FDA diseñada para avalar las evaluaciones de seguridad de los programas de postcomercialización para todos los medicamentos y productos biológicos aprobados.

Agencia Española del medicamento (AEM): Es el organismo con la responsabilidad reguladora de medicamentos en España. Es un organismo autónomo que se integra y forma parte del Sistema Nacional de Salud, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, con personalidad jurídica diferenciada y plena capacidad de obrar, y actuando bajo las directrices del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación en lo relacionado al medicamento veterinario.

Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA): Organismo creado para coordinar los recursos científicos de los Estados miembros dedicados a evaluar y controlar las especialidades farmacéuticas que se autorizan a través del procedimiento centralizado. También coordina el procedimiento de arbitraje cuando el reconocimiento mutuo de las autorizaciones nacionales entre los estados miembros no resulta posible.

AINES: (Antiinflamatorios no esteroideos) son un grupo variado y químicamente heterogéneos de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente. Todos ejercen sus efectos por acción de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Los antiinflamatorios no esteroideos disponibles en el mercado inhiben la actividad tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como a la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, por lo tanto, la síntesis de

prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que es la inhibición de la COX-2 la que en parte conlleva a la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINES, sin embargo, aquellos que simultáneamente inhiben a la COX-1 tienen la capacidad de causar hemorragias digestivas y úlceras, en especial la aspirina. Por lo tanto, se enfatizan las ventajas de inhibidores selectivos para la COX-2.

Alergeno: Es una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad (alergia) en personas susceptibles, que han estado en contacto previamente con el alérgeno. Esta reacción de hipersensibilidad involucra el reconocimiento del alérgeno como sustancia "extraña" y ajena al organismo en el primer contacto. En exposiciones posteriores, el sistema inmunológico reacciona a la exposición de forma excesiva, con la liberación de sustancias que alteran la homeostasis del organismo, lo que da lugar a los síntomas propios de la alergia.

Alerta o señal: Información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información" (*WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*).

Algoritmo: Proceso sistematizado de decisión, que consiste en una secuencia ordenada de pasos, en el que cada uno de éstos depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores.

Anticuerpo: Los anticuerpos (también conocidos como inmunoglobulinas) son glucoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre o en otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos (antígenos).

Antígeno: Sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmune. La definición moderna abarca todas las sustancias que pueden ser reconocidas por el sistema inmune adaptativo, bien sean propias o ajenas. Los antígenos son usualmente proteínas o polisacáridos. Los lípidos y ácidos nucleicos son antigénicos únicamente cuando se combinan con proteínas y polisacáridos. Los antígenos no-microbianos exógenos (ajenos al individuo) pueden incluir polen, clara de huevo, y proteínas de tejidos y órganos transplantados, o proteínas en la superficie de glóbulos rojos transfundidos. Cada antígeno está definido por su anticuerpo, los cuales interactúan por complementariedad espacial. La zona donde el antígeno se une al anticuerpo recibe el nombre de epítipo o determinante antigénico, mientras que el área correspondiente de la molécula del anticuerpo es el paratopo.

Armonización: proceso de búsqueda de consenso sobre requisitos y procedimientos para el registro de productos farmacéuticos y otros asuntos regulatorios. En su proceso participan autoridades reguladoras y la industria farmacéutica.

Auditoría: Examen independiente y sistemático de las actividades y documentos relacionados con las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, para determinar si las actividades a evaluar fueron realizadas y si los datos fueron registrados, analizados, evaluados y comunicados correctamente, de acuerdo con los manuales, procedimientos normalizados de trabajo, las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y los requisitos reguladores pertinentes.

Base de datos de Farmacovigilancia: Sistema informático que permite el registro de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y la gestión de alertas o señales.

Beneficio: Habitualmente se expresa como el efecto terapéutico demostrado que tiene un producto, aunque también debe incluir la valoración subjetiva del paciente acerca de estos efectos.

Beneficioso: Efecto de una intervención terapéutica que se considera ventajoso para el paciente. Los efectos beneficiosos pueden haber sido buscados o ser inesperados.

Beneficio/riesgo, relación: Relación entre los beneficios y los riesgos que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, etc. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación.

Biodisponibilidad: Término farmacocinético que alude a la fracción libre o disponible de un medicamento que alcanza su diana terapéutica o sitio de acción sobre el que realiza su actividad.

Bioética: Ética de la investigación clínica. Para que un ensayo clínico u otro estudio sea ético, es necesario (1) que haya razones para dudar de cuál es la estrategia con una relación beneficio/riesgo más favorable (*equipoise*), o que, en caso de que sólo se pruebe un tratamiento, haya razones para suponer que sus beneficios son superiores a sus riesgos; (2) que el diseño sea correcto y los investigadores cualificados, (3) que los participantes lo sean con conocimiento de causa y libre y voluntariamente. Los cuatro principios básicos de la bioética son el respeto por las personas, la beneficencia, la justicia (enunciadas en el Informe Belmont) y la no maleficencia, enunciada por D Gracia.

Biológicos: Producto médico preparado a partir de material biológico de origen humano, animal o microbiológico (como productos sanguíneos, vacunas, insulina, etc.).

Bloqueadores beta: En farmacología, los betabloqueantes (bloqueadores- β) son fármacos usados para varias indicaciones, en particular en el mantenimiento de los trastornos del ritmo cardíaco y en la cardioprotección seguida de un infarto de miocardio. Los betabloqueantes son también llamados agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos o antagonistas beta.

Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV): Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: -La autenticidad y la calidad de los datos recogidos en Farmacovigilancia, que permitan evaluar en cada momento los riesgos atribuibles al medicamento. -La confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas. -El uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta.

Causa alternativa: En la evaluación de la relación de la causalidad, la existencia de una explicación, una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente, más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.

Causalidad (ver también Imputabilidad): El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa, lleva a determinar una categoría de causalidad.

Categorías de causalidad: Las categorías descritas por el Centro de Monitoreo de Uppsala, son las siguientes:

- **Definitiva:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- **Probable:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamento o sustancia, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

- **Posible:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamento o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.
- **Condicional / No clasificada:** acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable / Inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Centro Autónomo de Farmacovigilancia: Es la unidad funcional vinculada al Sistema Sanitario, designada por el órgano competente en materia de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma, responsable de la realización de los programas oficiales de Farmacovigilancia en su Comunidad Autónoma: programación, coordinación, recogida, evaluación, codificación y registro en la base de datos, formación e información sobre reacciones adversas a los medicamentos. Para la realización de sus funciones requiere la acreditación de sus técnicos por el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Centro Coordinador del SEFV: Es el centro español de referencia sobre Farmacovigilancia. Está ubicado en la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, de la AEM. Armoniza las tareas de los órganos competentes en materia de Farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas ó Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, administra la base de datos FEDRA, coordina los Comités Técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia y lo representa en los foros internacionales oficiales.

Ciclooxigenasa 1 (COX1): Tiene como función la regulación de la proliferación de las células normales o neoplásticamente transformadas. La COX-1 es constitutiva en todos los tejidos especialmente en riñón y el tubo gastrointestinal. Participa en la producción de prostaglandinas que intervienen en procesos fisiológicos tales como: protección del epitelio gástrico, mantenimiento del flujo renal, la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos y también se expresan en el endotelio vascular. Se encuentra asociada al retículo endoplásmico de las células.

Ciclooxigenasa 2 (COX2): Tiene como función mediar en los procesos de inflamación y en la señalización por prostanooides. La COX-2 se expresa tras inducción inflamatoria, aunque es constitutiva en SNC y riñón. La expresión de la COX-2 es provocada por diversos mediadores inflamatorios (interferón γ , factor de necrosis tumoral α , interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales y osteoblastos) y tejidos (aparato reproductor, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y ciertos tejidos afectados por procesos neoplásicos). Se encuentra asociada a la envoltura nuclear de las células.

Ciclooxigenasa: La Ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina-endoperóxido sintetasa, es una enzima que permite al organismo sintetizar prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

Citocromo P₄₅₀: se refiere a una familia de hemoproteínas presentes en todas las células de los mamíferos (excepto las células de la sangre y de los músculos esqueléticos) que catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas. El sistema citocromo P₄₅₀ tiene una gran importancia porque está implicado en la activación o desactivación de muchos fármacos, participa en la transformación de productos químicos en moléculas muy reactivas capaces de causar graves lesiones a los tejidos o de provocar mutaciones y participa en el metabolismo de los esteroides y de los ácidos grasos. El objetivo perseguido por este sistema es el oxidar las sustancias a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados.

Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC): Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos. Cada uno de estos grupos (primer nivel) está subdividido hasta cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco.

Combinación a dosis fija: Producto farmacéutico que contiene dos o más principios activos en cantidades determinadas.

Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH): Es el órgano colegiado de asesoramiento técnico y científico en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos de uso humano, adscrito a la Agencia Española del Medicamento. Está constituido por representantes de las Administraciones sanitarias y por expertos en materias relacionadas (farmacólogos, médicos clínicos, farmacéuticos de hospital, epidemiólogos, etc.) designados para un período de 4 años. El CSMH cuenta con el asesoramiento científico del Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia: Órgano integrado por la Agencia Española del Medicamento y los órganos competentes en materia de

Farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas, en particular el Subdirector General de Seguridad de Medicamentos y la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (que ejerce las tareas de Secretaría), junto con los Centros que designen los órganos competentes de las Comunidades Autónomas. En su seno tiene lugar la discusión científica de las señales generadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia y se armonizan los procedimientos necesarios para garantizar la homogeneidad en el tratamiento y evaluación de los datos recogidos en las notificaciones de sospecha de reacciones adversas (Real Decreto 711/2002, BOE 20/07/02).

Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*): Organización fundada en 1990, que celebra conferencias periódicas en la cual participan las autoridades reguladores y las asociaciones farmacéuticas de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos y, como observadores, la de otros países y la OMS. Tiene como propósito prevenir la duplicación de estudios preclínicos y clínicos que ocurren debido a diferentes regulaciones de los distintos países así como, en general, estandarizar los procesos de regulación de los medicamentos y de la vigilancia de su calidad farmacéutica.

Confidencialidad: Respeto del secreto de la identidad de la persona para la que se ha notificado una sospecha de reacción adversa a una unidad de Farmacovigilancia y que se extiende a toda la información de carácter personal o médico. De forma similar, se mantendrá la confidencialidad de la información personal relativa a los profesionales notificadores. En todo el proceso de recopilación de datos de Farmacovigilancia deben tomarse las precauciones precisas para garantizar la seguridad de los datos y su confidencialidad, así como su inalterabilidad durante los procesos de tratamiento y transferencia de la información.

Denominación común internacional, DCI. (*International Nonproprietary Name for pharmaceutical substances, INN*): Nombre recomendado por la OMS para cada medicamento, su finalidad es conseguir una buena identificación de cada medicamento en el ámbito internacional.

Desenlace: Curso final de una reacción adversa a un medicamento.

Dispositivo médico: Artículo, instrumento, aparato o artefacto, incluyendo sus componentes, partes o accesorios, fabricado, vendido o recomendado para uso en: 1) diagnóstico, tratamiento curativo o paliativo o prevención de una enfermedad, trastorno o estado físico anormal o sus síntomas, en un ser humano; 2) restauración, corrección o modificación de una función fisiológica o estructura corporal en un ser humano; 3) diagnóstico del embarazo en un ser humano; 4) cuidado de seres humanos durante el embarazo o el nacimiento, o después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido. El dispositivo médico no logra su propósito para el cual se emplea a través de una acción

química en el cuerpo o sobre el mismo, y además, no es biotransformado durante su empleo.

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia: Es la unidad de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, desde donde se gestionan todos los temas relacionados con las materias de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología que son competencia de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

Documentos fuente: Documentos, datos y registros originales (por ejemplo, registros de hospital, hojas clínicas, notas de laboratorio, memoranda, diarios de los sujetos o listas de verificación de evaluación, registros de entrega de la farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, copias o transcripciones certificadas después de verificarse que son copia exactas, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilm, rayos x, expedientes de los sujetos y registros conservados en la farmacia en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico. Todo documento original en relación con un informe de Farmacovigilancia, especialmente: Informe de la conversación telefónica o envío postal inicial del notificador, nota interna procedente del visitador médico; Ficha de recogida de sospecha de reacciones adversas (cumplimentada por el notificador o una persona encargada de Farmacovigilancia), resultados de pruebas complementarias o altas hospitalarias; envíos postales (inicial, de seguimiento, final); listados de recogidas informáticas (noticias, resúmenes, tablas) relacionadas con el informe.

Dosis: Cantidad de un fármaco necesaria para obtener un efecto, se expresa en mg/Kg (mg de fármaco/Kg del paciente). La dosis puede ser terapéutica, tóxica, letal, mínima y máxima.

Efectividad (ver también *Eficacia* y *Eficiencia*): Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada.

Efecto adverso (ver *Reacción adversa al medicamento*): Sinónimo de reacción adversa y efecto indeseado.

Efecto colateral (ver *Reacción adversa al medicamento*): Cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente.

Efecto de primer paso: Fenómeno por el cual algunos fármacos son metabolizados entre el sitio de absorción y la circulación sistémica. El efecto del primer paso o eliminación presistémica ocurre cuando un fármaco es "extraído" por el hígado desde la sangre venosa

portal durante su transferencia desde el tracto gastrointestinal hacia la circulación sistémica y sólo es significativo para aquellos fármacos que tienen alta depuración plasmática.

Efectos tipo A: Son aquellos debidos a los efectos farmacológicos (aumentados). Tienden a ser bastante frecuentes, dosis-dependientes y, a menudo, pueden ser evitados usando dosis más apropiadas para el paciente individual. Estos efectos pueden normalmente ser reproducidos y estudiados experimentalmente y, frecuentemente, están ya identificados antes de su comercialización.

Efectos tipo B: Característicamente suceden en solo una minoría de pacientes y muestran una mínima o ninguna relación con la dosis. Normalmente son poco frecuentes e impredecibles, y pueden ser graves y difíciles de estudiar. Pueden ser un tanto inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (*rash*), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico.

Efectos tipo C: Se refiere a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”. Los efectos Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Pueden ser coincidentes, y a menudo, estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el medicamento.

Efectos tipo D: Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis.

Efecto indeseado: Es sinónimo de *reacción adversa* y de *efecto adverso*.

Efecto placebo: Resultado de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser beneficioso o adverso. El efecto placebo también es parte del efecto global de un medicamento activo, y por extensión de cualquier intervención médica, atribuido al mismo.

Efecto secundario: Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción, por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.

Eficacia: Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un medicamento es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ej., aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de un paciente hipertenso).

Eficiencia: Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.

Error de medicación: Acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento pudiendo producir lesión a un paciente, mientras la medicación está bajo control de personal sanitario, paciente o consumidor.

Especialidad farmacéutica: Es el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro de especialidades farmacéuticas (Art. 8.6 de la Ley 25/1990, del Medicamento, BOE 22 /12/90).

Especialidad farmacéutica copia: Especialidad farmacéutica comercializada por un laboratorio farmacéutico que no ha recibido la sesión de derechos de comercialización. Esto es solo posible cuando no existe una legislación vigente sobre derechos de propiedad intelectual (patentes). Básicamente las protecciones legales de patentes en materia de medicamentos pueden ser de producto o de procedimiento; si fueran de procedimiento, un laboratorio puede fabricar cualquier medicamento protegido por una patente de procedimiento, siempre que el método de obtención fuera sustancialmente distinto del descrito por el inventor y fabricante original. Las especialidades farmacéuticas copia se denominan con un nombre comercial de fantasía.

Estudio analítico: Estudio diseñado para examinar asociaciones, cuyo objeto final suele ser identificar o medir los efectos de factores de riesgo o de intervenciones específicas sobre la salud. Los estudios analíticos pueden ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o estudios transversales.

Estudio de casos y controles: Estudio en el que personas con una determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. Ha sido mal denominado Estudio retrospectivo. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones.

Estudio de cohortes: Estudio en el que personas sometidas a una determinada exposición o tratamiento son comparadas con personas no sometidas ni expuestas. El término cohorte (del latín cohors) significa compañía de soldados. Hay estudios de cohortes prospectivos y estudios de cohortes retrospectivos; por eso el término no es sinónimo de "Estudio prospectivo". En un estudio de cohortes se examinan un solo medicamento o grupo de fármacos, pero varias enfermedades.

Estudio descriptivo: Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no se ocupa de las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal.

Estudio observacional: Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal.

Estudio transversal: Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre ellas. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) son determinadas en cada sujeto. El análisis de los resultados se puede hacer en dos sentidos: por comparación de todas las variables en los individuos que padecen la enfermedad de interés, comparados con los que no la padecen, o bien por comparación de la prevalencia de la enfermedad en diferentes subgrupos de población, definidos según la presencia o ausencia de ciertas variables. En un estudio transversal no se puede determinar la secuencia temporal de los hechos, de modo que no se puede saber si apareció antes la enfermedad de interés o cada una de las variables consideradas.

Evento adverso: Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal.

Excipiente: Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un medicamento con el fin de darle una forma, consistencia, olor, sabor o cualquier otra característica que lo haga adecuado para su administración. En ocasiones los excipientes son causa de efectos indeseados, sobre todo de tipo alérgico.

Factor de confusión: Variable que está simultánea e independientemente asociada al factor de riesgo estudiado y a la enfermedad estudiada, que puede modificar el resultado del estudio. Tal variable debe ser identificada y se debe evitar su influencia. Así por ejemplo, en un estudio que tuviera por objeto evaluar la relación entre el uso de antidiabéticos orales durante la gestación y un posible incremento del riesgo de malformaciones congénitas, la diabetes constituiría un factor de confusión, porque está simultáneamente asociada con el uso de antidiabéticos orales y con un incremento del riesgo de malformaciones (en este

caso ocurriría una "confusión por indicación"). Cuando en el momento de diseñar un estudio se considera que una determinada variable puede ser un factor de confusión, su interferencia se puede evitar antes de la recogida de datos (mediante el emparejamiento o la restricción) o bien en la fase de análisis, mediante el análisis estratificado y la regresión múltiple.

Factor de riesgo: Característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad. *Falacia post hoc, ergo propter hoc*. Falacia consistente en sacar una conclusión sobre causalidad a partir de la observación de un cambio clínico en un paciente que ha sido sometido a una intervención terapéutica de cualquier tipo. Esta falacia ha conducido al uso en terapéutica de muchos medicamentos sin eficacia demostrada, antes de la introducción del ensayo clínico controlado: si los pacientes mejoraban después de que se les administrara una medicación, se concluía que ésta era eficaz.

Factor predisponente: Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o ambientes que están asociados con o causan un incremento de la susceptibilidad para una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones.

Falta de eficacia (Fallo terapéutico, Inefectividad terapéutica): Fallo inesperado de un medicamento en producir el efecto previsto como lo determinó previamente una investigación científica.

Fármaco: Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas.

Farmacocinética: Parte de la farmacología que estudia el camino que sigue un fármaco en el organismo desde que es aplicado hasta que se excreta, habiendo una interacción constante organismo –fármaco. Es el estudio del movimiento de los fármacos a través del organismo con respecto al tiempo. Comprende tres procesos básicos ADME o más comúnmente ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción (el proceso de biotransformación se considera dentro de la excreción)). La farmacocinética es, en términos simples, lo que el organismo le hace al fármaco y es un estudio esencial para la adecuada administración de los fármacos.

Farmacodinamia: Parte de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera: el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco. Desde este punto de vista es opuesto a lo que implica la farmacocinética: lo que le sucede al fármaco por la acción del organismo.

Farmacoepidemiología: Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones; Epidemiología del medicamento. Estudio del consumo y los efectos de los fármacos o medicamentos en la comunidad. Incluye estudios de utilización de medicamentos, ensayos clínicos y Farmacovigilancia.

Farmacogenética: Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias.

Farmacovigilancia: Actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados.

Farmacovigilancia intensiva: Método de la Farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de manera **sistemática**, de **calidad** y **completa**, caracterizada por su elevada *sensibilidad* y *fiabilidad*; especialmente cuando se hace necesario determinar: la frecuencia de las reacciones adversas, identificar factores predisponentes, patrones de uso de medicamentos, entre otros.

FDA (*Food and Drug Administration*): Administración de Alimentos y medicamentos, Autoridad reguladora de los medicamentos y alimentos de los EE.UU.

FEDRA: Acrónimo de "Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas". Es la base de datos de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Tiene una estructura centralizada e integrada con las restantes bases de datos de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Permite la realización de consultas y la incorporación de nuevas reacciones adversas, de forma *on-line* desde cada uno de los Centros de Farmacovigilancia del SEFV.

Ficha técnica: Ficha normalizada en la que se recoge la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el titular de la autorización de comercialización. Corresponde al "resumen de las características del producto" (o *Summary of Product Characteristics, SPC*), aprobado por las Autoridades Sanitarias competentes que hayan expedido la autorización de comercialización (p.ej. la Agencia Europea o las Autoridades de un Estado Miembro).

Forma farmacéutica: Forma física que caracteriza al producto farmacéutico terminado, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, etc. Con el desarrollo de la biofarmacia y específicamente con el reconocimiento de la importancia de la biodisponibilidad, se ha enfatizado el papel que juegan las formas farmacéuticas como sistemas de liberación o de entrega de medicamentos o principios activos. Dicha concepción se traduce en la aceptación de la necesidad de evaluar su aptitud para liberar el principio activo, el cual es su principal característica.

Formulario de recogida de reacción adversa: Documento cumplimentado por el notificador, que contiene los datos necesarios para constituir una notificación (tarjeta amarilla). También corresponde al documento cumplimentado por un Responsable de Farmacovigilancia de un Titular de autorización de comercialización (TAC) o laboratorio farmacéutico.

Garantía de calidad: Todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que las actividades de Farmacovigilancia se realizan y se documentan de acuerdo con las Normas de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia (BPF) y los requisitos reguladores pertinentes.

Genérico (Ver medicamento genérico).

Gravedad de una reacción adversa (Ver también Intensidad): Pueden distinguirse de la siguiente manera:

- **Leve:** Manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.
- **Moderada:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.
- **Grave:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

Hipersensibilidad (ver Reacción alérgica al medicamento).

Hoja de notificación (ver tarjeta amarilla).

latrogenia: Estado anormal o alterado debido a la actividad del médico u otro personal autorizado. En algunos países, el término tiene una connotación legal al referirse a una situación resultante de un “tratamiento indebido o erróneo”.

Imputabilidad (ver también Causalidad): Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa. Se trata de un análisis individual para una notificación dada, que no pretende estudiar el potencial de riesgo del medicamento de forma global o la importancia del riesgo inducido por el medicamento en la población. Los métodos de imputabilidad sirven para

armonizar y estandarizar el proceso de imputación, y para permitir la reproducibilidad de un evaluador a otro.

Incidencia: Término mediante el que se designan distintas medidas para cuantificar la dinámica de un acontecimiento en un grupo de sujetos durante un periodo definido.

Incidente adverso (IA): Incidente adverso es un daño o potencial riesgo de daño no intencionado al paciente, operador o al medio ambiente, que ocurre como consecuencia de la utilización de un dispositivo o aparato de uso médico (ver tecnovigilancia).

Indicación: El o los usos al cual se destina/destinan un producto (medicamento, dispositivo médico, suplemento dietético, etc.), una vez que se ha probado científicamente que su empleo para una finalidad determinada es efectivo y seguro. Es decir, que dicho uso se justifica en términos de la relación riesgobeneficio que el producto proporciona en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o cura de una enfermedad o condición. Las indicaciones se incluyen en la rotulación del producto cuando ellas han sido aprobadas por la autoridad sanitaria.

Indicación inaceptable: Cualquier indicación de un medicamento que es considerada inapropiada, obsoleta o que no ha sido recomendada por la autoridad competente o por publicaciones de amplio reconocimiento.

Indicación no incluida en la rotulación (*off-label*): En Estados Unidos y algunos otros países, cualquier uso no aprobado por la FDA, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional que se da a un producto medicamentoso y que, por lo tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas y que se basan en el conocimiento del medicamento, la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder.

Indicador: Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad.

Índice terapéutico: Índice o número que refleja la seguridad relativa de un medicamento o su selectividad de acción. Se expresa numéricamente como una relación entre la dosis del medicamento que causa la muerte (dosis letal o DL) o un efecto nocivo en una proporción "x" de la muestra y la dosis que causa el efecto terapéutico deseado (dosis efectiva o DE) en la misma o mayor proporción "y" de la muestra.

Inefectividad terapéutica: Problema relacionado con medicamentos, que puede ocurrir en una variedad de situaciones relacionadas con el uso inapropiado, las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y los polimorfismos genéticos.

Infranotificación: Registro de efectos adversos inferior al comportamiento real de las reacciones adversas en la población. Desventaja principal del método de notificación espontánea de efectos indeseables.

Información mínima de una notificación de reacción adversa: Una reacción adversa a un medicamento (RAM) notificable exige la siguiente información mínima: a. Un profesional sanitario identificable como notificador. El notificador puede ser identificado por su nombre o iniciales, su dirección o su cualificación (p.ej., médico, dentista, farmacéutico, profesional de enfermería). b. Un paciente identificable, que puede ser identificado por sus iniciales, un número de paciente o la fecha de nacimiento (o información sobre la edad cuando no se disponga de la fecha de nacimiento) o el sexo. Esta información será lo más completa posible. c. Al menos una sustancia o medicamento sospechosos. d. Al menos una sospecha de reacción adversa.

La información mínima es la cantidad de información necesaria para el envío de una notificación y se harán todos los esfuerzos posibles para obtener y remitir información adicional cuando se disponga de la misma (*Volume IX of Rules Governing Medicinal Products in the European Union publicado por la Comisión Europea*).

Instituciones Europeas e Internacionales: Son los Organismos competentes a los que España debe transmitir reglamentariamente toda la información pertinente en materia de Farmacovigilancia. Se trata de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (órgano regulador, en Londres), las Autoridades Sanitarias de los Estados Miembros de la Unión Europea, la Comisión Europea (órgano ejecutivo, en Bruselas) y la Organización Mundial de la Salud a través de su Centro Colaborador del Programa Internacional de Farmacovigilancia (en Uppsala, Suecia).

Intensidad o severidad de una reacción adversa: Magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo. Puede calificarse como leve, moderada o severa, según afecte o no, y en qué medida la actividad cotidiana del paciente. Se distingue del concepto de gravedad, que valora el riesgo que la reacción ha supuesto para la vida del paciente (ver “Reacción adversa grave”).

Interacción medicamentosa: Cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. Las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los efectos adversos. La importancia de la tercera categoría de interacción reside en la alteración que un determinado medicamento puede causar en los resultados de las pruebas de laboratorio afectando su confiabilidad.

Medicamento: Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades

para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos (Art. 8.1 de la Ley 25/1990, del Medicamento, BOE 22/12/90).

Medicamento adulterado: Se entiende por medicamento adulterado para los efectos legales y reglamentarios: el que no corresponda a su definición o identidad que la farmacopea oficial o de referencia le atribuye en cuanto a sus cualidades físico químicas; el que no corresponda en identidad, pureza, potencia y seguridad al nombre y a las cualidades con que se anuncia en su rotulación; el que se presenta en envases o envolturas no permitidas reglamentariamente, por estimarse que pueden adicionar sustancias peligrosas al medicamento o que pueden reaccionar con éste de manera que alteren sus propiedades; el que contenga colorantes u otros aditivos estimados técnicamente peligrosos para ser ese tipo particular de medicamentos; el que haya sido elaborado, manipulado o almacenado en condiciones no autorizadas o en condiciones antirreglamentarias.

Medicamento copia. (Ver especialidad farmacéutica copia).

Medicamento de reciente comercialización: Todo medicamento que se encuentre en sus primeros cinco años de comercialización (no necesariamente coincidente con el plazo de su aprobación).

Medicamento de venta libre (de dispensación sin receta, OTC –over-the-counter): Medicamento cuya entrega o administración no requiere autorización facultativa. Pueden existir diferentes categorías para estos medicamentos de acuerdo con la legislación de cada país. Así, el lugar de dispensación de estos medicamentos puede estar limitado a las farmacias o puede darse en establecimientos comerciales generales. No debe confundirse la dispensación o venta si receta con la certificación de libre venta.

Medicamento falsificado: Un medicamento falsificado es un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada o fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente. La falsificación puede ser de aplicación a productos de marca y genéricos y los productos falsificados pueden incluir productos con los ingredientes incorrectos, sin principios activos, con principio activo insuficiente o con envasado falsificado.

Medicamento genérico: Medicamento que se distribuye o expende rotulado con el nombre genérico del principio activo, o sea, sin ser identificado con una marca de fábrica o marca comercial.

Medicamento multifuente: Son medicamentos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los equivalentes terapéuticos son intercambiables. Se pueden obtener de múltiples proveedores porque no

está protegido por patentes o porque el propietario de la patente ha otorgado licencia a otros proveedores para producirlo o comercializarlo.

Medicamento innovador: Generalmente es el medicamento que fue autorizado primero para comercialización con base en documentación de calidad, seguridad y eficacia.

Medicamentos esenciales: Conjunto de medicamentos que son básicos, de la mayor importancia, indispensables y necesarios para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayor parte de la población. Este concepto fue propuesto por la OMS con el fin de optimizar los recursos financieros limitados de un sistema de salud.

Medicamento homeopático: Medicamento empleado en la medicina homeopática, cuya forma de dosificación puede ser sólida o líquida y que se caracteriza por una concentración muy baja del principio activo. En el sistema homeopático las concentraciones se expresan en un sistema decimal de atenuaciones o diluciones.

Metanálisis: Método estadístico de amplio uso en la investigación científica moderna y de creciente empleo en la farmacología clínica. Sirve para integrar los resultados individuales obtenidos en dos y, generalmente, múltiples investigaciones sobre un mismo tema. Se emplea para aumentar el poder estadístico total por medio de la combinación de los resultados de investigaciones independientes o anteriores.

Monitorización (o monitoreo): Recolección sistemática de datos sobre el uso de medicamentos. No debe emplearse como sinónimo de vigilancia del medicamento o Farmacovigilancia.

Morbilidad: Se refiere a los efectos de una enfermedad en una población en el sentido de la proporción de personas que la padecen en un sitio y tiempo determinado. En el sentido de la epidemiología se puede ampliar al estudio y cuantificación de la presencia y efectos de una enfermedad en una población.

Mortalidad: Indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada mil habitantes, durante un periodo de tiempo determinado generalmente un año.

Notificación (ver también Tarjeta amarilla): La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a un centro de Farmacovigilancia. Usualmente estas notificaciones se realizan mediante los formularios de recogida de reacción adversa (tarjeta amarilla), procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos.

Notificación expeditiva: Comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento a las autoridades sanitarias competentes en un plazo máximo de 15 días naturales desde que el titular de la autorización de comercialización tiene conocimiento de

ello. Tienen que notificarse de forma expeditiva las sospechas de reacciones adversas graves ocurridas en el Estado español (a la Agencia Española del Medicamento y al órgano competente de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente en donde suceda la notificación), y las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas de países de fuera de la Unión Europea o Espacio Económico Europeo (a la Agencia Española del Medicamento) (Art. 8 del Real Decreto 711/2002, BOE 20/07/2002).

Notificación validada: Una notificación (teléfono, fax, e-mail, etc.) se dice que está validada, cuando se confirma la identidad del notificador y/o del origen de la notificación.

Notificación espontánea o voluntaria: Información sobre reacciones adversas al medicamento que se obtiene mediante informe voluntario de médicos, hospitales y centros.

Notificador: Todo profesional sanitario que haya sospechado de una probable reacción adversa a un medicamento y que lo haya comunicado a un centro de Farmacovigilancia.

Off label (ver Indicación no incluida en la rotulación).

OMS (WHO): Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).

OPS (PAHO): Organización Panamericana de la Salud (Panamerican Health Organization).

Placebo: Sustancia inerte, como la lactosa, usada como medicamento supuesto. No tiene actividad farmacológica por los efectos de sugestión asociados con su administración. O bien, sustancia con actividad farmacológica, por ejemplo, una vitamina, usada con una finalidad terapéutica no relacionada con sus efectos farmacológicos conocidos.

Plausibilidad biológica: En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles.

Porción constante Fc: Las IgG están constituidas por una porción Fc porción constante, responsable de las acciones biológicas de estas, como la fijación del complemento, la opsonización y la citotoxicidad mediada por anticuerpos (Ac), entre otras.

Porción variable Fab: Porción de las IgG que tiene como acción fundamental la interacción con el antígeno.

Prevalencia: Suele referirse al recuento de casos de una enfermedad o rasgo existentes en un momento determinado y una población dada. Cuantifica el fenómeno de manera estática, mientras que la incidencia lo cuantifica de forma dinámica.

Problemas relacionados con medicamentos (PRM): Problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

Procedimiento normalizado de trabajo: Instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una actividad específica.

Profesional sanitario: En el contexto de la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, se entiende por profesional sanitario a los médicos, dentistas/odontólogos, farmacéuticos, veterinarios y diplomados en enfermería.

Prospecto de medicamento (Inserto, literatura interior): Información sobre las propiedades, indicaciones y precauciones del uso de un determinado medicamento que se presenta en forma parte del envase primario del medicamento.

Posología: Parte de la farmacología que se encarga del estudio y cálculo de la dosis adecuada de los fármacos y obtener un efecto en el organismo.

Potencia: Cantidad de fármaco (generalmente se expresa en mg) que se necesita para producir un efecto.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): Según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere "efecto no deseado atribuible a la administración de..." y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese además que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis. Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).

Reacción adversa grave: Es cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o una invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios

anteriores (Art. 2.d del Real Decreto 711/2002, BOE 20/07/02. En inglés: *Serious Adverse Reaction*).

Reacción adversa inesperada: Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido reportada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo (ver también Reacción adversa al medicamento). Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es consistente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

Reacción alérgica al medicamento: Reacción adversa al medicamento que se caracteriza por ser dosisdependiente y que es mediada por el sistema inmunológico. Las reacciones alérgicas se han clasificado en cuatro tipos clínicos principales: Tipo 1, conocido como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediado por la interacción del alérgeno (medicamento) y los anticuerpos de tipo IgE. Las reacciones producidas por administración de la penicilina constituyen un ejemplo de este tipo. Tipo 2, o citotóxica consisten reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Estas reacciones incluyen las anemias hemolíticas provocadas por medicamentos, las agranulocitosis y otras. Tipo 3, reacción mediada por un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco. Tipo 4, resulta de la interacción directa entre el alérgeno (medicamento) y los linfocitos sensibilizados. También se conoce como reacción alérgica retardada e incluye la dermatitis por contacto.

Record linkage studies (Estudios de vínculo de registros): Estudios realizados usando el método de unir información contenida en dos o más registros, por ejemplo, en diferentes grupos de registros médicos. Esto hace posible relacionar eventos significativos de salud que son remotos en tiempo y espacio.

Reexposición: En la evaluación de la relación de causalidad, cuando la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.

Retirada del fármaco: En la evaluación de la relación de causalidad, el acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.

Riesgo: Es la probabilidad de ocasionar un perjuicio, que normalmente se expresa como un porcentaje o una razón, la probabilidad de un suceso.

Secuencia temporal: En la evaluación de la relación de causalidad, valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción.

Seguridad: Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es por lo tanto una característica relativa y en farmacología clínica su medición es problemática debido a la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales.

Señal (ver Alerta).

Sesgo: Desplazamiento sistemático de todas las observaciones obtenidas sobre una muestra en relación al valor real o aceptado. Se emplea también para referirse a un error sistemático o constante en los resultados de una prueba o a una influencia en la selección de una muestra que hace que esta no sea representativa respecto a una variable dada.

Severidad de una reacción adversa (ver intensidad de una reacción adversa).

Significación clínica: Probabilidad de que una diferencia observada tenga una repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados que sea relevante para un paciente dado o para un conjunto de pacientes. No debe confundirse con la significación estadística: son frecuentes las descripciones de diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente significativas.

Significación estadística: Probabilidad de que una diferencia observada sea resultado de la casualidad y no de los determinantes causales en un estudio. El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente significación clínica.

Signos: En medicina, se entiende por signo clínico a cualquier manifestación objetivable consecuente a una enfermedad o alteración de la salud, y que se hace evidente en la biología del enfermo. Un signo clínico es un elemento clave que el médico puede percibir en un examen físico, en contraposición a los síntomas que son los elementos subjetivos, percibidos sólo por el paciente. Por ejemplo: la fiebre, el edema, el enrojecimiento de una zona del cuerpo, son signos clínicos. En cambio, el dolor y los mareos, son síntomas.

Síndrome de abstinencia: Inicio de una serie predecible de signos y síntomas que resultan de una actividad alterada, principalmente del sistema nervioso central, debida a la interrupción abrupta o a una disminución rápida de la administración de un medicamento.

Síndrome de Guillain Barré: Enfermedad autoinmune desmielinizante de las neuronas que afecta al sistema nervioso periférico y algunas veces el sistema nervioso central, cuyo inicio se cree ocurre como resultado de un proceso infeccioso agudo, en donde hay un descontrol del sistema inmune. Hay pocas ideas claras respecto a la etiología de esta enfermedad. Lo que se conoce hasta ahora es que el sistema inmunológico del organismo ataca a sus propios tejidos destruyendo la cobertura de mielina que rodea a los axones de los nervios periféricos, e inclusive a los propios axones. Cuando esto ocurre, los nervios son incapaces de transmitir señales con eficiencia. Por ello los músculos comienzan a perder su capacidad

de responder a las señales nerviosas, las cuales deberían transportarse a través de la red nerviosa.

Síndrome mucocutáneo: El síndrome mucocutáneo o síndrome de Kawasaki es una enfermedad multisistémica, idiopática, caracterizada por vasculitis que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, con alta frecuencia a las coronarias.

Síntomas: En medicina, la referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado patológico o enfermedad. El término síntoma se contrapone a signo clínico, que es un dato objetivo y objetivable. El síntoma es un aviso útil de que la salud puede estar amenazada sea por algo psíquico, físico, social o combinación de las mismas.

Sistema de notificación espontánea: Es un método de Farmacovigilancia, basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones realizadas por un profesional sanitario, de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, dependencia a fármacos, abuso y mal uso de medicamentos. Frecuentemente se utiliza como sinónimo la denominación "sistema de notificación voluntaria". Esto no es exacto en España, ya que la Ley 14/1986 General de Sanidad y la Ley 25/1990 del Medicamento establecen la obligación de notificar las reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios, sumándose a la obligación que también tienen los laboratorios farmacéuticos.

Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de Medicamentos de uso Humano: Es la estructura descentralizada que integra las actividades que las Administraciones sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos, coordinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española del Medicamento (Art. 2.a del Real decreto 711/2002, BOE 20/07/02). Para su coordinación cuenta con el Centro Coordinador de la Agencia y el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Sustancia medicinal: Toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento (Ley 25/1990 del Medicamento, BOE 22/12/90).

Tarjeta Amarilla (TA): Es el formulario para la notificación de sospechas de recogida de sospechas de reacciones adversas, editada en color amarillo (o blanca, celeste), y distribuida por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia a los profesionales sanitarios de su Comunidad Autónoma, para permitirles la notificación. Llevan impresa la dirección del Centro y su franqueo es en destino, para facilitar su envío. Recoge información relativa al paciente (identificación, edad, sexo, peso), al fármaco sospechoso (nombre, dosis, vía, frecuencia, fecha de inicio y final, indicación terapéutica), a la reacción adversa (descripción, fecha de comienzo y final, desenlace, efecto de la reexposición si ha existido, etc.) y al profesional notificador (nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.).

Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia: Es un técnico superior en ciencias de la salud, formado por el SEFV y registrado en la Agencia Española del Medicamento como técnico del SEFV, para la realización de las funciones que se deben desarrollar en un Centro Autónomo de Farmacovigilancia.

Tecnovigilancia: Conjunto de métodos y observaciones, que nos permite detectar incidentes adversos durante la utilización de un dispositivo médico, que puedan causar un daño al paciente, operador o al medio ambiente que lo circunda. Los problemas, mal funcionamiento, daño o potencial daño derivados de la utilización de los dispositivos médicos pueden ser incluidos en el término **incidente adverso (IA)**.

Teratogenicidad: Capacidad del medicamento de causar daño en el embrión o feto y, en un sentido estricto, malformaciones estructurales durante cualquiera de las etapas de desarrollo.

Tiempo de vida media: Se define como el tiempo en que una determinada concentración del fármaco se reduce a la mitad de su valor. Dicho de otra forma, es el tiempo que tarda en ser excretado el 50% de un fármaco administrado.

Titular de la autorización de comercialización (TAC): Toda persona física o jurídica que haya recibido la preceptiva autorización sanitaria de la Administración del Estado para comercializar un medicamento en forma de especialidad farmacéutica. Este Titular (TAC), sea o no el fabricante, es el responsable de la seguridad, eficacia, calidad, identificación correcta e información apropiada y actualizada de una especialidad farmacéutica. (En inglés: *Marketing Authorization Holders, MA Holders ó MAH*).

Toxicidad: Grado en que una sustancia es nociva. Fenómenos nocivos debidos a una sustancia o medicamento y observados después de su administración.

Uppsala Monitoring Center (UMC): Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala dependiente de la OMS.

Uremia: Conjunto de síntomas cerebrales, respiratorios, circulatorios, digestivos, etc., producidos por la acumulación en la sangre y en los tejidos de sustancias nocivas derivadas del metabolismo orgánico eliminadas por el riñón cuando el estado es normal.

Verificación: Comprende los procedimientos necesarios en Farmacovigilancia con el fin de asegurar que los datos contenidos en la notificación final de una sospecha de reacción adversa coinciden con las observaciones originales. Estos procedimientos pueden aplicarse a la historia clínica, a los datos del formulario individual (en papel o en formato electrónico), listados de ordenador, tablas y operaciones de análisis estadístico.

Vigimed: Es el nombre de la lista de discusión por correo electrónico que mantiene el Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Upsala dependiente de la OMS. Permite a los centros de Farmacovigilancia alrededor del mundo, el intercambio de información rápida de los problemas relacionados a los medicamentos.

Volumen de distribución (V_D): También conocido como volumen de distribución aparente (V_{DA}), es un término farmacológico usado para cuantificar la distribución de un medicamento en todo el cuerpo posterior a la administración vía oral o parenteral. Se define como el volumen en el cual la cantidad administrada de medicamento necesitaría estar uniformemente distribuida para que en todos los órganos o compartimentos haya una concentración de éste igual a la que hay en el plasma sanguíneo.

WHO-ART (The WHO Adverse reaction terminology): Diccionario de terminología de reacciones adversas de medicamentos que contiene un sistema de codificación de los mismos.

Siglarío o acrónimos:

AAM: Acontecimiento Adverso por Medicamentos.

AERS: *Adverse Event Reporting System*, FDA.

AF: Atención Farmacéutica.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina.

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.

ATC: Clasificación Anatómico-Terapéutica.

BCPNN: Bayesian Confidence Propagation Neural Network.

CADRMP: Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program.

CDF: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.

CEIC: Comités Éticos de Investigación Clínica.

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano.

CIFV: Centros Institucionales de Farmacovigilancia.

CIMM: Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos.

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products.

CPMP: Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea.

CRFV: Centros Regionales de Farmacovigilancia.

DCI: Denominación común internacional.

DDD: Dosis Diaria Definida.

DGFPS: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

DDP: Dosis Diaria Prescrita.

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

EAM: Evento Adverso a los Medicamentos.

EM: Error de Medicación.

EMEA: *European Medicines Agency*, Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales.

ESAVI: Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunas o Inmunización, fichas utilizadas para notificar eventos adversos a vacunas.

EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos.

FDA: *Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y medicamentos de EE.UU.

FEDRA: Base de Datos de Reacciones Adversas del Sistema de Farmacovigilancia de España.

FIP: International Pharmaceutical Federation.

FV: Farmacovigilancia.

ICH: Congreso Internacional de Armonización.

ICSR: Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales.

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia Médica y Alimentos de Colombia.

LGS: Ley General de Salud.

MHRA: Medicines and Health Care Products Regulatory Agency.

NCCMERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.

OMS (WHO): Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*).

ONG: Organizaciones No Gubernamentales.

OPS (PAHO): Organización Panamericana de la Salud (*Panamerican Health Organization*).

PADE: Acontecimiento Adverso Potencial.

PRM: Problemas Relacionados con Medicamentos.

PROFAVI: Programa de Farmacovigilancia.

PSUR: Reportes Periódicos de Seguridad.

RAM: Reacción adversa a medicamentos.

SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

SFT: Seguimiento Farmacoterapéutico.

SPFV: Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

TA: Tarjeta Amarilla.

UE: Unión Europea.

UMC: *Uppsala Monitoring Centre*, Centro de Monitoreo de Uppsala.

URM: Uso Racional de los Medicamentos.

USP: United States Pharmacopeia.

VAERS: *Vaccine Adverse Event Reporting System*, sistema para notificar reacciones adversas a vacunas.

WHO ver OMS.

WHO-ART (*The WHO Adverse Reaction Terminology*): Diccionario de Terminología para las reacciones adversas a medicamentos de la OMS.

ANEXOS

ANEXO 1: NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.-
Secretaría de Salud.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION DE LA FARMACOVIGILANCIA.

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 3 fracción XII, 13 apartado A fracciones I y IX, 17 bis, 58 fracciones V bis, VI y VII, 107, 194, 222, 226, 227, 231 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones I y XII, 41, 43 y 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 38 y 131 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 literal C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud y 3 fracción I literal b) y III, 10 fracciones IV y VII, 12 fracción III y 15 fracción IV del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2004, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

CONSIDERANDO

Que con fecha 27 de noviembre de 2002, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 7 de agosto de 2003, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que con fecha previa, fueron publicadas en el **Diario Oficial de la Federación** las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente:

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACION Y OPERACION
DE LA FARMACOVIGILANCIA

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma Oficial Mexicana participaron los siguientes organismos e instituciones:

SECRETARIA DE SALUD.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

SECRETARIA DE ECONOMIA.

Dirección General de Normas.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

Subdirección General Médica. Cuadros Básicos.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, A.C.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION.

Consejo Coordinador de la Industria Médica.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Superior de Medicina.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

Facultad de Medicina.

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Definiciones, símbolos y abreviaturas
3. Clasificación de las sospechas de reacciones adversas
4. Disposiciones generales
5. Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos
6. Actividades de Farmacovigilancia
7. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
8. Bibliografía
9. Observancia de la norma
10. Vigencia

0. Introducción

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función” (OMS 1972) y a la Farmacovigilancia como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).

La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1000$) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre ya que las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento o bien con patologías que también pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Objetivo

Esta Norma Oficial Mexicana establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia.

1.2 Campo de aplicación

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.

2. Definiciones, símbolos y abreviaturas

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se establecen las siguientes definiciones, símbolos y abreviaturas:

2.1 Definiciones

2.1.1 Abuso, al empleo excesivo y voluntario de un fármaco o medicamentos, intermitente o permanentemente, en condiciones distintas a las recomendadas en la información para prescribir que ha sido autorizada en su registro o en la práctica médica común. Este hábito puede producir lesiones orgánicas, dependencia y trastornos de conducta.

2.1.2 Atención médica, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo, con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

2.1.3 Calidad de la información, a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa. Se evalúa de acuerdo a 4 categorías:

2.1.3.1 Grado 0, cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.

2.1.3.2 Grado 1, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.

2.1.3.3 Grado 2, cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.

2.1.3.4 Grado 3, cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

2.1.4 Centro Estatal o Institucional de Farmacovigilancia, a la unidad de Farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera coordinada con el CNFV, la cual puede estar incluida en: los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud, las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un Centro de Toxicología Clínica.

2.1.5 Centro Nacional de Farmacovigilancia, al organismo de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de Farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

2.1.6 Confidencialidad, a la garantía de no divulgar la identidad y los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos

que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.

2.1.7 Evento adverso/experiencia adversa, a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

2.1.8 Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV), a las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.

2.1.9 Fármaco o principio activo, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

2.1.10 Farmacovigilancia, a “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).

2.1.11 Farmacovigilancia Intensiva, a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.

2.1.12 Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas, al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.

2.1.13 Fuente Documental, a la fuente primaria, secundaria o terciaria en la que se haga referencia a una determinada reacción adversa.

2.1.14 Medicamento, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

2.1.15 Notificación, al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.

2.1.16 Notificación Espontánea, al método empleado en Farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos.

2.1.17 Profesionales de la Salud, a los profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas

competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

2.1.18 Reacción Adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

2.1.19 Reacción Adversa Inesperada, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.

2.1.20 Reporte de Sospecha de Reacción Adversa, al formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de Farmacovigilancia correspondiente.

2.1.21 Reporte Periódico de Seguridad, es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el responsable de la seguridad del medicamento en el laboratorio productor.

2.1.22 Sospecha de Reacción Adversa, a cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

2.1.23 Unidad de Farmacovigilancia, a la entidad dedicada al desarrollo de actividades de Farmacovigilancia tales como son: el CNFV, los Centros Estatales e Institucionales y las áreas responsables de la seguridad de los medicamentos de las empresas farmacéuticas.

2.1.24 Valoración de la causalidad, a la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.

2.2 Símbolos y abreviaturas.

El significado de los símbolos y abreviaturas utilizados en esta Norma Oficial Mexicana es el siguiente:

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia

ETAV: Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

ICH: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

RAM: Reacción Adversa de los Medicamentos

3. Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.

3.1 Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

3.1.1 Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

3.1.2 Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

3.1.3 Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

3.1.4 Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

3.1.5 Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

3.1.6 No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

3.2 Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

3.2.1 Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

3.2.2 Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

3.2.3 Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

3.2.3.1 Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.

3.2.3.2 Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

3.2.3.3 Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

3.2.3.4 Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

3.2.4. Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

4. Disposiciones generales

4.1 El CNFV será el responsable de establecer las políticas, programas y procedimientos en materia de Farmacovigilancia.

4.2 La Farmacovigilancia se llevará a cabo mediante la notificación de sospecha de RAM, por estudio de Farmacovigilancia intensiva y análisis de reportes de seguridad.

4.3 Las instituciones de Salud deberán implementar su propia organización para operar el programa de Farmacovigilancia.

4.4 En el CNFV participarán, coordinada y uniformemente las unidades de Farmacovigilancia, así como otras instituciones u organismos.

4.5 Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, titulares del registro o comercializadores, las sospechas de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos.

4.6 Los titulares de registro sanitario de medicamentos están obligados a declarar a la Secretaría de Salud a través del CNFV, los eventos adversos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan en el territorio nacional.

4.7 En el caso de que se considere necesario realizar estudios que permitan conocer la incidencia de una determinada reacción adversa, se podrán emplear los métodos de vigilancia intensiva (centrada en el paciente o centrada en el medicamento, tanto prospectivos como retrospectivos) y si es necesario establecer de manera concluyente una asociación causal fármaco-reacción adversa será necesario el empleo de los estudios epidemiológicos (cohortes, casos y controles). Cualquier unidad de Farmacovigilancia podrá detectar esta necesidad, y lo informará oportunamente al CNFV.

4.8 Todas las actividades de Farmacovigilancia deben ser notificadas al CNFV.

5. Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos

5.1 Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas.

5.2 La notificación de las sospechas de las reacciones adversas se llevará a cabo:

5.2.1 Durante la atención médica.

5.2.2 En los estudios clínicos.

5.2.3 En los estudios de Farmacovigilancia intensiva.

5.2.4 En las campañas de vacunación.

5.3 En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio.

5.3.1 Los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan.

5.4 Todos los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear los formatos oficiales que establezca el CNFV.

5.5 Las notificaciones de las sospechas de las RAM deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:

5.5.1 En los estudios clínicos.

5.5.1.1 Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurran en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador, seguido de un informe tan completo como sea posible durante ocho días naturales adicionales.

5.5.1.2 Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deberán notificarse con el resumen final del estudio que incluye a todos los sitios de investigación.

5.5.1.3 Reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos deberán enviarse al CNFV con el producto en investigación a partir del momento de la aprobación del centro de investigación y hasta el cierre del estudio en México cada 6 meses.

5.5.2 En la atención médica.

5.5.2.1 Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deberán ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso, cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deberán ser reportadas inmediatamente.

5.5.2.2 Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

6. Actividades de Farmacovigilancia

6.1 De los titulares de los registros de medicamentos.

6.1.1 Informar a las autoridades competentes de la identidad de las personas asignadas en Farmacovigilancia.

6.1.2 Contar con Procedimientos Normalizados de Operación que asegure que existan los medios adecuados para:

6.1.2.1 Recibir cualquier informe de sospecha de reacciones adversas de todas las fuentes documentales posibles.

6.1.2.2 Registrar cualquier informe, incluyendo aquellos de mal uso o abuso, provenientes de los profesionales de la salud o consumidores que sean recibidos por el personal de la compañía.

6.1.2.3 Registrar cualquier información relacionada con el medicamento utilizado durante la lactancia y el embarazo y vigilar sus consecuencias.

6.1.2.4 Investigar particularmente los casos graves e inesperados.

6.1.2.5 Validar los datos verificando todas las fuentes documentales accesibles.

6.1.2.6 Detectar la posible duplicidad de notificación de sospechas de reacciones adversas o de datos.

6.1.2.7 Conservar todos los datos concernientes a la recolección y documentación del informe. Cualquier información incluyendo la verbal, debe estar escrita, fechada y archivada.

6.1.2.8 A solicitud del CNFV, estimar la frecuencia de la sospecha de reacción adversa e investigar el posible factor de riesgo mediante estudios de Farmacovigilancia intensiva.

6.1.2.9 Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora.

6.1.2.10 Proveer a sus responsables de información, entrenamiento y capacitación en el área de Farmacovigilancia; así como del manejo de los Procedimientos Normalizados de Operación.

6.1.3 Informar las sospechas de reacciones adversas al CNFV, dentro del tiempo fijado por las autoridades de acuerdo a lo establecido en el numeral 5 de esta Norma.

6.1.4 Los titulares del registro deben realizar reportes periódicos de seguridad para todos los medicamentos autorizados, siguiendo los lineamientos internacionales (ICH) y se enviarán:

6.1.4.1 Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha de autorización.

6.1.4.2 Los tres años siguientes un reporte anual.

6.1.4.3 Después cada cinco años.

6.1.5 Los reportes periódicos de seguridad deberán ser enviados al CNFV en los tiempos establecidos, asegurándose de que dicho reporte contenga:

6.1.5.1 Breve monografía del medicamento comercializado con los nombres genérico y comercial.

6.1.5.2 Forma farmacéutica.

6.1.5.3 Periodo del informe y fecha del mismo.

6.1.5.4 Información relevante acerca del medicamento (ficha técnica de seguridad): número total de casos reportados, número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias), reacciones adversas nuevas incluyendo la naturaleza, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos.

6.1.6 Capacitar a los representantes médicos en las regulaciones, métodos y objetivos de Farmacovigilancia, así como el papel que juegan en la recolección de las notificaciones y la transmisión de información.

6.2 De los hospitales y clínicas.

6.2.1 Contar con un comité o unidad de Farmacovigilancia que realice las siguientes actividades:

6.2.1.1 Fomentar la notificación.

6.2.1.2 Registrar y recopilar las sospechas de reacciones adversas que se presenten.

6.2.1.3 Enviar las notificaciones a cualquiera de las unidades de Farmacovigilancia.

6.2.1.4 Participar en los estudios de Farmacovigilancia intensiva.

6.3 De los comercializadores de medicamentos.

6.3.1 Al tener conocimiento de una sospecha de reacción adversa o evento adverso, los establecimientos indicados en el numeral anterior deberán notificarlo a una unidad de Farmacovigilancia.

6.4 De las unidades para la investigación clínica, incluyendo terceros autorizados para estudios de bioequivalencia.

6.4.1 Notificar al CNFV las sospechas de RAM que se presenten durante el estudio, en los tiempos establecidos en el numeral 5.5.

6.4.2 Colaborar con las unidades de Farmacovigilancia.

7. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma Oficial Mexicana es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

7.1 ICH-E2E. Pharmacovigilance Planning. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2003.

7.2 ICH-E2A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1994.

7.3 ICH-E6. Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996.

8. Bibliografía

8.1 Ley General de Salud.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 19 de enero de 2004.

8.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 1 de julio de 1992 y su reforma y adiciones hasta el 20 de mayo de 1997.

8.3 Reglamento de Insumos para la Salud.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 4 de febrero de 1988 y su reforma del 19 de septiembre de 2003.

8.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 14 de enero de 1999.

8.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 13 de abril de 2004.

8.6 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 7 de mayo de 1999.

8.7 The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. "Definition" [en línea] <<http://www.who-umc.org>> [Consulta: 21 de abril de 2004].

8.8 Meyboon RHB, Hekster YA, Egberts AGC, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or Casual? Drug Saf. 1997;17(6):374-389.

8.9 The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. "¿Cómo identificamos los riesgos de los medicamentos?", Boletín Punto de Vista, parte 1, página 11, 2003.

9. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma Oficial Mexicana corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.


10. Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor a los 60 días naturales posteriores al de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

México, Distrito Federal, a los veintisiete días del mes de julio de dos mil cuatro.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Ernesto Enríquez Rubio**.- Rúbrica.

Fecha de Publicación: 15 de noviembre de 2004

ANEXO 2: Formato de notificación voluntaria por profesionales de la salud, emitido por la FDA 3500, 6/93 (Formulario de informe del programa MedWatch), de efectos adversos y problemas de productos



MEDWATCH
THE FDA MEDICAL PRODUCTS REPORTING PROGRAM

For **VOLUNTARY** reporting
by health professionals of adverse
events and product problems

Form Approved: OMB No. 0916-0091 Expires: 1/31/98
See OMB statement on reverse

FDA Use Only (AOCP/PL)

Triage unit
sequence #

Page ___ of ___

A. Patient information

1. Patient identifier In confidence	2. Age at time of event: or Date of birth:	3. Sex <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/> male	4. Weight ____ lbs or ____ kgs
--------------------------------------------	--------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------

B. Adverse event or product problem

1. Adverse event and/or Product problem (e.g., defects/malfunctions)

2. Outcomes attributed to adverse event (check all that apply)

<input type="checkbox"/> death	<input type="checkbox"/> disability
<input type="checkbox"/> life-threatening	<input type="checkbox"/> congenital anomaly
<input type="checkbox"/> hospitalization - initial or prolonged	<input type="checkbox"/> required intervention to prevent permanent impairment/damage
	<input type="checkbox"/> other: _____

3. Date of event (month/year)

4. Date of this report (month/year)

5. Describe event or problem

6. Relevant tests/laboratory data, including dates

7. Other relevant history, including preexisting medical conditions (e.g., allergies, race, pregnancy, smoking and alcohol use, hepatic/renal dysfunction, etc.)

C. Suspect medication(s)

1. Name (give labeled strength & ml/labeler, if known)

#1 _____

#2 _____

2. Dose, frequency & route used

#1 _____

#2 _____

3. Therapy dates (if unknown, give duration)
month or best estimate:

#1 _____

#2 _____

4. Diagnosis for use (indication)

#1 _____

#2 _____

5. Event abated after use stopped or dose reduced

#1 yes no doesn't apply

#2 yes no doesn't apply

6. Lot # (if known)

#1 _____

#2 _____

7. Exp. date (if known)

#1 _____

#2 _____

8. Event reappeared after reintroduction

#1 yes no doesn't apply

#2 yes no doesn't apply

9. NDC # (for product problems only)

#1 _____

#2 _____

10. Concomitant medical products and therapy dates (exclude treatment of event)

D. Suspect medical device

1. Brand name

2. Type of device

3. Manufacturer name & address

4. Operator of device

health professional
 lay user/patient
 other: _____

5. Expiration date (month/year)

6. model # _____

7. If implanted, give date (month/year)

8. If explanted, give date (month/year)

9. Device available for evaluation? (Do not send to FDA)

yes no returned to manufacturer on _____ (month/year)

10. Concomitant medical products and therapy dates (exclude treatment of event)

E. Reporter (see confidentiality section on back)

1. Name & address

phone # _____

2. Health professional? yes no

3. Occupation

4. Also reported to

manufacturer
 user facility
 distributor

5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, place an "X" in this box.

FDA Mail to: MEDWATCH 5600 Fishers Lane Rockville, MD 20852-9787 or FAX to: 1-800-FDA-0178

FDA Form 3500 (6/93) Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

PLEASE TYPE OR USE BLACK INK

ANEXO 3: Formato de notificación de sospechas de RAM

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)	NO. RUPA
-----------------------------------------------	----------

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA

1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.								
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)			No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)				
2.-DATOS DEL PACIENTE.								
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO	ESTATURA (cm)	PESO (kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		
3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA.								
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	DÍA		MES		AÑO			
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)								
CONSECUENCIAS DEL EVENTO								
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA			<input type="checkbox"/> NO SE SABE				
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO							
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO							
4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO.								
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA			LABORATORIO PRODUCTOR				
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD			DOSIS				
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN				
	INICIO		TERMINO					
	DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO		
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE					
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE					
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO						
¿CUÁNTO?	_____							
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO						
¿CUÁL?	_____							
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE					
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE					

5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE.

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO			TÉRMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO	

6.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

7.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).		TELÉFONO
Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____	Informado en el período estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
ORIGEN Y TIPO DEL INFORME		
LABORATORIO PRODUCTOR <u>TIPO DE INFORME:</u> <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO <u>ORIGEN:</u> PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/>		PROFESIONAL <u>TIPO DE INFORME:</u> <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <u>ORIGEN:</u> HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/>
NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.		

(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor

(b) en caso de que el informante sea un Profesional.

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

ANEXO 4: TARJETA AMARILLA (TA)

CONFIDENCIAL

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y/o reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos anestésicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos de tenerse considerados medicamentos).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considera más sospechoso de haber producido la reacción

o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si como que hay más de uno

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos

NOMBRE DEL PACIENTE

_____ Sexo _____ Edad _____ Peso (Kg.) _____
Puede ser sustituido por iniciales o por el número de H* Masculino Femenino

MEDICAMENTO (S) [†] <small>(Indique el nombre comercial)</small>	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
<small>(Ver artículo 2)</small>	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	
	/...../...../...../.....	

† Para las vacunas, indique el número de lote.

REACCIONES	Fecha		Desenlace <small>(Piel, respiratorio, vascular, neurol, etc.)</small>
	Comienzo	Final	
/...../...../...../.....	
/...../...../...../.....	
/...../...../...../.....	

OBSERVACIONES ADICIONALES Requirió ingreso SI
NO

NOTIFICADOR

Nombre

Profesión

Especialidad

Centro de Trabajo

Teléfono de contacto

Por favor, marque con una X si o bien con una línea

Marque con una X si quiere informar

...../...../.....
Fecha Firma

ANEXO 5: REGLAMENTO (CE) n.º 1902/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 20 de diciembre de 2006 por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos

L 378/20

ES

Diario Oficial de la Unión Europea

27.12.2006

**REGLAMENTO (CE) N.º 1902/2006 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO
de 20 de diciembre de 2006
por el que se modifica el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos
(Texto pertinente a efectos del EEE)**

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA UNIÓN EUROPEA,

HAN ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea, y en particular su artículo 95,

Artículo 1

Vista la propuesta de la Comisión,

El Reglamento (CE) n.º 1901/2006 se modifica del modo siguiente:

Visto el dictamen del Comité Económico y Social Europeo,

1) en el artículo 20, el apartado 2 se sustituye por el texto siguiente:

Previa consulta al Comité de las Regiones,

«2. Basándose en la experiencia adquirida tras la aplicación del presente artículo, la Comisión podrá adoptar, con arreglo al procedimiento de reglamentación con control previsto en el artículo 51, apartado 2, disposiciones destinadas a modificar los elementos no esenciales del presente Reglamento, y a completarlo, con el fin de precisar la definición de los motivos de concesión de un aplazamiento.»

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 251 del Tratado ⁽¹⁾,

Considerando lo siguiente:

2) en el artículo 49, el apartado 3 se sustituye por el texto siguiente:

(1) Procede aprobar las medidas necesarias para la ejecución del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 ⁽²⁾ con arreglo a la Decisión 1999/468/CE del Consejo, de 28 de junio de 1999, por la que se establecen los procedimientos para el ejercicio de las competencias de ejecución atribuidas a la Comisión ⁽³⁾.

«3. A petición de la Agencia, la Comisión podrá imponer sanciones financieras en caso de incumplimiento de las disposiciones del presente Reglamento, o de las medidas de aplicación adoptadas en virtud de éste, por lo que se refiere a los medicamentos autorizados según el procedimiento previsto por el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Las medidas destinadas a modificar los elementos no esenciales del presente Reglamento, y a completarlo, relativas a los importes máximos así como a las condiciones y modalidades de cobro de estas sanciones, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control previsto en el artículo 51, apartado 2.»

(2) Conviene, en particular, habilitar a la Comisión para que precise la definición de los motivos de concesión de un aplazamiento del principio o de la conclusión de una parte o de la totalidad de las medidas que figuran en el plan de investigación pediátrica, y a fijar los importes máximos, así como las condiciones y las modalidades de cobro de las sanciones financieras en caso de incumplimiento de las disposiciones del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 o de las medidas de aplicación adoptadas en virtud de éste. Estas medidas de alcance general, cuyo objeto consiste en completar el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 mediante la adición de nuevos elementos no esenciales, deben adoptarse con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 5 bis de la Decisión 1999/468/CE.

3) en el artículo 51, el apartado 2 se sustituye por el texto siguiente:

«2. En los casos en que se haga referencia al presente apartado, serán de aplicación el artículo 5 bis, apartados 1 a 4, y el artículo 7 de la Decisión 1999/468/CE, observando lo dispuesto en su artículo 8.»

(3) Procede modificar en consecuencia el Reglamento (CE) n.º 1901/2006.

Artículo 2

⁽¹⁾ Dictamen del Parlamento Europeo de 14 de diciembre de 2006 (no publicado aún en el Diario Oficial) y Decisión del Consejo de 19 de diciembre de 2006.

⁽²⁾ Véase la página 1 del presente Diario Oficial.

⁽³⁾ DO L 184 de 17.7.1999, p. 23. Decisión modificada por la Decisión 2006/512/CE (DO L 200 de 22.7.2006, p. 11).

El presente Reglamento entrará en vigor a los treinta días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, de 20 de diciembre de 2006.

Por el Parlamento Europeo
El Presidente
J. BORRELL FONTELLES

Por el Consejo
El Presidente
J. KORKEAOJA
