

La farmacovigilancia y la seguridad de los medicamentos: reflexiones para una acción legislativa y sobre todo cultural*

J. R. Laporte**

Todas las actividades sociales tienen sus riesgos: la elevada cifra de muertos en accidentes de tráfico constituye el precio que se paga por la circulación masiva de vehículos y por tener una estructura viaria todavía demasiado insegura en comparación con la de otros países europeos; la enorme cifra de accidentes laborales mortales, sobre todo en algunos sectores como la construcción, es el precio que la clase trabajadora paga por un "desarrollo" tecnológico muy propio del subdesarrollo; las reacciones adversas a fármacos son —se dice— el precio que pagamos por disponer de productos capaces de curar muchas enfermedades que antes no tenían tratamiento. En este contexto la farmacovigilancia debe ser el conjunto de actividades que permite prevenir, en la medida de lo posible, los efectos indeseables de los fármacos. Para desarrollar esta acción preventiva son necesarias como mínimo tres condiciones: conocer la cuantía y el tipo de los efectos indeseables, identificar sus causas y que todos los actores de la cadena terapéutica (y principalmente la industria, la Administración y los médicos) tengan la voluntad de ponerla en marcha.

La importancia cuantitativa de las reacciones adversas producidas por medicamentos no ha podido ser determinada de manera absoluta, pero se dispone de algunas cifras que dan una idea de la magnitud del problema. Así por ejemplo, numerosos trabajos realizados con pacientes hospitalizados han sugerido que entre un 3 y un 5 % de los ingresos se deben a reacciones adversas a fármacos, y que entre un 10 y un 25 % de los pacientes tratados con fármacos en hospitales presentan una forma u otra de enfermedad yatrogénica. Datos recientes sugieren que en España se registran unas 40 muertes anuales por anemia aplásica de origen yatrogénico y unas 15 por agranulocitosis de origen yatrogénico; hasta 475 casos actuales de nefropatía terminal tributaria de hemodiálisis crónica o de trasplante renal podrían deberse al abuso de grandes cantidades de analgésicos. Un problema mucho más grave, aunque haya sido objeto de menor atención, es el de la hemorragia gastrointestinal: la incidencia de este grave cuadro es de 50 a 144 ingresos hospitalarios por 100.000 habitantes y año, según la región geográfica; la mortalidad global por todas las causas es del 10 % y diversos estudios sugieren que entre un 20 y un 25 % de los casos serían de origen yatrogénico; así, suponiendo que la mortalidad fuera la misma para todas las causas, se registrarían anualmente en España más de 800 fallecimientos por hemorragia gastrointestinal producida por antiinflamatorios no esteroi-

des y por otros fármacos. Estas cifras son muy parciales, pues sólo hacen referencia a algunos de los muchísimos efectos indeseables que los fármacos pueden producir. ¿Cuál es la incidencia y la mortalidad por síndrome de Stevens-Johnson, por síndrome de Lyell, o por fibrosis pulmonar de origen yatrogénico? ¿Cuántos miles de casos —porque con toda probabilidad se trata de miles— de trombosis venosa profunda, de tromboembolismo pulmonar, de infarto de miocardio o de hemorragia subaracnoidea en mujeres jóvenes pueden ser atribuidos a los contraceptivos orales? ¿Cuántos casos de insuficiencia renal aguda, de insuficiencia hepática aguda o crónica, de reacciones neurológicas y psicóticas agudas son provocados o precipitados por la ingesta de fármacos? Estas preguntas sólo tienen respuesta —y a menudo parcial— en algunos países, pero casi nunca en España.

Se puede decir que es peligroso —incluso demagógico— presentar estas cifras, que pueden, a pesar de ser ciertas, ser malinterpretadas o manipuladas. En particular, se sugiere que los riesgos se deben cuantificar en comparación con los beneficios y que en último término lo que interesa es determinar la relación beneficio/riesgo. Pero la relación beneficio/riesgo depende no sólo del medicamento, sino también de las circunstancias en las que es utilizado. Entre los últimos 25 casos de reacciones adversas mortales recibidos en nuestro departamento en el marco de un sistema de notificación voluntaria por médicos, que opera desde finales de 1982, analizamos los motivos de prescripción tal como se presentaban en las historias clínicas: al menos en 11 de estos 25 casos mortales el fármaco había sido mal indicado o era innecesario, a menudo porque la especialidad farmacéutica prescrita que fue juzgada causante de la reacción no hubiera resistido una valoración farmacococlinica profunda en un país con unos criterios más restrictivos en su política de registro de medicamentos.

No se presentan estos datos y estos ejemplos para demostrar la necesidad de poner en marcha técnicas de farmacovigilancia que tengan una eficiencia ya contrastada en otros países. Existe un acuerdo general sobre esta urgente necesidad. Pero originaría confusión que sólo se haga referencia a la puesta en marcha de programas de detección e incluso de cuantificación del riesgo de reacciones adversas a fármacos, cuando el problema de la seguridad de los fármacos depende de cuáles son los medicamentos disponibles y del uso que de ellos se hace.

Los principales determinantes del uso de medicamentos —en cantidad y en calidad— son: 1) la política de registro, es decir los medicamentos de los que dispone el médico, 2) la información sobre estos medicamentos que recibe el prescriptor y 3) las condiciones en las que se desarrolla el ejercicio profesional, sobre todo en la atención primaria de salud, en la que se origina más del 95 % del consumo.

* Texto de la ponencia presentada en el Encuentro sobre la Ley del Medicamento, organizado por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo en Santander los días 11 a 13 de septiembre de 1985.

** División de Farmacología Clínica. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

El registro de medicamentos

El equilibrio entre beneficios y riesgos terapéuticos depende en parte de los medicamentos disponibles. Si se dejan aparte los intereses y las repercusiones comerciales que rodean al medicamento, desde un punto de vista sanitario existirían cinco características con las que juzgar los medicamentos: a) eficacia; b) seguridad; c) coste; d) necesidad y e) calidad de su manufactura.

Eficacia. Una buena parte -casi la mitad- de los medicamentos que se consumieron el año pasado no tienen una eficacia clínica documentada en ensayos clínicos controlados.

Seguridad. La seguridad intrínseca de los medicamentos comercializados en España es variable: algunos carecerían en absoluto de actividad farmacológica, y en consecuencia también de efectos tóxicos potenciales; un segundo grupo tendría más efectos perjudiciales que beneficiosos; un tercer grupo carece de documentación sobre su seguridad, bien porque nadie se ha molestado en estudiarla o bien porque los resultados no han sido nunca publicados; un cuarto grupo de fármacos, finalmente, tendría unos efectos indeseables más o menos conocidos, que permitirían esperar de ellos un rendimiento terapéutico razonable a condición de que sean empleados en las circunstancias y de la manera adecuada.

Coste. Destinar un 20 % de los recursos de salud a los medicamentos sólo tiene sentido si los medicamentos tienen eficacia y seguridad comprobadas, lo que no es el caso todavía en nuestro país. Por eso -siempre desde un punto de vista sanitario- no parece lógico discutir revisiones de precios que no incluyan revisiones de la oferta.

Necesidad. Cuando les interesa, los promotores de un mayor consumo de medicamentos hablan de los fármacos como si fueran artículos de primera necesidad para restablecer y preservar la salud de la población. Sin embargo, cuando se trata de justificar su presencia en el mercado los presentan como un artículo más de consumo. "La selección de medicamentos es apropiada en un país pobre —dicen—, como es apropiado circular en *jeep*. Pero si aquí nos podemos permitir un modelo deportivo, ¿por qué no un medicamento que no sea esencial?". La mayor parte de los medicamentos presentados como "novedades" no son más que "novedades farmacológicas", lo que raramente equivale a una "novedad terapéutica". Se trata de lo que se ha denominado "fármacos yo-también" (*me-too drugs*), es decir de productos cuya pretensión es tener las mismas propiedades que otros anteriores, pero en general sometidos a una menos extensa investigación clínica. ¿Para qué son necesarios los fármacos que no añaden nada nuevo en terapéutica? ¿Para hacer creer al médico y a la sociedad en general que se sigue investigando y descubriendo como al comienzo de la era antibiótica? ¿Para que éste siga creyendo que detrás del fármaco hay complejos procesos de diseño molecular, de interacciones fármaco/receptor y minuciosos estudios farmacocinéticos? ¿Para crear la sensación de innovación donde no hay avance tecnológico alguno? ¿Para preservar el monopolio de la información sobre el "nuevo" fármaco cuando ya se sabe demasiado del anterior? ¿Para asegurar la expansión del mercado? Llevo varios años diciéndolo en reuniones y debates y no oigo argumentos (como no sean los comerciales) en contra: la circulación de un número elevado de fármacos en una comunidad no incrementa de manera ilimitada las posibilidades de curación de enfermedades o de preservación de la salud de esta comunidad; al contrario, la circulación de un número excesivo de medicamentos crea confusión a todos los niveles de la cadena terapéutica (fabricación, comercialización, registro, distribución, prescripción, dispensación y usuario) y en consecuencia tiende a desplazar la relación beneficio/riesgo hacia la derecha, es decir hacia el riesgo.

Calidad de la manufactura. No soy especialista en este tema, pero deseo hacer dos comentarios en relación con la seguridad de los medicamentos. Es evidente que es necesario el control de calidad farmacéutica, pero tan evidente es su necesidad como la imposibilidad de proceder al control de todos los lotes de 17.000 presentaciones que se ponen en circulación. Si una parte de los medicamentos presentes en el mercado farmacéutico son ineficaces, ¿por qué debemos molestarnos en "controlarlos"? ¿Por qué el dinero público debe ser destinado a asegurar que lo ineficaz, lo inseguro o lo innecesario esté donde se dice que está? Por otra parte, cuando prolifera la repetición de marcas comerciales del mismo principio activo, cada fabricante tiene su proceso de manufactura y sus excipientes. Recientemente se ha detectado una epidemia de muertes debidas a una reacción adversa que fue atribuida a estearato de dietilenglicol, contenido como excipiente de un medicamento de uso tópico. El error, por parte del laboratorio fabricante y por parte de quienes autorizaron el registro de este producto, es enorme. La toxicidad del estearato de dietilenglicol está descrita con el mismo detalle y claridad que la toxicidad del propio dietilenglicol, y si no lo estuviera tampoco se podía autorizar al producto: las esterases son enzimas ubicuos en el organismo, que liberan el dietilenglicol del estearato. Tan pronto como se conoció el caso, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, de acuerdo con el laboratorio fabricante, retiró el medicamento inmediatamente del mercado. Pero problemas parecidos pueden subsistir para otros productos, sobre todo si se tiene en cuenta que algunos funcionarios de la Dirección General insisten en que no es lo mismo —en términos de toxicidad— el dietilenglicol que su estearato. Otro excipiente, la tartracina, capaz de inducir reacciones asmáticas graves en sujetos predispuestos (sobre todo los que presentan una historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico), se encuentra en la actualidad en más de 200 especialidades farmacéuticas, entre ellas algunas recomendadas para afecciones respiratorias o como antihistamínicos. Es incomprensible que en este país la composición de los excipientes de las especialidades farmacéuticas sea todavía un secreto. La razón generalmente aducida es la protección del proceso de manufactura de cada fabricante: una vez más los argumentos comerciales pasan por delante de los sanitarios.

La información sobre medicamentos

El uso de cualquier fármaco implica un riesgo. Se considera que vale la pena correr este riesgo cuando los beneficios esperables son superiores. Repetidos análisis de la información sobre medicamentos suministrada por la industria farmacéutica indican que ésta tiende a aumentar el espectro de indicaciones y a minimizar los riesgos. La consecuencia es que el fármaco se usa a menudo cuando no está indicado, y sin que exista conciencia clara de sus riesgos, con lo que la relación beneficio/riesgo tiende a desplazarse hacia el lado del riesgo. Algunas de las recientes acciones emprendidas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que tanto han irritado a ciertos sectores con mayor interés comercial que sanitario en el medicamento, han introducido cierto equilibrio frente al monopolio de hecho que han ejercido los laboratorios farmacéuticos en el campo de la información. Pero el monopolio sigue existiendo en la práctica: en términos económicos los recursos que destina la industria farmacéutica a publicidad son infinitamente superiores a los destinados a información independiente. Esta sólo podrá promover un uso más sano de los medicamentos si es accesible, si es fácil y cómoda de usar, si es ágil, si es orientada más a problemas terapéuticos que a la descripción de medicamentos y si está ligada a programas de investigación y de educación permanente en el campo de la farmacología clínica. No siempre es así, y habrá que desarrollar mucho más la farmacología clínica para mejorar la calidad y la utilidad de la información independiente sobre medicamentos.

Las condiciones de desarrollo del ejercicio profesional

“Los médicos de la compañía no examinaban a los enfermos, sino que los hacían ponerse en fila india frente a los dispensarios, y una enfermera les ponía en la lengua una píldora de color de piedralipe, así tuvieran paludismo, blenorragia o estreñimiento. Era una terapéutica tan generalizada, que los niños se ponían en la fila varias veces, y en vez de tragarse las píldoras se las llevaban a sus casas para señalar con ellas los números cantados en el juego de la lotería”.

Gabriel García Márquez
en “Cien años de soledad”,
Alfaguara, Barcelona, p. 257.

La lectura de este hermoso párrafo recuerda demasiado lo que ocurre día a día en nuestros poco lejanos Macondos de Cádiz, de Guadalajara, de Manresa o de cualquier ciudad española.

En la Seguridad Social, que es donde se origina el grueso de la prescripción de medicamentos, a menudo sólo hay tiempo para escribir una receta, y la prescripción de medicamentos sirve para poco más que para “quitarse al paciente de encima”. Diversas experiencias recientes sugieren que las condiciones del ejercicio profesional son decisivas: cuando se han organizado, centros públicos de atención primaria a la salud en los que se ha asegurado la permanencia de los facultativos por toda la jornada laboral, en los que se han dado horas de visita y en los que se han añadido servicios de planificación familiar y de psicología, y se ha reforzado la medicina interna, la pediatría y la enfermería, el gasto de medicamentos ha disminuido, el valor terapéutico de los medicamentos prescritos ha aumentado y el seguimiento de los tratamientos crónicos ha mejorado. (En general en estos centros la disminución del gasto de farmacia ha sido superior al incremento del gasto de personal). Todo ello es un indicio de que en muchos casos el medicamento es un sustituto de otras atenciones que nuestro sistema sanitario actual es todavía incapaz de dar, más por una orientación errónea que por falta de recursos. Además, no hacen falta demasiadas pruebas para comprender que con las condiciones de ejercicio profesional actualmente imperantes en nuestro país es difícil que el médico esté dispuesto a modificar sus hábitos de prescripción, a notificar sospechas de reacciones adversas, a comunicar sus experiencias a sus colegas, o a participar activamente en programas de investigación clínica y en programas de formación permanente.

El futuro inmediato de la farmacovigilancia: conclusiones

Desde finales de 1982 ha venido funcionando en la División de Farmacología Clínica de la UAB un programa de notificación espontánea de reacciones adversas a fármacos por médicos prescriptores. Durante 1985 este programa se extendió a las Comunidades Autónomas de Cantabria y Navarra, y en 1987 a Valencia, por iniciativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. La puesta en marcha de este programa de farmacovigilancia es quizá el hito más importante de la historia de la Farmacología Clínica en nuestro país. Sin embargo el desarrollo de las técnicas básicas de la farmacovigilancia (notificación espontánea y estudios caso control) sólo tendrá pleno sentido en el marco de un conjunto de acciones en relación con el registro, la información y la publicidad sobre medicamentos, la investigación clínica, la formación del médico, las condiciones del ejercicio profesional e incluso la dispensación y su regulación. De ahí que sea absolutamente necesaria la colaboración de la industria farmacéutica, la Administración y los profesionales sanitarios.

Por lo que se refiere a la colaboración entre la Administración sanitaria y la industria farmacéutica, la revisión constante de la oferta de medicamentos, de las indicaciones autorizadas, de las condiciones de prescripción y de dispensación y de las campañas de promoción debe ser un pilar fundamental para asegurar un empleo más sano de los fármacos. En la Seguridad Social también sería conveniente considerar experiencias más decididas en el campo de la selección de medicamentos, como por ejemplo la lista limitada de productos farmacéuticos del *National Health Service* británico. La manera como esta lista fue implantada no fue quizá la mejor, pero eso no le resta valor. Este punto tiene mucho que ver con la farmacovigilancia, pues una selección adecuada tendría, entre otras consecuencias, la de un empleo más racional de los fármacos.

Las experiencias acumuladas en más de veinte años en otros países en los que ha habido un mayor desarrollo de la farmacovigilancia indican que el sistema de la notificación espontánea de reacciones adversas es el método más fiable para la identificación de reacciones previamente no descritas. Sin embargo, con el fin de cuantificar y de comparar riesgos, las técnicas “orientadas al problema” (estudios caso control), resultan más convenientes; así, problemas como las discrasias hemáticas (anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica), la hemorragia gastrointestinal, las malformaciones congénitas, el tromboembolismo pulmonar, el infarto de miocardio, la insuficiencia renal aguda y la insuficiencia hepática aguda y tantas otras patologías que han sido en mayor o menor medida relacionadas con la exposición previa a medicamentos, pueden ser abordados con estudios caso control en el marco de redes colaborativas multicéntricas que pueden tener además un innegable valor cultural en el sistema sanitario.

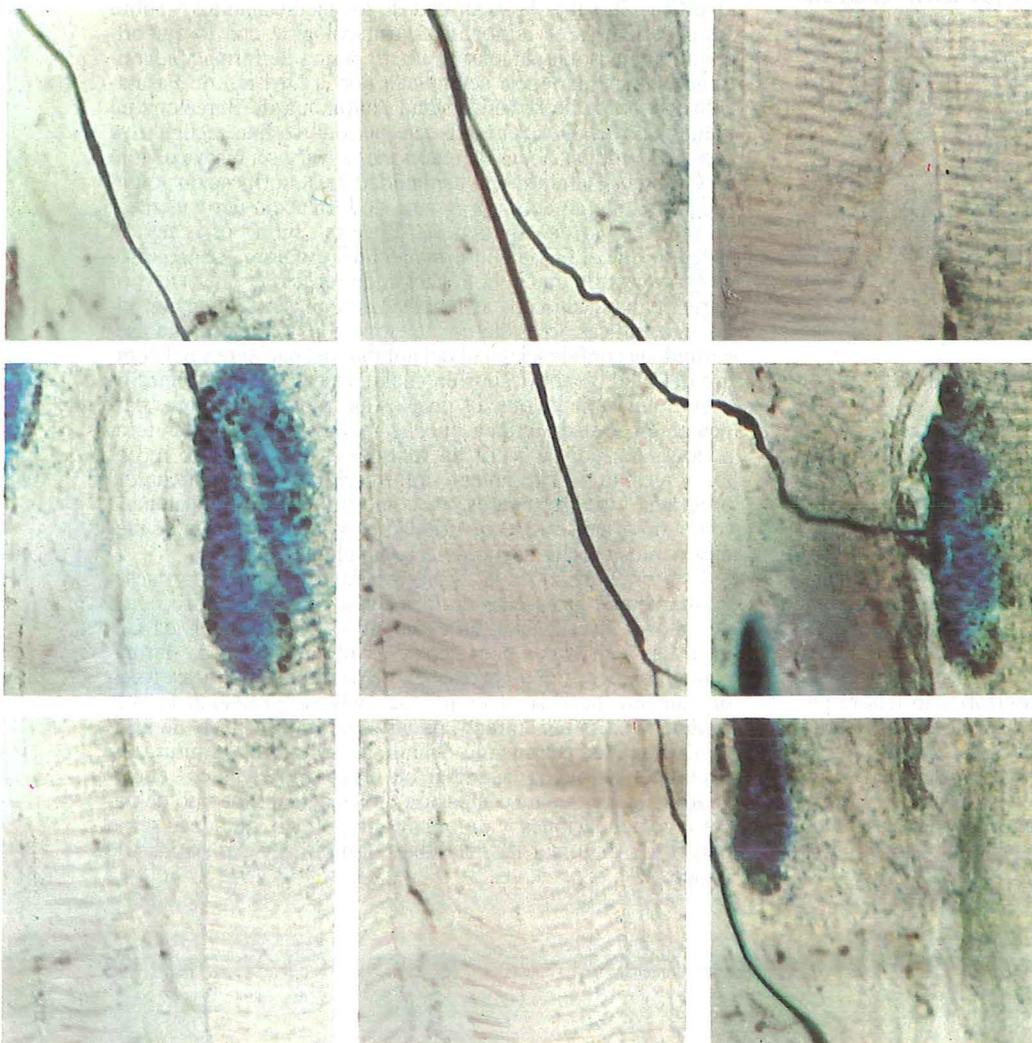
La notificación espontánea o voluntaria de reacciones adversas implica la colaboración voluntaria de médicos de todos los niveles asistenciales. Así, esta técnica se convierte en una invitación a los profesionales a participar en un gran proyecto de investigación sobre la seguridad de los medicamentos y sobre sus experiencias en terapéutica farmacológica, con lo que adquiere además una dimensión de programa de formación continuada. La experiencia acumulada por la División de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona en menos de tres años (durante este período se han recogido ya casi 2.000 notificaciones de reacciones adversas a fármacos sólo en Cataluña) demuestra la factibilidad de la notificación voluntaria en el marco de un programa de formación permanente y de intercambio de experiencias. En este sentido es necesario asegurar que el flujo de información del programa sea recíproco (por ejemplo que la notificación de reacciones adversas por parte del médico pueda acompañarse de un servicio de consultas terapéuticas accesible por teléfono o por correo), aun asegurando la confidencialidad del nombre del paciente y del nombre del médico notificador en cualquier caso. Por este motivo es muy conveniente que los propios médicos notificadores participantes en el programa puedan realizar sus consultas terapéuticas por correo o por teléfono en el mismo centro receptor, y reciban periódicamente información sobre la marcha del programa y sus resultados, así como información relacionada con el programa que tenga utilidad para la prescripción de medicamentos (boletines periódicos, circulares, etc.).

Esta orientación de la farmacovigilancia requiere la puesta en marcha de programas de formación, información, recogida de datos e investigación en el campo de la Farmacología Clínica. Las actividades pues deben ser obra de técnicos -farmacólogos clínicos-, que poco saben de decisiones políticas. Recíprocamente, poco saben los políticos sobre seguridad de los medicamentos. Es por lo tanto preciso que las funciones de unos y otros queden claramente delimitadas, y que en la futura organización se pueda distinguir un organismo “técnico” encargado de la recogida y evaluación de los datos, así como de hacer recomendaciones, y un organismo político, que debe ser el encargado de tomar las decisiones, asumirlas y explicarlas a la sociedad.

NEVROTAL FORTE

GANGLIOSIDOS, 20 mg.

NEUROANALGESICO
Y NEURORREGENERADOR



COMPOSICION CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2 ml contiene:
Gangliosidos titulados en ácido
N-acetilneuramínico (NANA) 250 mcg/mg ..20 mg
Agua bidestilada apirógena c.s.p. 2 ml

INDICACIONES

Neuropatías periféricas de cualquier localización (craneales, espinales, etc.), y variedad (mononeuritis, mononeuritis múltiple, polineuritis, radiculitis, del plexo, etc.) u origen (inflamatorio, infeccioso, tóxico, dismetabólico, compresivo o postraumático, químico o físico), aisladas o en el curso de estados morbosos sistémicos.

POSOLOGIA

1 ó 2 ampollas diarias de **NEVROTAL FORTE**. Puede aumentarse la dosificación según criterio facultativo.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACION DEL PREPARADO

NEVROTAL FORTE debe administrarse por vía intramuscular.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

No se han descrito.

INTERACCIONES

No se han descrito.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No se han descrito.

INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO

No existe posibilidad de intoxicación.

PRESENTACION:

NEVROTAL FORTE se presenta en cajas de 10 ampollas. P.V.P. IVA Ptas. 4.694,—

Laboratorios Viñas sa

Director Técnico A. Buxadé Viñas.
Provenza, 386. Tel. 207 05 12 - 08025 Barcelona
Irún, 9 Tel. 248 14 24 - 28008 Madrid