



Farmacovigilancia. Un enfoque práctico

THAO DOAN
FABIO LIEVANO
MONDIRA BHATTACHARYA
LINDA SCARAZZINI
CHERYL RENZ

Farmacovigilancia. Un enfoque práctico

Thao Doan, MD

*Senior Medical Director
Safety Science
Pharmacovigilance and Patient Safety
AbbVie
North Chicago, Illinois, United States*

Fabio Lievano, MD

*Vice President
Safety Science
Pharmacovigilance and Patient Safety
AbbVie
North Chicago, Illinois, United States*

Mondira Bhattacharya, MD

*Former Senior Medical Director
Safety Science
Pharmacovigilance and Patient Safety
AbbVie
North Chicago, Illinois, United States*

Linda Scarazzini, MD

*Vice President
Pharmacovigilance and Patient Safety
AbbVie
North Chicago, Illinois, United States*

Cheryl Renz, MS, MD

Senior Medical Director

Safety Science

Pharmacovigilance and Patient Safety

AbbVie

North Chicago, Illinois, United States



ELSEVIER

Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Colaboradores

Agradecimientos

Introducción

Sección I: Marco Normativo

Capítulo 1: ¿Ciencia impulsada por la normativa o normativa impulsada por la ciencia?

Introducción

Acontecimientos importantes en farmacovigilancia

Organizaciones importantes de farmacovigilancia

Autoridades sanitarias y regiones importantes

El mundo de la ciencia de la regulación

Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA

Nueva ola de normativas sobre farmacovigilancia en todo el mundo

El QPPV de la UE

El auge del QPPV nacional

Conclusiones

Sección II: Datos Sobre Seguridad y de la Vida Real

Capítulo 2: Gestión de señales y métodos de detección de señales

Introducción

Señales (cuadro 2.2)

Detección de señales

Validación de señales

Evaluación de señales

Determinar la relación beneficio-riesgo (cuadro 2.5)

Gobernanza de seguridad en farmacovigilancia

Estructura de la gobernanza de seguridad

Comité de supervisión de la seguridad (cuadro 2.8)

Equipos de gestión de la seguridad¹⁸

Comité de revisión de primeros ensayos en el ser humano^{19,20}

Grupos consultivos internos de seguridad

Comités de evaluación de la seguridad²¹

Estructuras de apoyo de la gobernanza de seguridad

Proceso de gobernanza de la seguridad (cuadro 2.11)

Conclusión

Lista de definiciones

Capítulo 3: Monitorización de la seguridad del medicamento en los ensayos clínicos

Introducción

Planificación de la seguridad

Recogida y evaluación de datos

Notificación y comunicación de información sobre seguridad

Conclusión

Capítulo 4: Evaluación de la causalidad y ejemplos de reacciones adversas a medicamentos (lesión hepática inducida por fármacos, reacciones renales, reacciones cutáneas y eventos adversos cardiovasculares mayores)

Introducción

Criterios del grupo de trabajo del CIOMS

Criterios de Bradford-Hill

Hígado: evaluación de la causalidad en las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en adultos

Riñones

Piel

Aparato cardiovascular

Conclusión

Capítulo 5: Función de la epidemiología en la industria biofarmacéutica

Introducción

Epidemiología a lo largo del ciclo vital del fármaco

Análisis de la evidencia epidemiológica

Fuentes de datos para la práctica de la epidemiología en la industria farmacéutica

Competencias y criterios del epidemiólogo en la industria farmacéutica

El futuro de la farmacoepidemiología

Capítulo 6: Estudios epidemiológicos de la vida real y registros de pacientes

Fuentes de datos para los estudios observacionales

Diseños de estudios observacionales de la vida real

Algunos aspectos de la presentación e interpretación de los resultados de los estudios

Conclusión

Sección III: Temas de Interés y Poblaciones Especiales

Capítulo 7: Farmacovigilancia de las vacunas

Introducción

Historia moderna de las vacunas en relación con la farmacovigilancia

Control de la seguridad de la vacuna antes de obtener la licencia

Tras obtener la licencia

Relación beneficio-riesgo a nivel del proveedor y del consumidor

El futuro

Capítulo 8: Farmacovigilancia en el embarazo

Introducción

Uso de medicamentos en embarazadas

Etapas del desarrollo embrionario y fetal

Talidomida e historia de la regulación

Toxicología del desarrollo y la función reproductora

Medidas anticonceptivas en los ensayos clínicos

Métodos de vigilancia

Conclusiones

Capítulo 9: Farmacovigilancia en pediatría

Introducción

Legislación para el desarrollo de fármacos pediátricos

Aspectos específicos de la población pediátrica

Dificultades específicas para la farmacovigilancia en pediatría

Recogida de datos sobre seguridad para mejorar la caracterización del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados en la población pediátrica

Conclusión

Capítulo 10: Farmacovigilancia en poblaciones especiales: ancianos

Introducción

Conclusión

Capítulo 11: Control y vigilancia poscomercialización de los productos sanitarios

Introducción

Aspectos generales de la vigilancia poscomercialización y el control de productos sanitarios

¿En qué consisten la vigilancia poscomercialización y el control de los productos sanitarios?

Utilidad de la vigilancia poscomercialización y del control de los productos sanitarios

Vigilancia de los productos sanitarios en EE. UU.

Vigilancia de los productos sanitarios en la Unión Europea

Conclusión

Declaración de divulgación

Capítulo 12: Aplicación de los factores humanos y la educación sanitaria a la farmacovigilancia

Introducción

Factores humanos

Educación sanitaria

Conclusión

Sección IV: La Siguiete Frontera

Capítulo 13: Gestión de la relación beneficio-riesgo

Introducción

Antecedentes históricos

Evaluación estructurada de la relación beneficio-riesgo

Integración del planteamiento del ciclo vital y la relación beneficio-riesgo en una empresa biofarmacéutica

Visualización de las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo

Evaluaciones cuantitativas de la relación beneficio-riesgo

Función del paciente en la evaluación beneficio-riesgo

Conclusión

Apéndice I. Repaso de la minimización de riesgos

Capítulo 14: Informática en farmacovigilancia: situación actual y proyectos futuros

Introducción a la informática en farmacovigilancia

Datos y flujo de datos en farmacovigilancia

Informática en farmacovigilancia para el registro de informes de acontecimientos adversos

Tecnología en el proceso de vigilancia

Tecnología para la evaluación de señales y riesgos

Tecnologías de informática en farmacovigilancia para la minimización de riesgos

Otras tecnologías informáticas para la seguridad del paciente

Conclusión

Apéndice I: esquema general de las tecnologías en FV

Capítulo 15: El futuro de la ciencia de la seguridad

Antecedentes

Sistemas cognitivos y conductuales

Evaluación médica

Ciencia de datos

Relación beneficio-riesgo: unificación

Conclusión

Índice alfabético

Página de créditos



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Pharmacovigilance: A Practical Approach
Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. All rights reserved
ISBN: 978-0-323-58116-5

This translation of *Pharmacovigilance: A Practical Approach* by Thao Doan, Fabio Lievano, Mondira Bhattacharya, Linda Scarazzini and Cheryl Renz was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Pharmacovigilance: A Practical Approach*, de Thao Doan, Fabio Lievano, Mondira Bhattacharya, Linda Scarazzini y Cheryl Renz, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Farmacovigilancia. Un enfoque práctico, de Thao Doan, Fabio Lievano, Mondira Bhattacharya, Linda Scarazzini y Cheryl Renz.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-48-9113-577-7

eISBN: 978-48-9113-640-8

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualesquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica

Antonio Aguilar Ros

Especialista en Farmacia Hospitalaria

Profesor Titular de Farmacología

Director del Máster en Atención Farmacéutica-Farmacia Asistencial

Universidad CEU San Pablo, Madrid

Marina Aguilar Ayanz

Farmacéutica, Máster Pharmatalents EPHOS

Profesora del MBA Internacional en Industria Farmacéutica CEU San Pablo

Medical Scientific Liaison de Roche Farma, España

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B.18.045-2019

Impreso en España

Colaboradores

Jabeen Ahmad, BSc (Hons), Regional Director, Affiliate Vigilance Excellence, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, Maidenhead, United Kingdom

Hans Peter Bacher, MD, PhD, Mature Products, Global Medical Affairs, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Mondira Bhattacharya, MD, Former Senior Medical Director Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Deepa H. Chand, MD, MHSA, Associate Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Monali Desai, MD, MPH, Senior Medical Director, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Thao Doan, MD, Senior Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

James Duhig, PhD, Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Vicki Edwards, BPharm (Hons), Vice President, Pharmacovigilance Excellence, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, Maidenhead, United Kingdom

Jawed Fareed, PhD, DSc, FAHA, Professor of Pathology and Pharmacology, Director of Hemostasis and Thrombosis, Research Laboratories Division Director Cardiovascular Institute, Vascular Biology Chair, Institutional Animal Care and Usage Committee, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, United States

Carl Fischer, PhD, Senior Advisor, Center for Device and Radiological Health, U.S. Food & Drug Administration, Silver Spring, MD, United States

Cheryl Foit, BS, Director, Project Management, Pharmacovigilance and

Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Suzanne Pauline Green, MD, MBChB, FFPM, Former Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, Maidenhead, United Kingdom

Barbara A. Hendrickson, MD, Senior Medical Director, Safety Science Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Robert Hogan, PhD, President, Terminologix LLC, Antigo, WI, United States

Syed S. Islam, MBBS, MPH, MSPH, Dr.PH, Senior Medical Director, Epidemiology, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Calvin Johnson, BSc (Hons), MSc (PhV), Director, Affiliate Vigilance Excellence, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, Maidenhead, United Kingdom

Jeremy D. Jokinen, PhD, MS, Senior Director, Safety Science Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Ryan Kilpatrick, PhD, Senior Director, Epidemiology, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Karolyn Kracht, MS, Associate Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Gweneth Levy, MD, Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Fabio Lievano, MD, Vice President Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Murray Malin, MD, MBA, Senior Medical Director, Medical Quality Assurance, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Anthony G. Oladipo, PharmD, MPH, BCPS, Senior Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Denise M. Oleske, PhD, Director, Epidemiology, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Meenal Patwardhan, MD, MHSA, Senior Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

James M. Pauff, MD, PhD, Associate Medical Director, Oncology Clinical Development, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Ariel Ramirez Porcalla, MD, MPH, Medical Director, Safety Science Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Radhika M. Rao, MD, MPH, Medical Director, Pharmacovigilance Operations, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Nicholas Rees, MBBS, BSc, Medical Director, Pharmacovigilance Excellence, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, Maidenhead, United Kingdom

Cheryl Renz, MS, MD, Senior Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Adrienne M. Rothstein, PharmD, Associate Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Linda Scarazzini, MD, Vice President, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Charles Schubert, MD, MPH, Senior Medical Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Sundeep Sethi, MD, MBA, Vice President, Pharmacovigilance Operations, Pharmacovigilance and Patient Safety AbbVie, North Chicago, IL, United States

Arsalan Shabbir, MD, PhD, Former Associate Medical Director, Global Medical Affairs, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Melissa M. Truffa, BSP Pharm, Director, Safety Science, Pharmacovigilance and Patient Safety, Abbvie, North Chicago, IL, United States

Jerzy Edward Tyczynski, PhD, Senior Director Epidemiology, Pharmacovigilance and Patient Safety, AbbVie, North Chicago, IL, United States

Marietta Vazquez, MD, FAAP, Associate Professor Pediatrics, Infectious Diseases, Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, United States

Verghese Mathew, MD, FACC, FSCAI, Chair in Cardiology, Director, Division of Cardiology, Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, United States

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a nuestra familia, amigos y compañeros por brindarnos su punto de vista, apoyo y ánimo en este proyecto que pretende tener repercusión en el futuro de la seguridad médica y la farmacovigilancia.

Agradecemos a los siguientes revisores sus atentos comentarios: Ronda Goldfein, Sherrie Gallas, Katherine Hiegel, Paul J. Lee, Jianzhong Liu, Jennifer Manski, Gregory Pawell, Pam Puttfarcken, Jorge Ng Zheng, Sudhir Penugonda, Diane Schommer y Susanna Sit.

También agradecemos la ayuda que han prestado Christopher Sinclair y David Sternala con el material gráfico de varios capítulos.

Gracias a Dawn Dvorak, Shannon Gacke, Jennifer Koeller, Mary Locicero, Rosalind Munoz, Pam Spezialetti y Adrienne Towles por su ayuda.

Los autores quieren expresar su más sincero agradecimiento a sus pacientes, cuyas experiencias han contribuido a la ciencia de la farmacovigilancia.

Por último, queremos agradecer el apoyo de Elsevier, especialmente de Kayla Wolfe, Nadhiya Sekar y Jennifer Horrigan.

Introducción

Después de 20 años protegiendo a los pacientes a través de la farmacovigilancia, la Dra. Linda J. Scarazzini y el Dr. Fabio Lievano son muy conscientes de la necesidad de contar con recursos concisos y accesibles sobre seguridad farmacológica.

Si bien la farmacovigilancia desempeña un papel vital en la práctica de la medicina, no se ha publicado ningún libro de referencia definitivo sobre esta disciplina. Los libros de texto actuales son demasiado densos, cuentan con pocos gráficos y se actualizan con escasa frecuencia.

En la obra *Farmacovigilancia. Un enfoque práctico*, la Dra. Linda J. Scarazzini y el Dr. Fabio Lievano ofrecen información exhaustiva, fácil de leer y actualizada sobre los principios y la práctica de la farmacovigilancia. Este libro se centra en el panorama normativo, siempre cambiante, en el estudio de casos y en el uso actual y futuro de las tecnologías digitales.

Se cubren los siguientes aspectos:

- Marco normativo.
- Datos sobre seguridad y de la vida real.
- Temas de interés y poblaciones especiales.
- La siguiente frontera: el futuro de la farmacovigilancia.

Además de contar con información actualizada, gráficos y aplicación práctica de conceptos teóricos, el texto resulta atrayente y de fácil lectura.

Farmacovigilancia. Un enfoque práctico es un recurso fundamental para los investigadores clínicos y los estudiantes y profesionales del ámbito sanitario. Este libro puede constituir la base de determinadas asignaturas en enseñanzas universitarias, de posgrado y dirigidas a profesionales.

SECCIÓN I

Marco Normativo

Capítulo 1: ¿Ciencia impulsada por la normativa o normativa impulsada por la ciencia?

CAPÍTULO 1

¿Ciencia impulsada por la normativa o normativa impulsada por la ciencia?

Jabeen Ahmad, BSc (HONS)

Calvin Johnson, BSc (HONS) MSc (PhV)

Vicki Edwards, BPharm (HONS)

Nicholas Rees, MBBS BSc

Introducción

La industria farmacéutica está sujeta a un alto grado de regulación con el fin de proteger tanto a los pacientes que toman medicamentos como a la industria que fabrica estos medicamentos. A nadie le interesa que se repitan los pasados desastres relacionados con los fármacos que han dado forma al marco normativo actual. Sin embargo, el mundo en el que vivimos conlleva cambios constantes en la tecnología e innovaciones científicas, por lo que la agilidad es fundamental para conseguir nuevos medicamentos revolucionarios para los pacientes. Las normativas pueden tardar mucho tiempo en desarrollarse y ponerse en práctica; no es fácil introducir cambios. También tienen fama de burocráticas y estáticas, por lo que se ven continuamente superadas por las innovaciones. Lo ideal es que las personas encargadas de elaborar estas normativas alcancen un equilibrio, de forma que cubran la necesidad de unos controles adecuados para garantizar que los medicamentos tengan el mejor perfil beneficio-riesgo posible, al tiempo que permitan que la innovación impulse el desarrollo de nuevos medicamentos.

Históricamente, las normativas sobre farmacovigilancia (FV) se desarrollaban únicamente como respuesta a un suceso determinado, y eran bastante rudimentarias en cuanto a su alcance y aplicación. Sin embargo, varios acontecimientos clave han provocado la evolución de las normativas de FV desde sus inicios a comienzos del siglo xx. Con el tiempo, estas normativas se han ido volviendo cada vez más exhaustivas y razonadas.

Acontecimientos importantes en farmacovigilancia

Los acontecimientos más importantes en la historia de las normativas de FV se muestran en la [figura 1.1](#). A finales del siglo XIX, la producción a gran escala de vacunas para prevenir la difteria y la viruela prometía salvar vidas y posiblemente erradicar estas terribles enfermedades en Estados Unidos. Sin embargo, en aquel momento no existían controles gubernamentales para los productos biológicos. Por tanto, se produjeron problemas de seguridad; por ejemplo, varios pacientes recibieron vacunas obtenidas a partir de la sangre de un caballo contaminado por el tétanos, lo que dio lugar a varias muertes. Esto llevó a la promulgación, en 1902, de la Ley de Control de los Productos Biológicos¹, por la que se obligaba a los fabricantes a solicitar una autorización para producir y vender productos biológicos. También era obligatorio que todos los productos contasen con una ficha técnica, y se aplicaron severas sanciones a aquellos que no cumpliesen con estos requisitos: había nacido una auténtica normativa.

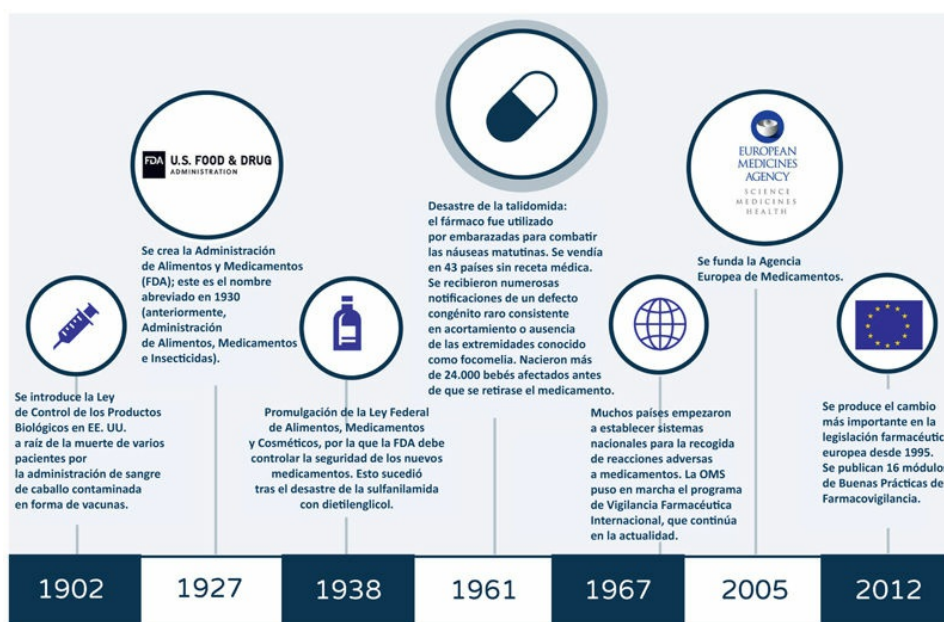


FIG. 1.1 Acontecimientos importantes en farmacovigilancia.

En la década de 1930, en Estados Unidos se añadió sulfanilamida líquida a cápsulas y comprimidos ya comercializados para tratar las infecciones estreptocócicas. El elixir contenía dietilenglicol como disolvente, y más de 100 adultos y niños fallecieron después de tomarlo. La investigación demostró que el dietilenglicol había sido la causa de las muertes. Este desastre nacional dio origen a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938¹, que establecía la obligatoriedad de que la Administración de

Alimentos y Medicamentos (FDA) supervisase la seguridad de los nuevos fármacos. Esta ley, aunque con bastantes modificaciones, sigue siendo la base de la legislación estadounidense actual.

Probablemente, el acontecimiento más importante que ha contribuido al desarrollo de la FV fue el desastre de la talidomida a principios de la década de 1960². La talidomida era un sedante suave que se comercializó considerando que era seguro en adultos y niños. También era eficaz para aliviar las náuseas del embarazo, por lo que se utilizó ampliamente en embarazadas de manera «extraoficial», lo que significa que las náuseas del embarazo no se encontraban entre las indicaciones de la ficha técnica del medicamento. El fármaco se comercializó en 1957 en Alemania y estaba disponible en 43 países, aunque nunca fue aprobado por la FDA. Se vendía sin receta médica. En 1961 comenzaron a hacerse visibles los horribles efectos de la talidomida. Se recibió un número alarmantemente elevado de notificaciones de focomelia, un defecto congénito muy infrecuente que produce acortamiento, deformidad o ausencia de las extremidades. El fármaco acabó retirándose en 1962, cuando quedó claro que este defecto congénito era provocado por la talidomida. Se calcula que nacieron 24.000 bebés afectados en todo el mundo, y también se produjo una cantidad considerable de abortos y muertes intrauterinas atribuibles a la talidomida. Este desastre dio lugar a la introducción de cambios importantes en la regulación de los medicamentos a nivel mundial, con la consiguiente obligación de estudiar los fármacos con ensayos clínicos más rigurosos y demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos. Gran parte de las acciones de FV actuales tienen su raíz en lo que se aprendió de la talidomida ([cuadro 1.1](#)).

Cuadro 1.1 El desencadenante de la FV a nivel mundial

El desastre de la talidomida desencadenó la elaboración de normativas a nivel mundial por las que se obligaba a evaluar tanto la eficacia como la seguridad de los nuevos medicamentos.

Resulta interesante que el fármaco se sigue utilizando hoy en día porque se ha descubierto que es eficaz para tratar una complicación de la lepra y el mieloma múltiple³. Además de lo que se aprendió de los defectos congénitos, ha sido posible seguir usando la talidomida para enfermedades en las que se ha determinado una relación beneficio-riesgo positiva ([cuadro 1.2](#)). Esto ha ofrecido la oportunidad de desarrollar estrategias y metodologías para minimizar el riesgo (v. [cap. 13](#)). Cuando la talidomida volvió a introducirse en el mercado, fue con uno de los primeros programas de prevención del embarazo. Este programa ofrece información educativa, dirigida tanto a los prescriptores como a los pacientes, sobre el riesgo del uso de talidomida y la importancia de evitar el embarazo mientras se toma el medicamento. El suministro del fármaco también se controla minuciosamente. Las farmacias

deben registrarse en el programa y comprender las situaciones limitadas en las que se puede dispensar el medicamento. Las pacientes en edad fértil deben aceptar el uso de anticonceptivos y obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de que se les renueve la prescripción mensual del medicamento. Las farmacias están obligadas a llevar un registro preciso del tratamiento. A pesar de que el programa ha tenido gran éxito, no ha evitado del todo el nacimiento de más bebés con los terribles defectos congénitos.

Cuadro 1.2 Uso actual de la talidomida

Actualmente, la talidomida se comercializa para el tratamiento de varias enfermedades graves, como la lepra y el mieloma múltiple, después de la implementación de medidas de minimización de riesgos.

Todo el mundo estaba de acuerdo en no dejar que se repitiera una tragedia como la de la talidomida. Los países empezaron a establecer sistemas nacionales para la recogida de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos. En 1967 se encomendó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la puesta en funcionamiento de un proyecto de investigación sobre la vigilancia internacional de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos; esta labor continúa hoy en día⁴. En 1968, el organismo competente en el Reino Unido promulgó la Ley de Medicamentos, que controla los medicamentos para uso humano y veterinario, incluidos su fabricación y suministro. Esta ley sigue siendo la base de la legislación vigente en el Reino Unido. La importancia de la FV quedó establecida en todo el mundo, pero las respuestas seguían siendo reactivas.

Organizaciones importantes de farmacovigilancia

La creación de las organizaciones de FV más influyentes del mundo se describe en la [figura 1.2⁵⁻¹¹](#). Algunos de estos grupos se desarrollaron como organizaciones no gubernamentales sin ánimo de lucro cuya finalidad era establecer unos principios y criterios de FV internacionales y armonizados. El establecimiento de las bases de la FV moderna se atribuye a dos importantes organizaciones, respaldadas por una serie de organizaciones comerciales de la industria sin ánimo de lucro: el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el Consejo Internacional de Armonización (ICH).



FIG. 1.2 Cronograma de las organizaciones de farmacovigilancia (FV) más influyentes.

El CIOMS se fundó en 1949. Con sede en Suiza, la misión del CIOMS era fomentar la salud pública mediante la orientación sobre investigación sanitaria, incluida la ética, el desarrollo de medicamentos y la seguridad. A través de sus diferentes grupos de trabajo consultivos compuestos por expertos, el CIOMS ha establecido muchos de los criterios e ideas sobre aspectos de FV para todo el mundo. El modelo CIOMS-1¹² es uno de los mejores ejemplos que se conocen de la labor del CIOMS y establece una norma internacional para el intercambio de información sobre seguridad entre organizaciones, autoridades sanitarias y países ([cuadro 1.3](#)).

Cuadro 1.3 Estándares internacionales

Las dos principales organizaciones sin ánimo de lucro de la industria que siguen impulsando los estándares mundiales de farmacovigilancia en la actualidad son el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el Consejo Internacional de Armonización (ICH).

El ICH se creó en la década de 1990 y estaba compuesto por entidades reguladoras de Estados Unidos, Europa y Japón. En aquel momento, algunos países habían desarrollado normativas nacionales de FV dirigidas a proteger la seguridad del paciente y la salud pública. Sin embargo, como la normativa de cada país se desarrolló de forma aislada, los resultados en ocasiones eran contradictorios o redundantes. La misión del ICH es conseguir una mayor armonización en todo el mundo para garantizar el desarrollo y registro de medicamentos seguros, eficaces y de gran calidad de la manera más eficiente respecto a los recursos. Las directrices del ICH se consideran un criterio neutro e internacional para establecer la seguridad, la calidad y la eficacia de los medicamentos, y siguen teniendo influencia en la actualidad ([cuadro 1.3](#)).

En Japón se estableció la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) en 2004. Su creación consolidó los organismos existentes para notificar las reacciones adversas a medicamentos. La PMDA es responsable de revisar las solicitudes de autorización de nuevos medicamentos y de las actividades de seguridad después de su comercialización. La PMDA colabora estrechamente con el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón¹³.

Un importante acontecimiento para la FV en Europa fue la fundación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2005¹⁴. La misión de la EMA es fomentar la excelencia científica al evaluar y supervisar los medicamentos en beneficio de la salud pública y la sanidad animal dentro de la Unión Europea. La EMA supervisa los medicamentos en los 28 países de la Unión Europea (conocidos como Estados miembros) y en los países (Noruega, Liechtenstein e Islandia) que forman parte del Espacio Económico Europeo (EEE) ([cuadro 1.4](#))¹⁵. En conjunto, la EMA, la FDA y el MHLW han desempeñado un importante papel en el desarrollo de la legislación actual en materia de FV.

Cuadro 1.4 Objetivos de la EMA

1. Facilitar el desarrollo y el acceso a los medicamentos.
2. Evaluar las solicitudes de autorización de comercialización.
3. Controlar la seguridad de los medicamentos a lo largo de todo su ciclo vital.
4. Proporcionar información a los profesionales sanitarios y a los pacientes acerca de los medicamentos de uso humano y veterinario.

Autoridades sanitarias y regiones importantes

La mayoría de los países del mundo cuentan actualmente con una autoridad sanitaria cuyo objetivo es proteger la salud pública. En la [figura 1.3](#) se muestran las autoridades sanitarias más importantes del mundo y las estructuras regionales de FV que abarcan a varios países. Desde 1990 se han logrado avances considerables en el establecimiento de sistemas nacionales de FV, sobre todo en los países de rentas bajas y medias, gracias al programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional de la OMS¹⁶ y a su centro colaborador de Uppsala. Ya hay más de 150 países que se han adherido al programa de la OMS, lo que corresponde al 90% de la población mundial¹⁷.

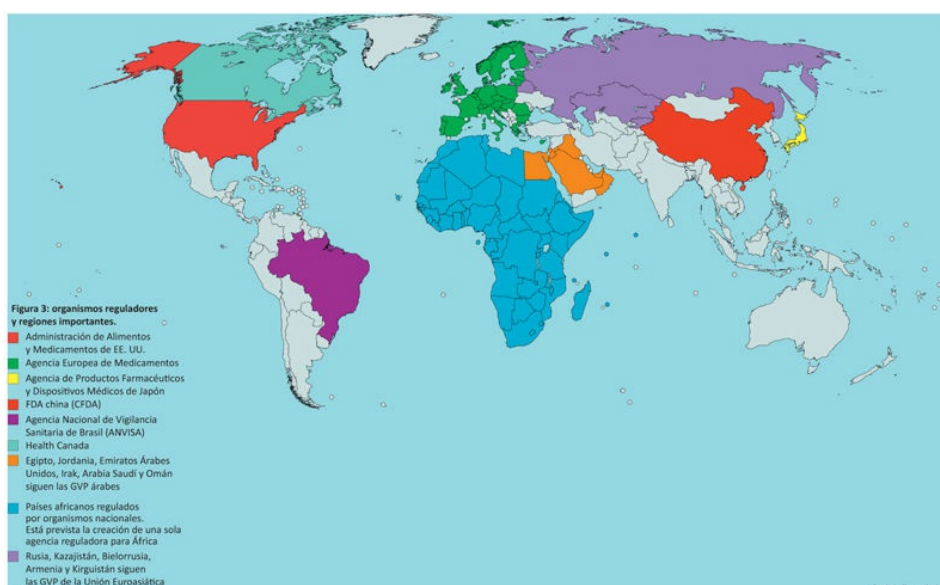


FIG. 1.3 Organismos reguladores de todo el mundo y estructuras regionales más importantes.

De un modo análogo al modelo de la EMA, han empezado a desarrollarse estructuras regionales de FV (en las que varios países adoptan unas mismas normativas de FV) por todo el mundo. Aunque la intención de estas estructuras regionales es armonizar la normativa entre distintos países, esto no siempre sucede. Cuando los países trasladan la normativa regional a sus leyes nacionales, a menudo deben añadirse o eliminarse determinados requisitos. Hasta la fecha, ninguna de las estructuras regionales de FV funciona como la de la Unión Europea, que ejerce como autoridad jurídica en todos los países en los que opera. No obstante, cabe mencionar que se está planificando el establecimiento de un organismo de regulación para el continente africano que operará en 54 países¹⁸.

El mundo de la ciencia de la regulación

En los últimos años, las autoridades sanitarias han pasado de un enfoque reactivo a otro proactivo para regular los medicamentos. Antes se promulgaban leyes como respuesta a un acontecimiento; este tipo de legislación solía estar muy dirigida y tendía a ser inflexible. La nueva legislación tiende a no tener en cuenta los avances en la ciencia y la medicina, las tecnologías innovadoras ni los cambios producidos en las conductas y necesidades sociales.

Hoy en día, la EMA y la FDA se han puesto de acuerdo en la definición de ciencia de la regulación como la ciencia de desarrollar nuevos métodos, criterios y estrategias para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y rendimiento de los medicamentos. La ciencia de la regulación proporciona un fundamento para la toma de decisiones a lo largo de todo el ciclo vital de un medicamento, y engloba tanto las ciencias médicas básicas y aplicadas como las ciencias sociales^{19,20}. Los pacientes y la población general actuales quieren más información sobre los medicamentos y la quieren cuanto antes; esto espolea la necesidad de transparencia en la regulación y de hacer pública la información de forma oportuna. Los pacientes también quieren participar en la toma de decisiones a la hora de elegir sus tratamientos y tener voz en el desarrollo de nuevos medicamentos.

Las expectativas de la sociedad han tenido una gran influencia en la normativa actual. En 2010, la EMA actualizó la directiva existente sobre medicamentos para uso humano. Esta actualización se aplicó en 2012 a través de las guías de práctica conocidas como módulos de buenas prácticas de farmacovigilancia o GVP de la UE²¹ ([cuadro 1.5](#)). Esta normativa tenía como finalidad reducir el número de reacciones adversas a medicamentos en Europa mediante un extenso conjunto de medidas. Algunas de ellas eran una mejor recogida de datos sobre los medicamentos y su seguridad, la evaluación rápida de los problemas de seguridad y el empoderamiento de los pacientes. Este cambio normativo ha tenido una importante repercusión en las normas de FV a nivel mundial y representa las mejores prácticas actuales. Desde entonces, varios países y regiones han desarrollado normativas muy parecidas a las GVP de la UE. Algunas de las estructuras regionales que se han visto fuertemente influidas por las GVP de la UE son las GVP de los países árabes y las GVP euroasiáticas. Las GVP de los países árabes fueron desarrolladas por la Liga Árabe²² y han sido adoptadas de forma completa o parcial en Egipto, Irak, Jordania, Kuwait, Omán, Túnez y Arabia Saudí. La Comisión Económica Euroasiática²³ desarrolló las GVP euroasiáticas o GVP de la UEEA (a las que se hace referencia en la [fig. 1.3](#)), que abarcan la región euroasiática de Rusia, Bielorrusia, Kazajistán, Armenia y Kirguistán.

Cuadro 1.5 Módulos de buenas prácticas

de farmacovigilancia de la EMA

Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP) de la UE

- Módulo I Sistemas de FV y sus sistemas de calidad.
- Módulo II Archivo maestro del sistema de FV (PSMF).
- Módulo III Inspecciones de FV.
- Módulo IV Auditorías de FV.
- Módulo V Sistemas de gestión de riesgos.
- Módulo VI Gestión y notificación de las reacciones adversas a los medicamentos.
- Módulo VII Informes periódicos de seguridad (IPS).
- Módulo VIII Estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS).
- Módulo IX Gestión de señales.
- Módulo X Seguimiento adicional.
- Módulo XV Comunicación de la información sobre seguridad.
- Módulo XVI Medidas de minimización de riesgos: selección de herramientas e indicadores de eficacia.

En la [figura 1.4](#) se muestra una comparación de alto nivel entre los requisitos de la FDA y la EMA. Aunque existen algunas diferencias, de las cuales las más importantes son la obligación de que todas las empresas que fabriquen medicamentos en Europa cuenten con un técnico cualificado responsable de la farmacovigilancia (QPPV, *Qualified Person for Pharmacovigilance*)²⁴ y el archivo maestro del sistema de farmacovigilancia (PSMF, *PV System Master File*)²⁵, la estrategia general de seguridad farmacológica es muy parecida.

 U.S. FOOD & DRUG Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.	 AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS CIENCIA MEDICAMENTOS SANIDAD	
Responsable de proteger la salud pública al garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos de uso humano y veterinario	 Objetivos	Fomentar la excelencia científica en la evaluación y supervisión de los medicamentos en beneficio de la salud pública y veterinaria
325 millones de personas	 Población	500 millones de personas
La FDA es una agencia centralizada que supervisa la seguridad de los fármacos de uso humano y veterinario en un solo país. El sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos se llama FAERS y el de vacunas es el VAERS	 Estructura	La EMA es una agencia descentralizada de la Unión Europea que protege la salud pública y veterinaria en los 28 Estados miembros. Cuenta con una base de datos de reacciones adversas (EudraVigilance)
Todas las reacciones adversas a medicamentos graves e inesperadas que se produzcan a nivel mundial y nacional deben notificarse en un plazo de 15 días naturales	 Notificación de reacciones adversas	Todas las reacciones adversas a medicamentos graves e inesperadas que se produzcan a nivel mundial y nacional deben notificarse en un plazo de 15 días naturales. Las RAM no graves en el ámbito de la UE tienen un plazo de notificación de 90 días
No es necesaria una persona cualificada responsable de la farmacovigilancia	 Persona cualificada	Las empresas que reciben una autorización de comercialización en la UE deben disponer de un QPPV que resida en la UE y que se encargue de la supervisión global del sistema de FV
No es necesario un PSMF	 Archivo maestro de farmacovigilancia	El PSMF es obligatorio. Se trata de una descripción detallada del sistema global de FV que incluye los recursos, bases de datos, programas y proveedores
La evaluación de riesgos y estrategias de mitigación (REMS) es una estrategia para controlar un riesgo conocido o potencialmente grave relacionado con un fármaco, con el fin de permitir que los pacientes puedan acceder a él de forma continua	 Gestión del riesgo	El plan de gestión del riesgo (RMP) de la UE es un documento escrito que describe los riesgos del producto, el plan de vigilancia después de su comercialización y las actividades de minimización de riesgos dirigidas a controlar dichos riesgos
Se conocen como informes periódicos de experiencias medicamentosas adversas (PADER) o informes periódicos de experiencias adversas (PAER). Es obligatorio proporcionar información explicativa de todos los acontecimientos previstos	 Informes periódicos	Conocidos como informes periódicos de evaluación de beneficios y riesgos (PBRER). Resumen los datos relevantes sobre los beneficios y riesgos de un producto, incluidos los de los ensayos clínicos

FIG. 1.4 Comparación entre las normativas de farmacovigilancia de EE. UU. y la UE. Fuentes: páginas web de la FDA y la EMA. Consultadas el 6 de noviembre de 2017.

Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA

Un componente importante de las GVP de la UE dirigido a fomentar una estrategia de seguridad más proactiva y reforzar la transparencia y la comunicación fue la creación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)²⁶. El PRAC es responsable de evaluar y controlar la seguridad de los medicamentos para uso humano y de revisar y valorar todos los aspectos de la gestión de riesgos (cuadro 1.6).

Cuadro 1.6 Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)

Competencias del PRAC de la EMA:

- Todos los aspectos de la gestión de riesgos de los medicamentos, como la detección, evaluación, minimización y comunicación de la información sobre los beneficios y riesgos de un medicamento.
- Diseño y aprobación de los estudios de seguridad posteriores a la comercialización.
- Introducción de datos en el programa basado en riesgos para las inspecciones rutinarias de FV. Formular recomendaciones sobre la necesidad de realizar inspecciones «con motivo», que consisten en realizar inspecciones sin previo aviso a las empresas a raíz de problemas de seguridad específicos.

El comité del PRAC está compuesto por:

- Seis expertos científicos independientes.
- Un profesional sanitario.
- Un representante de una organización de pacientes.
- Un miembro titular y otro suplente nombrados por cada uno de los Estados miembros y de los países del EEE Noruega e Islandia.

En concreto, el PRAC tiene a su cargo:

- Los procedimientos de arbitraje por motivos de seguridad.
- La evaluación y la priorización de la evaluación de señales de seguridad.
- Los planes de gestión de riesgos, tanto antes como después de la

autorización.

- Los informes periódicos actualizados sobre seguridad.
- Los estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS, *Post Authorization Safety Studies*).
- La renovación de las autorizaciones de comercialización.

Cada miembro del PRAC se elige en función de la solidez de sus conocimientos teóricos y prácticos sobre FV y la evaluación de los riesgos de los medicamentos. Aunque las reuniones del comité no son públicas, el programa de reuniones y las actas se publican en la página web de la EMA²⁶. Además, las empresas interesadas, denominadas Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC), reciben una notificación por adelantado de los productos o las nuevas señales que se tratarán en cada reunión.

El PRAC puede invitar a las empresas a participar en las reuniones del grupo de asesoramiento científico, a las que también son invitados expertos sobre el tema de debate o, en situaciones más formales, se realiza una vista oral en caso de que deba tratarse un tema complejo o controvertido.

Algunas asociaciones comerciales, como la Federación Europea de la Industria Farmacéutica y Asociaciones (EFPIA) consideran el PRAC como una parte positiva y eficaz de la legislación europea de los medicamentos. Sin embargo, el PRAC no toma las decisiones en última instancia, sino que hace recomendaciones al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), que a su vez transmite su dictamen a la Comisión Europea, que es el organismo responsable de tomar las decisiones en último término. En ocasiones, el CHMP no está de acuerdo o revoca las recomendaciones del PRAC. La transparencia de las actividades del PRAC tiene consecuencias imprevistas y, en algunos casos, no deseadas para la industria. Las autoridades sanitarias externas a Europa consultan con gran interés las reuniones programadas y las actas publicadas. Por ello, las empresas farmacéuticas cada vez reciben más preguntas relativas a los temas de debate por parte de autoridades sanitarias no europeas. Estas preguntas pueden tener distinta orientación, pero suelen buscar información sobre la importancia del asunto tratado para la población del país solicitante de la consulta. Además, hoy en día, las autoridades sanitarias de todo el mundo quieren recibir los resultados de la evaluación al mismo tiempo que el PRAC y que se les garantice que cualquier medida tomada con respecto a las autorizaciones en Europa se adoptará al mismo tiempo para las autorizaciones fuera de Europa.

Nueva ola de normativas sobre farmacovigilancia en todo el mundo

En el pasado, la normativa de seguridad farmacológica más sofisticada y desarrollada se limitaba a las regiones de la ICH: Estados Unidos, Europa y Japón. En los últimos años, otras regiones han pasado de carecer de legislación o de contar con tan solo unos rudimentos legislativos a adoptar unos requisitos sólidos y complejos. Aunque esto es encomiable y comprensible, si estos requisitos no están armonizados con los estándares mundiales existentes, en realidad aumenta la carga que debe soportar la industria. A consecuencia de ello, la industria vigila las legislaciones emergentes para promover una armonización internacional. La reciente ola de legislaciones en los mercados emergentes está provocando una segunda ola de iniciativas dirigidas a la armonización. No obstante, se dan situaciones muy distintas entre los países con recursos limitados, y las autoridades sanitarias de estos países deben tomar decisiones sobre a qué dedicar prioritariamente los escasos recursos. Por tanto, las iniciativas de la industria deben consistir en fomentar sistemas de FV «de dimensiones adecuadas» que estén armonizados en la medida de lo posible. Por ejemplo, la alineación con estructuras de FV complejas, como las GVP de la EMA, tal vez no sea lo mejor para los países con recursos limitados. En vez de ello, las autoridades sanitarias de los mercados emergentes podrían centrarse en la notificación, recogida y supervisión de las reacciones adversas a nivel local.

El QPPV de la UE

Desde 1995, la legislación europea obliga a designar a un experto cualificado responsable de la farmacovigilancia (QPPV). Todos los TAC que comercialicen algún producto en cualquier país del EEE deben contar con un QPPV ([cuadro 1.7](#))²⁴. El QPPV debe residir en un país europeo, ser el único punto de contacto entre la EMA y cualquier organismo competente nacional y estar disponible las 24 horas del día. Los principales cometidos del QPPV son mantener la supervisión del sistema global de FV, lo que incluye los perfiles de seguridad de los fármacos y los problemas de seguridad que aparezcan, influir en el rendimiento del sistema de calidad para que la FV mejore el cumplimiento, y aportar información para adoptar medidas normativas, como actualizaciones de las fichas técnicas, en colaboración con los profesionales sanitarios y los pacientes²⁵.

Cuadro 1.7 Responsabilidades del QPPV de la UE

- Supervisar los perfiles de seguridad de los productos y los problemas de seguridad emergentes.
- Adquirir conciencia de los compromisos relativos a la seguridad o el uso seguro de los productos.
- Adquirir conciencia de las medidas de minimización de riesgos.
- Tener autoridad suficiente sobre el contenido de los planes de gestión de riesgos.
- Intervenir en la revisión y aprobación de los protocolos de los estudios de seguridad posteriores a la autorización y adquirir conciencia de sus resultados.
- Garantizar la calidad, corrección e integridad de los datos de FV remitidos.
- Garantizar una respuesta completa y puntual a las solicitudes de información adicional para la evaluación de beneficios y riesgos de un medicamento.
- Realizar aportaciones para la adopción de acciones normativas como respuesta a los problemas de seguridad emergentes.

A pesar de que la función del QPPV es una obligación impuesta en Europa, al QPPV se le pide que supervise el sistema de FV *en su totalidad*; por tanto, el QPPV de la EU que trabaje para una empresa mundial debe estar autorizado para supervisar cuestiones de FV a nivel mundial. El QPPV asume la responsabilidad, tanto individual como por parte de la empresa, de cumplir con la normativa; por esta razón, el QPPV puede ser procesado con carácter

individual por las deficiencias de la empresa.

El auge del QPPV nacional

En algunos países de la UE es obligatorio designar un QPPV nacional, es decir, un experto responsable a nivel nacional de la FV en ese país. Por ejemplo, esto es obligatorio en Francia, Alemania, Italia y España. El QPPV nacional debe residir en el país en cuestión, de manera que sea hablante nativo y pueda comprender los matices específicos del país.

En muchos países fuera de Europa ha empezado a adoptarse la obligación de contar con un QPPV nacional. Los requisitos que debe cumplir el QPPV nacional varían de un país a otro. En algunos casos, solo tienen la obligación de proporcionar a los organismos competentes los datos de contacto de la persona responsable. Por el contrario, en algunos países es necesario completar una formación específica para desempeñar el cargo. En Ghana, el QPPV debe seguir un curso de formación obligatorio impartido por el organismo competente del país²⁷. En el caso de los países árabes que siguen las recomendaciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia árabes²², la formación y preparación del QPPV es exactamente igual de amplia que la establecida por la UE.

Uno de los problemas del concepto del QPPV nacional es el requisito de que esa persona viva en el país en cuestión. En los países emergentes escasean los conocimientos teóricos y prácticos en FV, por lo que a las empresas les puede costar encontrar un candidato cualificado adecuado. Además, los productos pueden comercializarse en países en los que la empresa no tenga ninguna sucursal y, por tanto, carecen de personal residente en el país que puedan ejercer como QPPV. A menudo, esto da lugar a que la empresa contrate a una tercera persona que cumpla los requisitos del QPPV local. Aunque sea una tercera persona la que desempeñe esta función, la empresa sigue siendo responsable de supervisar al QPPV nacional.

Cuando un proveedor externo a la empresa ocupa el cargo de QPPV, es necesario que entienda bien la función y la importancia de la FV. La importancia de incorporar la función del QPPV local a la organización global de una empresa ha dado lugar al desarrollo de programas de formación interna a nivel nacional por parte de las empresas.

Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia

El archivo maestro del sistema de farmacovigilancia (PSMF) es un requisito obligatorio en Europa, como se describe en el módulo II de GVP de la UE²⁵. El PSMF es un documento dinámico en el que se describe el sistema global de FV del TAC en un formato concreto, centrándose en cómo el sistema repercute en los productos autorizados en Europa. Incluye la forma en que todos los departamentos de una empresa interactúan con la FV e indica si alguna tarea se ha delegado a terceras personas.

Los TAC se encargan del mantenimiento y la actualización del PSMF con

periodicidad frecuente. Contiene los datos de contacto y el currículum del QPPV de la UE, además de un resumen de la estructura organizativa de FV, que debe incluir el lugar físico donde se maneja la información de seguridad específica (como la introducción de datos de reacciones adversas en la base de datos global, la detección de señales y el análisis de la seguridad). El PSMF documenta las fuentes de los datos de seguridad, como ensayos clínicos y programas de recogida de datos de los fármacos comercializados.

La finalidad del PSMF es facilitar a la EMA y a las autoridades competentes de la UE una visión general del sistema de FV de la empresa. Las autoridades encargadas de la regulación en la UE lo utilizan por medio de un sistema basado en el riesgo para seleccionar aquellas empresas en las que debe realizarse una inspección de FV.

Algunos organismos reguladores de fuera de Europa siguen utilizando la descripción detallada del sistema de farmacovigilancia (DDPS, *Detailed Description of the PV System*, al que se hace referencia en la legislación antigua de FV de la UE, ya reemplazada), lo que conlleva que los TAC deben mantener la documentación en ambos formatos. Para complicar aún más las cosas, otros países han copiado los requisitos del PSMF de la UE y han añadido otros requisitos. Por ejemplo, los países que siguen las GVP árabes aceptan el PSMF de la UE, pero, además, solicitan otro documento denominado subarchivo del sistema de farmacovigilancia, que se centra en su sistema nacional de FV. Más recientemente, la Unión Económica Euroasiática ha comenzado a solicitar un PSMF independiente específico de la Unión Euroasiática. La ausencia de armonización en este terreno es evidente.

¿Son las directrices normativas únicamente orientativas?

Además de las normas establecidas en las leyes, también puede haber distintas formas de directrices normativas vinculadas a las actividades de FV. Algunas de ellas son directrices formales publicadas, documentos de preguntas y respuestas, cartas dirigidas a los TAC, la correspondencia por escrito entre el TAC y el organismo regulador y las indicaciones verbales que se presentan en conferencias y simposios. Otros detalles facilitados en las guías publicadas permiten aclarar la interpretación de las obligaciones legales. Existe una jerarquía en cuanto a las directrices. Por ejemplo, las guías de GVP de la UE28 se sitúan en la cima de la jerarquía en Europa²⁸, por lo que cualquier desviación respecto a lo que indiquen debe analizarse minuciosamente. En cuanto a la evaluación del cumplimiento con las recomendaciones de la UE mediante inspecciones regulares, se define un hallazgo crítico como

Una deficiencia en los sistemas, prácticas o procesos de farmacovigilancia que repercuta negativamente en los derechos, la seguridad o el bienestar de

los pacientes, que suponga un posible riesgo para la salud pública o que constituya un quebrantamiento grave de la legislación y las directrices en vigor²⁹.

Esto contrasta con el enfoque más pragmático de la Guía para la Industria de la FDA, que establece que las directrices contienen recomendaciones no vinculantes e incluye la afirmación siguiente:

Esta guía refleja la posición actual de la Administración (o Agencia) de Fármacos y Alimentos (FDA) sobre este tema. No establece ningún derecho para ninguna persona y no es vinculante para la FDA ni para la población general. Se puede usar un método alternativo siempre que cumpla con los estatutos y normas vigentes. Para consultar la validez de un método alternativo, se puede contactar con el departamento de la FDA responsable de esta guía, cuyos datos se facilitan en la portada³⁰.

Las alianzas de colaboración entre los TAC, los organismos reguladores y los pacientes facilitarán la evolución de normativas de FV reflexivas y prácticas, lo que es fundamental para avanzar en el control de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y su uso en la vida real.

¿Cómo puede la industria influir en la normativa?

Hasta hace tan solo 10 años, el ritmo del cambio en la normativa era relativamente lento. Más recientemente, se ha experimentado un auge sin precedentes de nuevas legislaciones sobre FV en todo el mundo.

La industria farmacéutica ha emprendido iniciativas para adoptar un criterio único a través de asociaciones comerciales (v. [fig. 1.1](#)) como la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA), la EFPIA (en la Unión Europea) y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA, en Estados Unidos). Cuando se redacta una nueva legislación como borrador para una consulta pública, la industria y las asociaciones comerciales pueden identificar proactivamente cualquier posible desviación respecto a los requisitos internacionales existentes y promover la alineación con unos estándares internacionales neutros (como los de la ICH o el CIOMS), o bien influir en la adición de nuevos requisitos.

Los organismos reguladores, como la EMA y la FDA, celebran de forma regular reuniones públicas con todas las partes interesadas en la FV (p. ej., asociaciones comerciales de la industria, miembros del mundo universitario y asociaciones de pacientes) y están dispuestos a reunirse con la industria. Las industrias han logrado un gran éxito al impulsar un cambio significativo a través de estas interacciones.

Cumplimiento de las normativas de farmacovigilancia

Al igual que sucede en otras industrias, los organismos reguladores que definen las normativas de FV necesitan contar con un mecanismo eficaz para controlar el cumplimiento de los requisitos ([cuadro 1.8](#)). En distintas partes del mundo se adoptan enfoques ligeramente diferentes, aunque la clave para lograr el máximo grado de observancia se asocia a la eficacia de las estrategias siguientes:

1. *Establecer unos estándares*

Si los requisitos están suficientemente detallados, son claros y proporcionados respecto al entorno y las necesidades locales, hay más probabilidades de que se cumplan por parte de la mayoría de las compañías que se esfuerzan por hacerlo.

2. *Realizar inspecciones*

Esta es la principal estrategia para evaluar el cumplimiento. Los inspectores de los organismos reguladores visitan a los TAC para evaluar los sistemas, el personal y los procedimientos utilizados para determinar el grado de observancia. Cualquier deficiencia detectada se clasifica en tres categorías: crítica, importante y menor. Por lo general, se facilita un informe al que la empresa debe responder, comprometiéndose a adoptar las medidas necesarias para corregir la deficiencia. La idoneidad de estas acciones puede evaluarse en una nueva inspección del TAC en una fecha futura. Si la deficiencia identificada es grave, algunos organismos reguladores obligan a presentar pruebas por escrito de que la acción correctora se ha llevado a cabo. En la UE, las inspecciones siguen una estrategia armonizada coordinada por la EMA³¹; no obstante, no existe una armonización internacional para las inspecciones de FV. Por lo general, se adopta un enfoque basado en el riesgo para determinar qué empresas son sometidas a inspección y con qué frecuencia se inspeccionan. Para ello, puede ser necesario obtener información de otros departamentos del organismo regulador que controlen la calidad y puntualidad de la información sobre la seguridad remitida por una empresa.

3. *Informar y asesorar*

Los organismos reguladores involucran e informan a las partes interesadas mediante reuniones o conferencias celebradas por las asociaciones comerciales para mejorar el conocimiento y la aplicación práctica de los requisitos, lo que a su vez aumenta la probabilidad de cumplimiento. Otros métodos consisten en publicar guías, como la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) (la guía «violeta») y la publicación de los parámetros de inspección^{32,33}.

4. *Advertencias*

Las cartas de advertencia y la divulgación de información en caso de incumplimiento grave y/o reiterado ofrece al destinatario la oportunidad de rectificar el incumplimiento antes de que se adopten medidas legales formales. También tiene un efecto disuasorio para otras empresas y sirve como medio informativo que añade claridad respecto a las expectativas de las autoridades. Dos ejemplos de estas cartas son las utilizadas en Reino Unido y las cartas de advertencia (modelo 483) de la FDA^{32,34}.

5. *Acciones coercitivas*

Los organismos reguladores pueden adoptar medidas legales frente a las transgresiones más graves y reiteradas de las normativas de FV. Por ejemplo, en la UE pueden imponerse sanciones económicas por incumplir las obligaciones de FV. Su cuantía puede alcanzar hasta el 5% de las ventas de la empresa en Europa en el año fiscal anterior, lo que constituye una importante medida disuasoria³⁵.

Cuadro 1.8 Cumplimiento de las normativas de farmacovigilancia

Estrategias para reforzar el cumplimiento de las normativas de farmacovigilancia:

1. Establecer unos estándares: publicar unas normativas de FV claras y detalladas proporcionadas a las necesidades del país.
2. Realizar inspecciones de los titulares de la autorización de comercialización.
3. Métodos de información y asesoramiento: mediante conferencias, guías por escrito y alianzas con las asociaciones comerciales.
4. Divulgación de cartas de advertencia.
5. Acciones coercitivas: adopción de medidas legales, como la retirada de un producto o sanciones económicas.

Conclusiones

En los últimos años, los organismos de regulación y las autoridades sanitarias han pasado de un enfoque reactivo de la regulación de los medicamentos a otro proactivo. Esto ha dado lugar a que las nuevas normativas estén más orientadas a medidas de seguridad proactivas. Se insiste en la capacidad de detectar señales precozmente y en estrategias de toma de decisiones proporcionales al riesgo. Gracias a todo ello, es posible proporcionar la información de seguridad pertinente a los prescriptores y a los pacientes más precozmente. Los países que disponen de sistemas de FV maduros cuentan con legislaciones sólidas y exhaustivas sobre FV, que incluyen procesos dirigidos a informar y a garantizar el cumplimiento. La evaluación del riesgo de los medicamentos se ha vuelto mucho más transparente y dinámica. Los principales organismos reguladores tienen una enorme influencia en todo el mundo, y la información que publican puede llevar a un enfoque global sobre temas de seguridad. No obstante, la amplitud y complejidad de las estructuras de FV con que cuentan los países desarrollados puede no ser la mejor estrategia para los organismos reguladores de los países con recursos limitados. Se recomienda a estos nuevos organismos reguladores la adopción de estrategias de FV «de dimensiones adecuadas», en las que se armonice la legislación de FV en la medida de lo posible. La identificación precoz de los problemas de seguridad a través de las fuentes más recientes de información sobre seguridad, como las redes sociales, constituye una prioridad tanto para los organismos reguladores como para la industria.

Las autoridades sanitarias se esfuerzan para mantenerse al día de las nuevas tecnologías, como la automatización robótica y la inteligencia artificial, así como con las innovaciones en el desarrollo y la administración de los medicamentos. Sin embargo, estos cambios se suceden a gran velocidad, por lo que habría que analizar si la normativa es la que impulsa la ciencia o, al contrario, si en el presente entorno digital en constante evolución, son la ciencia y la tecnología las que parecen impulsar la normativa.

Bibliografía

1. US Food and Drug Administration.
<http://www.fda.gov>AboutFDA/WhatWedo/History>; 2017.
2. Thalidomide Society. <http://www.thalidomidesociety.org>; 2017.
3. Greenstone G. Special feature: the revival of thalidomide: from tragedy to therapy. *BC Med J*. 2011;53(5):203–233.
4. World Health Organization.
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_eff 2017.
5. World Health Organization. <http://www.who.int/about/en/>; 2017.
6. Council for international Organizations of Medical Sciences.
<https://cioms.ch/about/>; 2017.
7. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. <https://www.ifpma.org/who-we-are/ifpma-in-brief/>; 2017.
8. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. <https://www.efpia.eu/about-us/>; 2017.
9. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/>; 2017.
10. The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.
<http://www.ich.org/home.html>; 2017.
11. The International Society of Pharmacovigilance.
<http://isoponline.org/>; 2017.
12. CIOMS-1. Form: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf>; 2017.
13. The Pharmaceutical and Medical Devices Agency.
<https://www.pmda.go.jp/english/>; 2017.
14. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp; 2017.
15. European Economic Area.
http://www.europarl.europa.eu/atyourservice/en/displayFtu.htm?ftuId=FTU_6.5.3.html; 2017.
16. Olsson S, Pal SN, Dodoo A. Pharmacovigilance in resource-

- limited countries. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(4):449–460.
17. UMC. ; 2017.
 18. Website: *African Medicines Regulatory Harmonisation (AMRH) NEPAD*. 2017. www.nepad.org.
 19. EMA. *European Medicines Agency Process for Engaging in External Regulatory Sciences and Process Improvement Activities for Public and Animal Health*; 2017. EMA/573402/2017.
 20. FDA. *Office of the Chief Scientist: Advancing Regulatory Science for Public Health*; Oct. 2010.
 21. EMA Good Vigilance Practices. 2017.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000
 22. *The League of Arab Common States; Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) for Arab Countries, Version 2*. December 2014.
 23. The Eurasian Economic Commission. *Rules of Good Pharmacovigilance Practice (GV) of Eurasian Economic Union, Decision No. 87*; November 3, 2016.
 24. EU Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module I: *Pharmacovigilance Systems and Their Quality Systems*, June 25, 2012. EMA/541760/2011.
 25. EU Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module II: *Pharmacovigilance System Master File*. March 28, 2017. EMA/816573/2011 Revision 2.
 26. EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp; 2017.
 27. Ghana Food and Drugs Authority *Guidelines for Qualified Person for Pharmacovigilance*. March 1, 2013. FDA/SMC/SMD/GL-QPP/2013/03, Version 2.
 28. EMA GVP Modules. 2017.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000
 29. EMA. *Union Procedure on the Preparation, Conduct and Reporting on EU Pharmacovigilance Inspections*; March 21, 2014. EMA/INS/PhV/192230/2014.
 30. FDA *Providing Postmarketing Periodic Safety Reports in the ICH E2C (R2) Format (Periodic Benefit Risk-Benefit Evaluation Report)*

- Guidance for Industry, CDER, CBER*. November 2016.
31. *EMA Coordination of Pharmacovigilance Inspections*. 2017.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000160.jsp&mi
 32. *MHRA Good Pharmacovigilance Practice (GPvP)*. November 11, 2017. <https://www.gov.uk/guidance/good-pharmacovigilance-practice-gpvp#history>.
 33. *MHRA Good Pharmacovigilance Practice Guide*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
 34. U S FDA 4-1- Warning Letters.
<https://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/RegulatoryF1-1>; 2017.
 35. *EU Commission Regulation (EC) Concerning Financial Penalties for Infringement of Certain Obligations on Connection with Marketing Authorisations Granted under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council, No 658/2007*. June 14, 2017.

SECCIÓN II

Datos Sobre Seguridad y de la Vida Real

Capítulo 2: Gestión de señales y métodos de detección de señales

Capítulo 3: Monitorización de la seguridad del medicamento en los ensayos clínicos

Capítulo 4: Evaluación de la causalidad y ejemplos de reacciones adversas a medicamentos (lesión hepática inducida por fármacos, reacciones renales, reacciones cutáneas y eventos adversos cardiovasculares mayores)

Capítulo 5: Función de la epidemiología en la industria biofarmacéutica

Capítulo 6: Estudios epidemiológicos de la vida real y registros de pacientes

CAPÍTULO 2

Gestión de señales y métodos de detección de señales

Melissa M. Truffa, BS Pharm

Adrienne M. Rothstein, PharmD

Cheryl Foit, BS

Jeremy D. Jokinen, PHD, MS

Introducción

Es fundamental que prescriptores y pacientes comprendan tanto los beneficios como los riesgos de los medicamentos. Este conocimiento se basa en la idea de recoger datos (sobre reacciones adversas), sopesar la importancia de esos datos, procesar la información y adquirir unos conocimientos del perfil de seguridad que permitan a los prescriptores y a los pacientes tomar decisiones fundamentadas acerca del tratamiento de las distintas enfermedades. Estas actividades constituyen las bases de la ciencia de la farmacovigilancia (FV) y comienzan con la notificación de una reacción adversa ([cuadro 2.1](#)).

Cuadro 2.1 Farmacovigilancia

- La farmacovigilancia es la ciencia dedicada a identificar, evaluar y minimizar el riesgo de reacciones adversas en una población.
- Los ensayos clínicos, las notificaciones de casos, los estudios y las historias clínicas son fuentes de datos utilizadas en la práctica de la FV.
- Los datos se recopilan a través de su envío a los organismos reguladores, aplicaciones móviles y notificaciones de los ensayos clínicos.
- Los datos públicos se almacenan en los sistemas FAERS (FDA) y EudraVigilance (UE).

Una reacción adversa es cualquier acontecimiento médico indeseable asociado al uso de un fármaco en los seres humanos, se considere o no relacionado con él. No todas las reacciones adversas son necesariamente riesgos, pero es fundamental determinar cuáles lo son y cuáles no para comprender los perfiles de seguridad de los fármacos, productos biológicos y vacunas.

La ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y minimización de las reacciones adversas o de otros problemas relacionados con los fármacos reciben el nombre de FV. Los principales cometidos de la FV son detectar nuevas señales de seguridad y caracterizar mejor los nuevos patrones de las señales identificadas (p. ej., factores de riesgo, gravedad y desenlace). La FV utiliza datos recogidos a partir de numerosas fuentes como ensayos clínicos, notificaciones espontáneas de casos individuales, publicaciones científicas, estudios observacionales y registros de historias clínicas electrónicas. En ese capítulo se ofrecen varios ejemplos de recogida de datos sobre reacciones adversas a partir de diferentes fuentes. En la [figura 2.1](#) se muestra el formulario MedWatch, utilizado para notificar reacciones adversas a la Administración de Alimentos y

Medicamentos de EE. UU. (FDA). También existen aplicaciones para dispositivos móviles para notificar reacciones adversas directamente a los organismos reguladores (fig. 2.2).

Reset Form

U.S. Department of Health and Human Services
MEDWATCH
The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

For VOLUNTARY reporting of adverse events, product problems and product use errors
Page 1 of 3

Form Approved OMB No. 0910-0291, Expires: 9/30/2018
See PRA statement on reverse

FDA USE ONLY
Triage unit sequence #
FDA Rec. Date

Note: For date prompts of "dd-mm-yyyy" please use 2-digit day, 3-letter month abbreviation, and 4-digit year; for example, 01-Jul-2015.

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier
In Confidence

2. Age ☐ Year(s) ☐ Month(s) ☐ Week(s) ☐ Day(s)
or Date of Birth (e.g., 08 Feb 1925)

3. Sex ☐ Female ☐ Male

4. Weight ☐ lb ☐ kg

5.a. Ethnicity (Check single best answer)
☐ Hispanic/Latino ☐ Not Hispanic/Latino

5.b. Race (Check all that apply)
☐ Asian ☐ American Indian or Alaskan Native ☐ Black or African American ☐ White ☐ Native Hawaiian or Other Pacific Islander

B. ADVERSE EVENT, PRODUCT PROBLEM

1. Check all that apply
☐ Adverse Event ☐ Product Problem (e.g., defects/malfunctions)
☐ Product Use Error ☐ Problem with Different Manufacturer of Same Medicine

2. Outcome Attributed to Adverse Event (Check all that apply)
Include date (dd-mm-yyyy):
☐ Death ☐ Life-threatening ☐ Hospitalization – initial or prolonged ☐ Disability or Permanent Damage ☐ Other Serious (Important Medical Events)
☐ Required Intervention to Prevent Permanent Impairment/Damage (Devices)
☐ Congenital Anomaly/Birth Defects

3. Date of Event (dd-mm-yyyy)

4. Date of this Report (dd-mm-yyyy)

5. Describe Event, Problem or Product Use Error
(Continue on page 3)

6. Relevant Tests/Laboratory Data, including Dates
(Continue on page 3)

7. Other Relevant History, including Preexisting Medical Conditions (e.g., allergies, pregnancy, smoking and alcohol use, liver/kidney problems, etc.)
(Continue on page 3)

C. PRODUCT AVAILABILITY

2. Product Available for Evaluation? (Do not send product to FDA)
☐ Yes ☐ No ☐ Returned to Manufacturer on (dd-mm-yyyy)

D. SUSPECT PRODUCTS

1. Name, Manufacturer/Compounder, Strength (from product label)

#1 – Name and Strength #1 – NDC # or Unique ID
#1 – Manufacturer/Compounder #1 – Lot #

#2 – Name and Strength #2 – NDC # or Unique ID
#2 – Manufacturer/Compounder #2 – Lot #

3. Dose or Amount Frequency Route
#1 #2

4. Dates of Use (From/To for each) (If unknown, give duration, or best estimate) (dd-mm-yyyy)
#1 #2

5. Diagnosis or Reason for Use (indication)
#1 #2

6. Is the Product Compounded? #1 ☐ Yes ☐ No #2 ☐ Yes ☐ No

7. Is the Product Over-the-Counter? #1 ☐ Yes ☐ No #2 ☐ Yes ☐ No

8. Expiration Date (dd-mm-yyyy)
#1 #2

9. Event Abated After Use Stopped or Dose Reduced?
#1 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't apply

10. Event Reappeared After Reintroduction?
#1 ☐ Yes ☐ No ☐ Doesn't apply

E. SUSPECT MEDICAL DEVICE

1. Brand Name

2. Common Device Name 2b. Procode

3. Manufacturer Name, City and State

4. Model # Lot #

5. Operator of Device
☐ Health Professional ☐ Lay User/Patient ☐ Other

Catalog # Expiration Date (dd-mm-yyyy)

Serial # Unique Identifier (UDI) #

6. If Implanted, Give Date (dd-mm-yyyy) 7. If Explanted, Give Date (dd-mm-yyyy)

8. Is this a single-use device that was reprocessed and reused on a patient? ☐ Yes ☐ No

9. If Yes to Item 8, Enter Name and Address of Reprocessor

F. OTHER (CONCOMITANT) MEDICAL PRODUCTS

Product names and therapy dates (Exclude treatment of event)
(Continue on page 3)

G. REPORTER (See confidentiality section on back)

1. Name and Address
Last Name: First Name:
Address:
City: State/Province/Region:
Country: ZIP/Postal Code:
Phone #: Email:

2. Health Professional? ☐ Yes ☐ No 3. Occupation

4. Also Reported to:
☐ Manufacturer/Compounder ☐ User Facility ☐ Distributor/Importer

5. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, please mark this box: ☐

FORM FDA 3500 (10/15) Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

FIG. 2.1 Formulario MedWatch de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (Datos tomados de: <https://www.fda.gov/media/76299/download>).

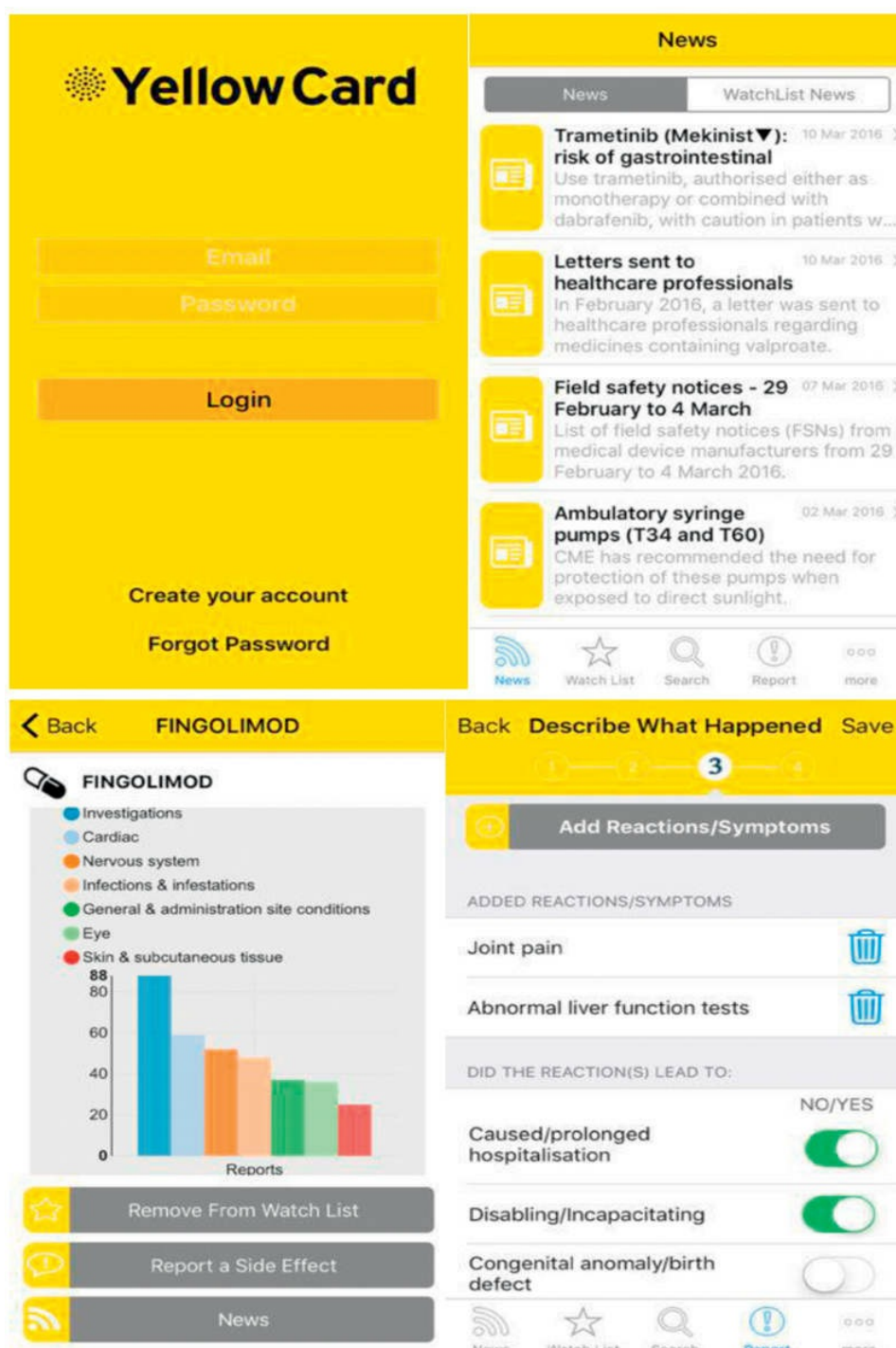


FIG. 2.2 Aplicación para móvil de la «tarjeta amarilla» de la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden remitirse directamente al promotor del ensayo clínico o a un organismo regulador en el caso de que se trate de un estudio financiado por el Gobierno.

Las grandes bases de datos de seguridad que recogen reacciones adversas constituyen una rica fuente de datos para las actividades de FV efectuadas por las partes interesadas, como los organismos reguladores, las empresas farmacéuticas y los investigadores. El sistema de notificación de reacciones adversas de la FDA (FAERS) y la base de datos EudraVigilance son dos de

estas bases de seguridad de gran tamaño. El tablero (*dashboard*) público del FAERS permite a los usuarios visualizar y hacer búsquedas de datos de seguridad en la base de datos del FAERS. En la [figura 2.3A](#) se muestran capturas de pantalla del tablero del FAERS y en la [figura 2.3B](#) se presenta un ejemplo de búsqueda con información general sobre el paracetamol.



FIG. 2.3A Tablero público del sistema de notificación de reacciones adversas de la FDA. (Datos tomados de: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugsReporting/AdverseEventsReportingSystemPublicDashboard> [consultado el 31 de agosto de 2017].)

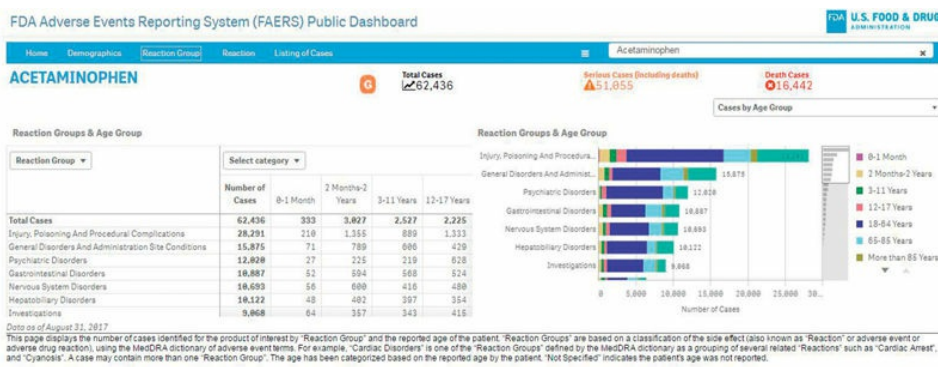


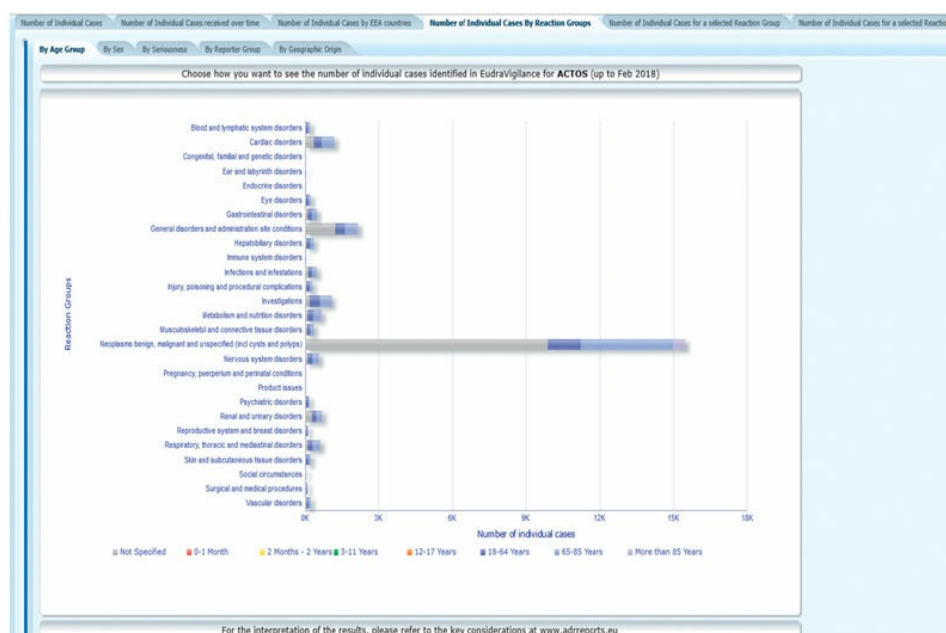
FIG. 2.3B Tablero público del sistema de notificación de reacciones adversas de la FDA: ejemplo de búsqueda sobre el paracetamol. (Datos tomados de: <https://fis.fda.gov/sense/app/777e9f4d-0cf8-448e-8068-f564c31baa25/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis> [consultado el 31 de agosto de 2017].)

La base de datos EudraVigilance es el sistema europeo de información sobre reacciones adversas a los medicamentos autorizados o en estudio mediante ensayos clínicos dentro del Espacio Económico Europeo. El sistema EudraVigilance también cuenta con un tablero público. En las [figuras 2.4A](#) y [2.4B](#) se muestran los ejemplos de los datos sobre un medicamento cuyo principio activo es la pioglitazona.



A

FIG. 2.4A Tablero público del sistema EudraVigilance: evolución temporal de los casos individuales recibidos, ejemplo con una marca comercial de pioglitazona (febrero de 2018). (<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>)



B

FIG. 2.4B Tablero público del sistema EudraVigilance: casos individuales por grupos de reacciones y grupos de edad, ejemplo con una marca comercial de pioglitazona (febrero de 2018). (<https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>)

Señales (cuadro 2.2)

La detección de señales de seguridad es un aspecto fundamental de la FV, pero ¿qué es una señal? Existen muchas definiciones. En el ámbito de la FV, existen dos definiciones habitualmente reconocidas: una del Consejo Internacional de Armonización (ICH) sobre los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano y otra de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Cuadro 2.2 Supervisión de señales

- Dos definiciones de señal de farmacovigilancia:
 - ICH: información que sugiere una posible asociación causal nueva entre una reacción adversa o beneficiosa y un acontecimiento o conjunto de acontecimientos relacionados, suficiente para justificar la adopción de medidas de verificación.
 - OMS: información sobre una posible relación causal entre una reacción adversa y un fármaco, de manera que dicha relación no se conociese o no se hubiese documentado previamente.
 - Por lo general, es necesario que se notifique más de un caso para generar una señal.
- El esquema EIQ documenta el modo de evaluar una señal.
- La gestión de señales consta de cuatro etapas (detección, validación, evaluación y acción) que se utilizan para evaluar una señal.

Según el ICH¹, una señal es la información que procede de una o varias fuentes, como las observaciones y los experimentos, que sugiere una posible asociación causal nueva o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre una intervención y un acontecimiento o un conjunto de acontecimientos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, y que se considera lo suficientemente probable como para justificar la adopción de medidas de confirmación.

Cuadro 2.3 Gestión de señales

- La gestión de señales conlleva el análisis de factores cuantitativos y cualitativos.
- La detección de señales en los ensayos clínicos depende de datos cualitativos.
 - Análisis multifactorial.

- La detección de señales posterior a la comercialización utiliza la exploración de datos cuantitativos.
 - El análisis de desproporcionalidad compara la proporción observada de una reacción adversa a un fármaco específico con la proporción esperada en un conjunto de datos concreto.
 - La desproporcionalidad surge cuando la proporción observada es superior a la esperada.
 - Si el valor es lo suficientemente grande, es una señal de notificación de desproporcionalidad.
 - Los análisis basados en la frecuencia hacen un recuento de la aparición de un acontecimiento con un fármaco durante un periodo de tiempo especificado.
 - El valor esperado se construye a partir de periodos de tiempo previos para supervisar los valores suficientemente distintos que se producen en el periodo de tiempo evaluado.

La OMS² define una señal como la «información notificada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento y un fármaco, de manera que dicha relación sea previamente desconocida o esté documentada de forma incompleta. Por lo general, hace falta más de una sola notificación de un caso para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información».

Una actividad esencial de la gestión de señales es la consideración de la evidencia disponible en busca de una asociación entre el fármaco y la reacción adversa notificada. Para ello se utiliza un esquema EIQ (fig. 2.5) que tiene en cuenta los factores siguientes:

- Evidencia (Evidence) de la asociación entre el fármaco y la reacción adversa.
- Repercusión (Impact) clínica (gravedad e intensidad).
- Evaluación cuantitativa (Quantitative) de los datos disponibles (frecuencia de la notificación, índice de desproporcionalidad).

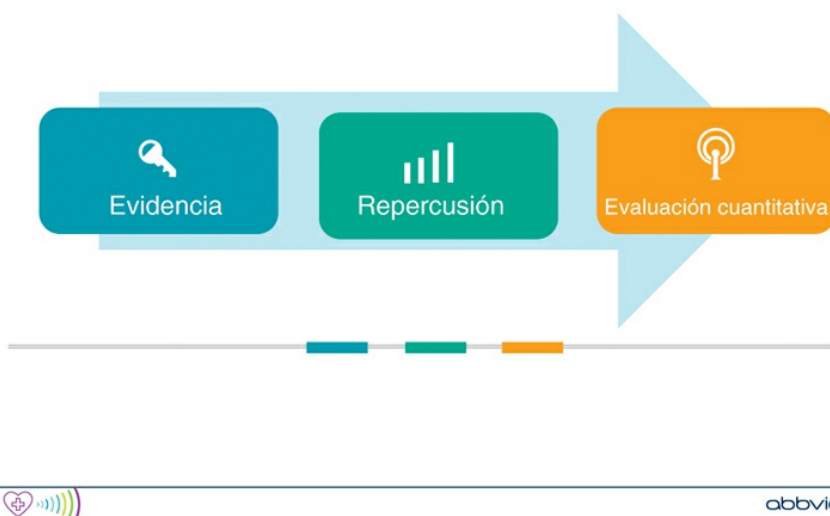
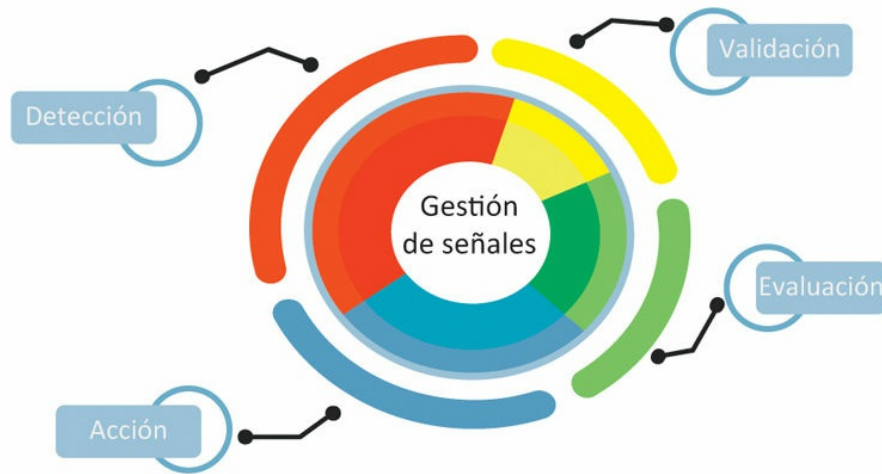


FIG. 2.5 Esquema EIQ.

Estos factores perfilan un esquema de preguntas que deben tenerse en cuenta al evaluar la evidencia disponible a partir de las fuentes de datos como ensayos clínicos, publicaciones científicas y notificaciones espontáneas de posibles señales.

- ¿Qué relación temporal existe entre la exposición al fármaco y la reacción adversa?
- ¿Es una asociación verosímil desde el punto de vista biológico?
- ¿Existe un posible efecto de clase?
- ¿Se trata de acontecimientos adversos que normalmente se consideran inducidos por medicamentos (p. ej., anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson o lesión hepática aguda inducida por medicamentos)?
- ¿Existe alguna etiología alternativa que explique el acontecimiento adverso?

El proceso de gestión de señales consta de cuatro fases principales: detección de señales, validación de señales, evaluación de señales y medidas resultantes dirigidas a corregir o mitigar un riesgo ([fig. 2.6](#)).



abbvie 1

FIG. 2.6 Proceso de gestión de señales (cuadro 2.3).

El proceso de la gestión de señales incluye aspectos cuantitativos y cualitativos. La evaluación intuitiva por medio de la integración y análisis de las distintas fuentes de datos por parte de científicos de seguridad individuales ofrece un aspecto cualitativo (fig. 2.7). Los científicos de seguridad también recurren al razonamiento clínico para determinar la importancia médica de los problemas de seguridad, lo que complementa la metodología de detección de señales cuantitativas.



abbvie 1

FIG. 2.7 Aspectos cualitativo-intuitivos.

Detección de señales

La detección de señales durante la realización de ensayos clínicos depende de integrar la intuición y los aspectos cualitativos más que de las evaluaciones cuantitativas, sobre todo en las primeras fases del desarrollo de un fármaco. Especialmente en los estudios de fase 1, puede haber pocos datos en humanos que fundamenten un problema de seguridad y las dosis que estudiar. Es posible que no existan otros medicamentos comercializados de la misma clase farmacológica y que la información disponible en las publicaciones acerca de los estudios en curso sobre productos afines sea limitada. Cuando se detecta una posible señal a partir de ensayos clínicos, un científico de seguridad debe integrar los datos de los estudios preclínicos, la relación temporal entre la reacción adversa y la exposición al fármaco de estudio, la información relativa a las comorbilidades y los tratamientos concomitantes de la población de estudio y la información procedente de las publicaciones científicas sobre productos afines. De formar preliminar, el científico de seguridad sopesa la evidencia disponible para determinar si una reacción adversa notificada constituye una señal.

La detección de señales conlleva el análisis sistemático de los datos, lo que a veces se denomina explotación de datos, para obtener una evaluación cuantitativa de la seguridad de los medicamentos, sobre todo en el periodo posterior a su comercialización³. Las empresas dedicadas al cuidado de la salud y los organismos reguladores de todo el mundo se encargan de mantener bases de datos a gran escala que constantemente acumulan información sobre reacciones adversas. Estas bases de datos son unos valiosos recursos para garantizar la salud pública, aunque el volumen de información que contienen puede dificultar un uso provechoso de sus datos⁴. A consecuencia de ello, el desarrollo de métodos para explotar estas bases de datos ha sido un área de investigación por parte de los organismos reguladores, las universidades y la industria desde hace más de 20 años⁵⁻⁷. La detección de señales describe una serie de estrategias analíticas dirigidas a identificar cambios en el patrón de los datos recibidos. De manera muy general, los análisis pueden describirse como una comparación entre el valor esperado y un valor observado determinado. Lo que distingue a los métodos es la especificación de qué es lo «esperado» y cómo se realiza la comparación con lo observado.

La estrategia más habitual de explotación de las bases de datos de FV es el uso de medidas de desproporcionalidad^{7,8}. Las medidas de desproporcionalidad son una serie de métodos que comparan una proporción observada, la aparición de una reacción adversa específica asociada a un fármaco de interés (p. ej., aspirina y náuseas), con la proporción esperada, definida como la aparición de la reacción adversa específica entre todos los demás datos contenidos en la base de datos (p. ej., náuseas con todos los

demás fármacos). Si la proporción del fármaco de interés es superior a la proporción medida en el resto de la base de datos, existen indicios de desproporcionalidad. Si esta desproporcionalidad es lo suficientemente amplia, el resultado es una señal de notificación desproporcionada. Existen muchos métodos para calcular las desproporcionalidades, como el índice de notificación proporcional, la media geométrica bayesiana empírica y el *odds ratio* de las notificaciones, que se describen en diversas publicaciones⁸⁻¹⁰.

Es posible que el tamaño o la composición de la base de datos impidan el análisis de la proporcionalidad o que el científico de seguridad esté interesado por análisis que respondan a preguntas distintas de la desproporción. En estos casos se recurre a otros métodos, como los análisis basados en la frecuencia¹¹⁻¹³. En los análisis basados en la frecuencia, el valor observado suele ser un recuento de la aparición de determinada reacción adversa con un medicamento concreto en un periodo de tiempo específico. El valor esperado se calcula a partir de los periodos de tiempo anteriores al presente, es decir, la evolución del recuento hasta el periodo de tiempo actual. Si los recuentos del periodo de tiempo actual son lo suficientemente distintos de los periodos anteriores, se identifica una señal. Independientemente del método de detección de señales empleado, si se identifica una señal hay que analizar la información con mayor profundidad.

Validación de señales

La validación de señales es la evaluación preliminar de los datos después de haber identificado una señal, con el fin de determinar si es necesario llevar a cabo una evaluación más exhaustiva. En esta etapa se estudia si existen pruebas suficientes (p. ej., caso inicial, reacción inesperada grave y rara, información sobre la reexposición, verosimilitud biológica y reacciones parecidas con otros fármacos de la misma clase) a partir de un estudio preliminar de los datos. Estos datos preliminares pueden demostrar la existencia de una nueva asociación causal posible entre un producto y una reacción adversa, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida que, por tanto, justifica una evaluación exhaustiva más profunda.

Evaluación de señales

Los científicos de seguridad emplean sus conocimientos médicos y clínicos para realizar una evaluación crítica de las señales validadas en busca de una posible asociación. Se recopilan y analizan datos procedentes de una gran variedad de recursos disponibles, en función del ciclo vital del medicamento. Algunas de estas fuentes de datos son los ensayos clínicos, las notificaciones posteriores a la comercialización (datos espontáneos) procedentes de casos individuales, las publicaciones, los estudios observacionales si los hay y los registros de las historias clínicas electrónicas. Otros aspectos que se deben tener en cuenta en esta etapa son los datos sobre exposición (como el número de pacientes que han utilizado el producto, la población de pacientes y el contexto), la epidemiología del acontecimiento médico de interés en la población que utiliza el producto y las tasas de prevalencia o incidencia, obtenidas a partir de las publicaciones o calculadas con los datos del ensayo clínico ([cuadro 2.4](#)).

Cuadro 2.4 Evaluación de señales

- La evaluación de señales tiene múltiples aspectos y utiliza múltiples fuentes de datos.
 - Algunas fuentes de datos son los datos sobre exposición, los datos de ensayos clínicos/posteriores a la comercialización, las publicaciones, los estudios observacionales, las historias clínicas y la epidemiología de la población de interés.
- La definición de caso recoge el concepto médico de interés para clasificar los casos.
- Los científicos de seguridad determinan el grado de posible riesgo.
- Para confirmar las señales, es necesario determinar si un acontecimiento constituye un nuevo riesgo o la modificación de un riesgo ya conocido.
 - Riesgo potencial importante.
 - Riesgo identificado importante.
- Un acontecimiento médico designado es una reacción grave relacionada con un medicamento que precisa una evaluación más exhaustiva.

Es imprescindible desarrollar una definición de caso del acontecimiento médico de interés antes de evaluar los casos, con el fin de garantizar una evaluación uniforme y objetiva de los datos. La definición de caso describe el concepto médico de interés y determina qué casos concretos deben incluirse o excluirse durante la valoración médica. Un ejemplo de definición de caso es el desarrollado por un grupo de trabajo para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, que utiliza los signos y síntomas y otros criterios analíticos y

diagnósticos¹⁴. Según este ejemplo, se establece que para diagnosticar una pancreatitis aguda deben cumplirse dos de los tres requisitos siguientes:

1. Dolor abdominal compatible con pancreatitis aguda (aparición brusca de un dolor epigástrico intenso y persistente, que a menudo se irradia hacia la espalda).
2. Actividad de la lipasa plasmática (o de la amilasa) al menos tres veces superior al límite superior de la normalidad.
3. Signos característicos de pancreatitis aguda en la tomografía computarizada con contraste (TCC) y, con menos frecuencia, en la resonancia magnética o ecografía transabdominal.

Los autores indican que si el dolor abdominal es claramente indicativo de una pancreatitis aguda, pero la actividad de la amilasa y/o lipasa plasmática no triplica el límite superior de la normalidad, como podría suceder en caso de que el paciente se demore en acudir al médico, serán necesarias las pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico. Si se establece el diagnóstico de pancreatitis aguda a partir del dolor abdominal y el aumento de la actividad de las enzimas pancreáticas, no suele ser necesaria la TCC para confirmar el diagnóstico en el servicio de urgencias o al hospitalizar al paciente.

Cada caso se analiza y revisa para determinar su importancia y aplicar la definición de caso. ¿Está fuera del ámbito de la definición, no es biológicamente verosímil, falta información esencial para la evaluación médica o se ve oscurecido por los antecedentes médicos, las comorbilidades o los tratamientos concomitantes? ¿Existe una etiología alternativa que pueda explicar el acontecimiento? Y, aún más importante, ¿se han producido otros casos inequívocos en un plazo de tiempo razonable que respalden una relación causal?

Los científicos de seguridad resumen los resultados de su análisis y determinan los pasos que se deben seguir en función de la solidez de la evidencia. Después de esta evaluación, las señales se rebaten o se confirman. Si una señal se rebate, lo recomendado es continuar con el seguimiento mediante las actividades de vigilancia habituales. Si una señal se confirma, los científicos de seguridad deben determinar si la reacción constituye un nuevo riesgo o un cambio de un riesgo conocido y clasificarlo como riesgo identificado importante o como riesgo potencial importante. Hay que tener en cuenta que no todas las señales confirmadas acaban clasificándose como riesgo.

Para determinar el riesgo de una señal confirmada, hay que tener en cuenta los aspectos siguientes:

- La fortaleza de la señal (p. ej., probabilidad de que el fármaco haya contribuido a la reacción adversa).

- Si la señal o alguno de sus aspectos/características son nuevos o no.
- La importancia clínica (p. ej., gravedad de la reacción y su desenlace).
- La posibilidad de repercusiones importantes para la seguridad del paciente.
- La posible necesidad de implementar medidas preventivas.

Un acontecimiento médico designado (DME) es una reacción esencialmente grave y con frecuencia relacionada con un medicamento que debe evaluarse con mayor profundidad. Si se demuestra la asociación entre el uso de un fármaco y algunas reacciones graves, como la lesión hepática medicamentosa o la prolongación del intervalo QT/taquicardia helicoidal (*torsades de pointes*), esto puede repercutir en la continuación del programa de desarrollo del fármaco o en su uso en la práctica real, por lo que debe evaluarse de inmediato. Dada la intensidad y gravedad de estos acontecimientos, el científico de seguridad tiene como prioridad la validación de la señal y la realización de una evaluación de la señal, en caso necesario. En la [figura 2.8](#) se muestran algunos ejemplos de DME.

Acontecimientos médicos designados (ejemplo)

■ Pancreatitis aguda ■ Insuficiencia respiratoria aguda ■ Agranulocitosis ■ Anafilaxia/reacciones anafilactoides ■ Anemia aplásica ■ Ceguera ■ Mielodepresión ■ Sordera ■ Coagulación intravascular diseminada ■ Anemia hemolítica	■ Insuficiencia/necrosis/trasplante hepático ■ Pancitopenia ■ Convulsiones ■ Síndrome de Stevens-Johnson ■ Muerte súbita ■ Taquicardia helicoidal ■ Necrólisis epidérmica tóxica ■ Púrpura trombocitopénica trombótica ■ Fibrilación ventricular



34

FIG. 2.8 Acontecimientos médicos designados (ejemplo). (Datos tomados de: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/GCG_-_Endorsed_Training_Events/ASEAN_MedDRA_March_2010/Day_3/Regulatory_Perspective_S)

Determinar la relación beneficio-riesgo (cuadro 2.5)

El científico de seguridad debe evaluar y resumir la repercusión para la salud pública del riesgo recién identificado o la actualización de un riesgo ya conocido. También debe analizar la repercusión para el perfil de beneficio-riesgo establecido, la población de pacientes afectada, las alternativas terapéuticas disponibles y las circunstancias del uso. Los posibles pasos a seguir y las medidas recomendadas son:

- Modificar la información de seguridad de referencia.
- Poner en marcha o revisar las estrategias de minimización de riesgos (v. [cap. 13](#)).
- Realizar estudios o actividades de seguimiento adicionales.
- Comunicar la nueva información de seguridad a los prescriptores y a los pacientes.

Cuadro 2.5 Determinación de la relación beneficio-riesgo

Evaluar y resumir la repercusión de un riesgo recién identificado o de la actualización de un riesgo conocido en cuanto a:

- Perfil de beneficio-riesgo.
- Población de pacientes afectados.
- Alternativas terapéuticas.
- Circunstancias del uso.

La descripción de la gestión de señales y de los métodos anteriormente indicados se ha centrado principalmente en procedimientos tradicionales ([cuadro 2.6](#)) para obtener la información sobre seguridad, como comunicaciones de casos a partir de los ensayos clínicos y de fuentes espontáneas. Sin embargo, el número, tipo y tamaño de los datos disponibles evolucionan constantemente. Para recoger los acontecimientos que suceden en la práctica real de una manera puntual, las nuevas fuentes de datos de reacciones adversas deberán integrarse con los procesos de gestión de señales (v. [cuadro 2.6](#)). Por ejemplo, se pueden obtener datos mediante la revisión de fotos de reacciones adversas cutáneas, vídeos de convulsiones y archivos de sonido de reacciones respiratorias, algunas reacciones neurológicas, e incluso de los testimonios del paciente o su cuidador. A medida que se amplían las fuentes de datos, harán falta nuevas estrategias para almacenarlos y analizarlos. Además, es necesario disponer de alternativas para la recogida de

datos procedentes de los países en desarrollo, que cada vez tienen un mayor acceso a los medicamentos, pero cuyas oportunidades de aportar información sobre reacciones adversas siguen siendo limitadas.

Cuadro 2.6 Nuevas fuentes de datos

- Integrar los nuevos datos en el proceso de gestión de señales.
- Las redes sociales son una nueva plataforma tecnológica para la detección y gestión de señales.
- La detección de señales está evolucionando al ritmo de la tecnología y de la continua mejora de la estrategia de detección de señales.

En los pacientes con más capacidades tecnológicas, se pueden usar dispositivos personales para registrar datos del estado de salud, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso y la glucemia. Del mismo modo, a algunos pacientes se les implantan dispositivos integrados (como marcapasos y bombas de insulina). Si los datos de estos dispositivos para llevar encima o implantados se recogen y evalúan de manera periódica, tal vez se pueda identificar un riesgo imprevisto e investigarlo en un momento más temprano en una población vulnerable, como los pacientes con diabetes o insuficiencia cardíaca congestiva.

Otra nueva fuente de información a mayor escala son las redes sociales. Los pacientes han encontrado en las redes sociales una forma de expresar su opinión y quieren que otros pacientes (y posiblemente médicos, autoridades sanitarias y empresas farmacéuticas) conozcan la forma en que sus enfermedades, trastornos y tratamientos les afectan. Los científicos de seguridad tendrán que desarrollar unas prácticas óptimas para prestar atención a las redes sociales y evaluar los datos que pueden obtenerse de los motores de búsqueda y plataformas de redes sociales más populares.

Estas dificultades nuevas y cambiantes constituyen una oportunidad para ampliar considerablemente la labor de la detección y gestión de señales. Dos aspectos importantes son la tecnología (mejores herramientas de análisis y visualización) y la constante mejora de la estrategia y metodología para detectar señales. El futuro se presenta realmente prometedor. La FV, en calidad de área científica, debe conocer bien los factores de decisión para la explotación de datos que pueden potenciarse por medio de algoritmos de aprendizaje automático más avanzados, que hacen que dicha explotación «aprenda» con el tiempo y, por tanto, pueda mejorar en la identificación de señales y el procesamiento de grandes cantidades de datos.

El futuro de la detección de señales conlleva la evolución continua de las fuentes de datos y de los análisis, así como la acumulación de información. Las historias clínicas y los datos electrónicos de seguros médicos son nuevas fuentes de información, sin explotar en su mayor parte, que resultan útiles para el seguimiento de la seguridad. El acceso en tiempo real a datos de

ventas y a las redes sociales podría permitir una mejor identificación de la población expuesta a un fármaco y, por consiguiente, estimar mejor el valor «esperado» para la detección de señales. El aprendizaje automático y otras técnicas informáticas avanzadas facilitarán el desarrollo de análisis que generarán más datos y de una forma más rápida. La tecnología y los análisis no podrán sustituir al razonamiento científico y médico, aunque este razonamiento pueda verse sobrepasado por la cantidad cada vez mayor de datos y análisis. En el futuro será necesario sopesar el valor de la información, determinar qué fuentes resultan más valiosas y presentar a los expertos la información que con mayor probabilidad sea indicativa de señales de seguridad para que puedan estudiarla más a fondo¹⁵. Para tener éxito, una organización de FV deberá combinar los análisis y la «inteligencia» de la gestión de señales, el científico de seguridad, el médico de seguridad, el estadístico, el epidemiólogo y el experto en bioinformática, todos los cuales colaborarán para dilucidar las distintas piezas que conforman el puzzle de la seguridad.

La dedicación de los expertos al aplicar sus conocimientos a un análisis o medicamento particular en el contexto de la gestión de señales es solo una parte de la actividad global que tiene lugar en una organización responsable de la FV. Esta actividad puede repetirse numerosas veces con cada producto y equipo. Para mantener una cohesión mediante una estructura fiable responsable de garantizar la salud pública, es necesaria una gobernanza adecuada que regule todas las actividades de la gestión de señales.

Gobernanza de seguridad en farmacovigilancia

La gobernanza es el proceso mediante el cual se evalúan, toman e implementan las decisiones¹⁶. Una buena gobernanza incluye un sistema participativo, orientado al consenso, responsable, transparente, receptivo, eficaz, eficiente, equitativo, inclusivo y que siga el Estado de derecho¹⁶. La gobernanza promueve la integridad individual e institucional en el sector farmacéutico¹⁷, especialmente en el terreno de la FV.

La gobernanza de seguridad garantiza un enfoque integrado a la seguridad de los medicamentos mediante una supervisión proactiva de la seguridad farmacológica, desde el desarrollo hasta las fases posteriores a la comercialización del producto. Dado que la seguridad de los medicamentos es una responsabilidad compartida entre distintas funciones y repercute directamente en los pacientes, los profesionales sanitarios y los organismos reguladores, es fundamental que los problemas de seguridad se gestionen con eficacia y se intensifiquen en la proporción necesaria. La gobernanza de seguridad no debe consistir en cumplimentar formularios, sino que debe reforzar las funciones, las responsabilidades y los procesos de seguridad en toda la organización.

Existen muchas opciones para implementar la gobernanza de seguridad, pero no existe una sola solución adecuada para todas las situaciones. En los apartados siguientes se describe una estructura que podría abarcar varias funciones de gobernanza dentro de una empresa farmacéutica. Aunque este ejemplo se refiere a una empresa farmacéutica, algunas estructuras son análogas a las de otras organizaciones que tienen una repercusión en la FV (p. ej., organismos reguladores) ([cuadro 2.7](#)).

Cuadro 2.7 Aspectos generales de la gobernanza de la seguridad

- La gobernanza de la seguridad garantiza un enfoque integral de la seguridad farmacológica.
- Toma de decisiones responsable.
- No hay una solución adecuada para todas las situaciones.
- Ejemplo de estructura de las entidades de gobernanza de la seguridad.

Estructura de la gobernanza de seguridad

La gobernanza de seguridad es variable en las distintas empresas farmacéuticas, lo que dificulta las comparaciones o la recomendación de una estructura determinada¹⁷. En la [figura 2.9](#) se presenta un ejemplo de estructura de las entidades que podría incluirse en el contexto de la gobernanza de seguridad.

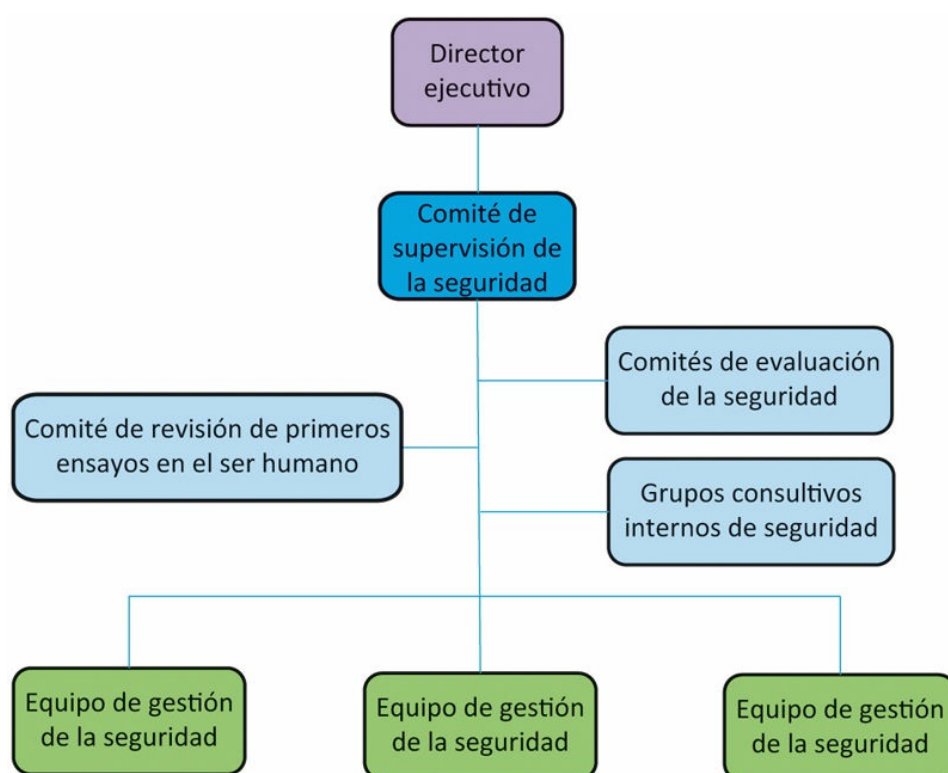


FIG. 2.9 Ejemplo de estructura de gobernanza de la seguridad.

El conjunto de estas entidades supervisa la seguridad de todos los medicamentos; sin embargo, el comité de supervisión de la seguridad es el mecanismo responsable de la debida diligencia y la gobernanza de la corporación respecto a la seguridad. Aunque se hablará de cada una de las entidades de la estructura de la gobernanza de seguridad, es importante tener en cuenta que, para lograr un funcionamiento adecuado de la estructura de la gobernanza de seguridad, debe estar sustentada por unos procesos y sistemas de apoyo sólidos, que también se comentarán.

Comité de supervisión de la seguridad (cuadro 2.8)

El comité de supervisión de la seguridad es el organismo de gestión ejecutiva de mayor nivel encargado de supervisar la seguridad de los medicamentos. El comité de supervisión de la seguridad es fundamental en la estructura de gobernanza de seguridad y controla las actividades interdisciplinarias que repercuten en el perfil de beneficio-riesgo de cualquier medicamento, tanto los que se encuentran en fase de desarrollo clínico como los que ya están aprobados y comercializados. Por este motivo, es esencial incluir en el equipo directivo a representantes de las principales funciones competentes en las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo. Las responsabilidades del comité de supervisión de la seguridad son las siguientes:

- Revisar y responder a las recomendaciones de los equipos de gestión de la seguridad, facilitando decisiones basadas en la evidencia y datos para la toma de decisiones uniforme entre todos los equipos con respecto a la seguridad.
- Proporcionar su opinión acerca de si los problemas de seguridad emergentes conllevan un posible impacto sobre la salud pública y si, por tanto, es necesario agilizar su evaluación y divulgación.
- Supervisar y gestionar los problemas de seguridad planteados por las colaboraciones entre desarrollo y comercialización, las instituciones universitarias, los organismos de regulación y los procedimientos legales.

Cuadro 2.8 Comité de supervisión de la seguridad

- El comité de supervisión de la seguridad es el eje de la gobernanza de la seguridad y está compuesto por cargos directivos.
- Supervisa las actividades interdisciplinarias que repercuten en los perfiles de beneficio-riesgo de los medicamentos.
- Facilita la toma de decisiones basadas en la evidencia y uniformes entre los distintos equipos.

Equipos de gestión de la seguridad¹⁸

Al iniciar un estudio preclínico, es necesario establecer un equipo de gestión de la seguridad para cada medicamento, que debe mantenerse durante todo el ciclo vital del producto. Los equipos de gestión de la seguridad deben rendir cuentas al comité de supervisión de la seguridad. Cada equipo debe estar liderado por un médico, que será en última instancia el responsable de comprender el perfil de beneficio- riesgo del producto. Los equipos deben incluir representantes responsables de los diversos aspectos de la caracterización del producto. Estos equipos controlan el perfil de seguridad del producto, para lo cual es necesaria la recogida y evaluación constantes de información pertinente al perfil de beneficio-riesgo. Si un equipo no alcanza un consenso entre todas las funciones que lo componen, la cuestión podrá elevarse al comité de supervisión de la seguridad para que adopte una resolución ([cuadro 2.9](#)).

Cuadro 2.9 Equipos de gestión de la seguridad

El equipo de gestión de la seguridad:

- Es responsable de conocer el perfil de beneficio-riesgo a lo largo de todo el ciclo vital del producto.
- Garantiza la recogida y evaluación continua de información para caracterizar el producto.
- Debe responder ante el comité de supervisión de la seguridad.

Comité de revisión de primeros ensayos en el ser humano^{19,20}

Una vez disponibles los datos del estudio de toxicología según las prácticas correctas de investigación preclínica, pero antes de comenzar el primer ensayo clínico en el ser humano, un comité de expertos preclínicos y clínicos debe revisar y aprobar las medidas de seguridad propuestas en el protocolo para garantizar una protección suficiente de los participantes en el ensayo clínico. El equipo de gestión de la seguridad debe remitir al comité el protocolo propuesto del primer estudio en el ser humano para su aprobación antes de comenzar el primer ensayo en el ser humano. El comité de revisión depende del comité de supervisión de la seguridad. En caso de que el comité de revisión no llegue a un acuerdo por consenso acerca de si los márgenes de seguridad propuestos protegen adecuadamente a los participantes del ensayo, el asunto se eleva al comité de supervisión de la seguridad para que adopte una resolución ([cuadro 2.10](#)).

Cuadro 2.10 Otros comités de seguridad

- Otras entidades de gobernanza de la seguridad pueden ser un comité de revisión de primeros ensayos en el ser humano, grupos consultivos internos de seguridad y comités de evaluación de la seguridad.
- La estructura de gobernanza de la seguridad está sustentada por un socio estratégico responsable del flujo de información esencial, el cumplimiento de la normativa y la gestión de proyectos.

Grupos consultivos internos de seguridad

Debido a la gran variedad de conocimientos médicos entre los distintos trabajadores de la empresa, una medida eficiente es la de aprovechar esa experiencia para formar grupos consultivos internos de seguridad para distintas áreas de interés, por ejemplo, expertos en hepatología para evaluar las posibles lesiones hepáticas inducidas por medicamentos. Los equipos de gestión de la seguridad pueden recurrir a la experiencia médica de un grupo consultivo interno de seguridad antes de debatir acerca de un posible problema de seguridad con un grupo externo de especialistas, un organismo regulador o el comité de supervisión de la seguridad.

Comités de evaluación de la seguridad²¹

Los organismos reguladores han publicado orientaciones para establecer comités internos o externos de evaluación de la seguridad durante el desarrollo de un medicamento, encargados de revisar las reacciones adversas sin enmascaramiento. El objetivo de estos comités es identificar un umbral para las notificaciones de seguridad en función de los análisis conjuntos de las tasas de reacciones adversas no interpretables como acontecimientos individuales que aparecen con un medicamento.

Estructuras de apoyo de la gobernanza de seguridad

Dado que el comité de supervisión de la seguridad es el eje de la estructura global de seguridad, es esencial contar con un recurso designado que pueda actuar como socio estratégico y servir como contacto principal del comité de supervisión de la seguridad y sus entes rectores. Las responsabilidades de esta función polifacética son garantizar una infraestructura eficaz para el flujo de información esencial, supervisar el cumplimiento de los requisitos de notificación de la gobernanza de seguridad, prestar apoyo a la gestión de proyectos¹⁸, asesorar a los equipos de gestión de la seguridad acerca de la mejor forma de comunicarse con el comité de supervisión de la seguridad y elevar cuestiones al presidente del comité de supervisión de la seguridad para su consideración.

Proceso de gobernanza de la seguridad (cuadro 2.11)

La información sobre la seguridad dirigida al comité de supervisión de la seguridad debe estar bien definida, de manera que los equipos que trabajan con el producto entiendan bien cuándo deben transmitir dicha información y elevar cuestiones al comité. Los requisitos de la información pueden solaparse en cierto grado con el fin de cubrir las posibles situaciones que podrían tener repercusiones para los pacientes, los profesionales sanitarios o las autoridades sanitarias.

Cuadro 2.11 Sistemas de apoyo de la gobernanza de la seguridad

- La gobernanza de la seguridad está respaldada por un proceso bien definido mediante el que se transmite la información y se elevan cuestiones a entidades superiores.
- Los requisitos deben cubrir todas las situaciones posibles que puedan tener repercusiones de seguridad.
- Se fundamenta en la evidencia y en la experiencia.

Los aspectos de seguridad de interés que puede ser necesario transmitir o elevar al comité se incluyen en tres categorías principales:

1. Actividades desencadenadas por acontecimientos.
2. Actividades de presentación del registro.
3. Estudios/programas con supervisión de la seguridad.

Algunos ejemplos de aspectos de seguridad de interés son los siguientes:

- Medidas o notificaciones preceptivas sobre el producto a causa de problemas de seguridad importantes.
- Problemas de seguridad con los productos en desarrollo clínico y comercializados, lo que incluye cualquier problema de seguridad que pueda repercutir de forma significativa en la evaluación de la relación beneficio-riesgo del producto.
- Incumplimientos o problemas de seguridad importantes, por ejemplo, presentación de la ficha técnica, demoras en la notificación que dan lugar a medidas correctivas/preventivas, demora en la presentación de informes conjuntos o hallazgos/solicitudes cruciales realizados por los organismos reguladores.

- Estrategias adicionales de minimización de riesgos (en todo el mundo)/de evaluación y mitigación de riesgos (en Estados Unidos).
- Inspecciones normativas de FV importantes o reuniones del comité consultivo.
- Problemas del producto, el dispositivo o la calidad de fabricación que puedan repercutir en la seguridad.

La gobernanza de la seguridad se fundamenta en la evidencia y las experiencias adquiridas, aumentando así la probabilidad de prosperar y mejorar constantemente²². El proceso de gobernanza de la seguridad será sometido a un meticuloso escrutinio en el transcurso de auditorías o inspecciones, sobre todo cuando las decisiones clave sobre la seguridad pueden tener consecuencias para los pacientes, profesionales sanitarios y organismos reguladores. Por lo tanto, es primordial hacer constar las decisiones clave sobre la seguridad y respaldar dichas decisiones a los niveles adecuados. Además, la documentación relativa a la supervisión general de la evaluación de la relación beneficio-riesgo del producto (v. [cap. 13](#)) y a los aspectos de seguridad de interés asociados es un componente fundamental de un modelo sólido de gobernanza de la seguridad. Por último, aunque tal vez sea lo más importante, la estructura de gobernanza de la seguridad debe contar con los sistemas de apoyo y el personal cualificado necesarios para garantizar que el proceso funciona de la manera prevista.

Conclusión

La detección de señales, la gestión de señales y la gobernanza son procesos esenciales para un sistema sólido de FV. La evaluación proactiva del amplio contexto en el que se desarrollan estas actividades y la colaboración entre numerosos expertos de distintas disciplinas (epidemiólogos, científicos de seguridad, médicos y estadísticos) sitúa a una organización de FV en una buena posición de cara al futuro, un futuro en el que la ingente cantidad cada vez mayor de datos y el acortamiento de los plazos para el desarrollo de medicamentos obliga a contar con un equipo ágil y multidisciplinario que sea capaz de integrar los datos, la tecnología y los conocimientos humanos para garantizar la salud pública.

Lista de definiciones

Término	Definición
Caso inicial	ICSR que describe una reacción alérgica con cierto grado de sospecha de relación causal con el uso de un medicamento, en ausencia de variables de confusión u otras causas posibles
Científico de seguridad	Profesional de la ciencia de la seguridad responsable de las actividades de farmacovigilancia relacionadas con la identificación, validación, evaluación y prevención de reacciones adversas o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos
Definición de caso	Definición del concepto médico de interés y determinación de qué casos individuales de una serie de casos se incluyen o excluyen durante la evaluación médica
Evaluación de señales	Evaluación de todas las evidencias científicas disponibles para todas las fases del desarrollo de un medicamento, obtenidas a partir de múltiples fuentes
Fuentes de señales	Las señales pueden proceder de diversas fuentes, entre ellas: • Notificaciones espontáneas • Notificaciones solicitadas • Publicaciones científicas • Ensayos clínicos • Datos de calidad/fabricación del producto • Datos de toxicología • Datos legales • Organismos reguladores • Internet y medios digitales, incluidas redes sociales • Organizaciones independientes • Universidades
Gestión de señales	Conjunto de actividades dirigidas a determinar si existen nuevos riesgos asociados causalmente con una sustancia activa o medicamento o si los riesgos conocidos han cambiado. Incluye la detección de señales, la validación de señales, la evaluación de señales y la recomendación de medidas que adoptar
Seguimiento de la seguridad	Actividades cualitativas y cuantitativas diseñadas para identificar efectos previamente desconocidos de un compuesto o nuevos aspectos de efectos ya conocidos, con el fin de aprovecharlos (si son beneficiosos) o de evitarlos o mitigarlos (si son perjudiciales)
Señal confirmada	Reacción adversa con una supuesta relación causal que se ha verificado tras evaluar los datos disponibles
Serie de casos	Grupo de notificaciones de casos individuales de seguridad (ICSR, <i>individual case safety reports</i>) seleccionado en función de unos criterios definidos (consultas normalizadas MedDRA [SMQ] o término preferido) utilizados para ayudar a validar y evaluar una señal de seguridad
Validación de señales	Proceso de evaluar los datos que respaldan una señal detectada para verificar que la documentación disponible contiene evidencias suficientes para demostrar una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida y que, por tanto, justifica una evaluación más a fondo de la señal

Bibliografía

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmacovigilance Planning E2E. 2004. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci
2. *Safety of Medicines a Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions: Why Health Professionals Need to Take Action*. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67378/1/WHO_EDM_
3. Harpaz R, DuMouchel W, LePendur P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah NH. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(6):539–546.
4. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(5):929–948.
5. Chan KA, Hauben M. Signal detection in pharmacovigilance: empirical evaluation of data mining tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(9):597–599.
6. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(6):427–436.
7. Quattrini G, Zambon A, Simoni L, Fiori G. Disproportionality measures used in signal detection: an assessment on pharmacovigilance adverse event reporting system data. *Value Health*. 2015;18(7): A720.
8. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf*. 2003;26(3):159–186.
9. Almenoff JS, LaCroix KK, Yuen NA, Fram D, DuMouchel W. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods: implications for use in a pharmacovigilance department. *Drug Saf*. 2006;29(10):875–887.
10. Jokinen JD. *Determination of Change in Online Monitoring of Longitudinal Data: An Evaluation of Methodologies*. Athens, OH: Ohio University; 2015: [Dissertation].
11. Jokinen JD, Lievano F, Truffa M. *A Frequency-Based Method for Safety Signal Detection Data Mining*. 2017;.

12. European Medicines Agency. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module IX Addendum I – Methodological Aspects of Signal Detection from Spontaneous Reports of Suspected Adverse Reactions* 2016; 2016. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/06/WC506652424.pdf
13. Pinheiro LC, Candore G, Zaccaria C, Slattery J, Arlett P. An algorithm to detect unexpected increases in frequency of reports of adverse events in EudraVigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;.
14. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012 revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102–111:
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>..
15. Heath A, Manolopoulou I, Baio G. A review of methods for analysis of the expected value of information. *Med Decis Mak.* 2017;37(7):747–758.
16. What is good governance?
<http://www.unescap.org/pdd/prs/ProjectActivities/Ongoing/governance/governance.htm>
17. *Good Governance for Medicines: Model Framework*. World Health Organization; 2014.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129495/1/9789241507511.pdf?ua=1&ua=1>.
18. *Management of Safety Information from Clinical Trials*, Report of CIOMS Working Group VI. 2005. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Mgmt_Safety_Info.pdf.
19. *US FDA Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. 2005.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>
20. European Medicines Agency. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-human and Early Clinical Trials with Investigational Medicinal Products*, Draft; 2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/06/WC506652424.pdf
21. *Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry*. December 2015.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/INDs/UCM078932.pdf>
22. Kohler et al. *BMC Public Health*. 2014;63:14:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/63>.

Lecturas complementarias

1. *European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities*. 2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci
2. *Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products, Report of CIOMS Working Group IX*. 2014.
3. *Format and Content of a REMS Document, Guidance for Industry*. October 2017.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>
4. *Practical Aspect of Signal Detection in Pharmacovigilance, Report of CIOMS Working Group VIII*. 2010.

CAPÍTULO 3

Monitorización de la seguridad del medicamento en los ensayos clínicos

Thao Doan, MD

Radhika M. Rao, MD, MPH

Karolyn Kracht, MS

James M. Pauff, MD, PhD

Barbara A. Hendrickson, MD

Introducción

En este capítulo se hablará de la planificación de seguridad, la recogida y evaluación de los datos y la notificación y presentación de la información de seguridad en los ensayos clínicos ([cuadro 3.1](#)). La planificación de la monitorización de la seguridad comienza antes de que el producto se estudie en los primeros ensayos con seres humanos. La evolución del plan de monitorización de la seguridad tiene lugar a lo largo de todo el desarrollo clínico, a medida que se acumula información procedente de los ensayos clínicos en curso y completados, entre otras fuentes.

Cuadro 3.1 Aspectos generales de la monitorización de la seguridad

- La monitorización de la seguridad comienza antes de que el producto se incorpore a los ensayos clínicos y continúa durante todo el desarrollo clínico.
- La identificación de señales de seguridad conlleva la recogida, evaluación y notificación de una gran cantidad de datos.
- La notificación de aspectos de seguridad y la gestión del riesgo se llevan a cabo a nivel del individuo y de la población de estudio.

Para definir el perfil de seguridad emergente de un medicamento en investigación (MI), es necesaria una estrategia sistemática que incluye la preparación de un plan de gestión de riesgos del desarrollo clínico (PGRDC) o su equivalente. El PGRDC documenta las medidas dirigidas a caracterizar y minimizar los riesgos durante el desarrollo clínico. La elaboración de un PGRDC requiere conocimientos sobre los datos demográficos de la población de estudio, la enfermedad de interés y las tasas de las enfermedades concomitantes, la información farmacocinética y toxicológica del producto y los posibles riesgos según la clase a la que pertenece el medicamento.

Para identificar las señales de seguridad durante el desarrollo clínico de un posible tratamiento, es necesaria una recogida organizada de los datos, que posteriormente se evaluarán mediante análisis cualitativos y cuantitativos por parte de un equipo de expertos de múltiples disciplinas. Una vez identificada una señal de seguridad, debe evaluarse utilizando todos los datos disponibles, preclínicos y clínicos, así como la información epidemiológica de interés. Aquellos acontecimientos de seguridad con suficientes indicios como para concluir la existencia de una relación causal con la administración del producto se consideran reacciones adversas. Las reacciones adversas identificadas deben notificarse a las autoridades sanitarias pertinentes, a los investigadores del centro, a la junta de revisión institucional (IRB, *institutional*

review board), a los comités de ética (CE) y a los sujetos del ensayo. El equipo de seguridad evalúa distintas formas de mitigar el riesgo a nivel del sujeto individual o de la población de estudio y determina si es necesario modificar la información de seguridad de referencia del producto (p. ej., manual del investigador, documento de consentimiento informado del sujeto). Desde el punto de vista normativo, las notificaciones de seguridad durante los ensayos clínicos se centran en la comunicación urgente de los denominados informes de seguridad de un caso (ICSR, *individual case safety report*), así como en las actualizaciones periódicas que resumen información de seguridad significativa correspondiente al periodo de notificación y los riesgos importantes establecidos para el producto.

Planificación de la seguridad

Enfoque general

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) define una señal ([cuadro 3.2](#)) como aquella «información surgida a partir de una o varias fuentes (como estudios observacionales o experimentales) que sugiere una posible asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación conocida, entre una intervención (p. ej., la administración de un medicamento) y un acontecimiento o conjunto de acontecimientos relacionados, ya sean adversos o beneficiosos, que se considera lo suficientemente probable como para justificar la adopción de medidas de verificación»¹.

Cuadro 3.2 Señal

- Se define como la información nueva que implica la existencia de una asociación causal entre una intervención y un acontecimiento (que puede ser adverso o beneficioso).
- No debe confundirse con una reacción adversa ni con un riesgo.
- El seguimiento de las señales de seguridad debe ser sistemático y proactivo a lo largo de todas las etapas del desarrollo clínico y es responsabilidad de un equipo de expertos.

Un acontecimiento adverso es cualquier incidencia médica que experimenta un paciente o un sujeto dentro de una investigación clínica, se considere o no relacionado con el fármaco. El término reacción adversa implica que se ha establecido una relación causal entre el acontecimiento adverso y la administración del medicamento.

Un riesgo es un desenlace clínico indeseable acerca del cual existen pruebas científicas suficientes para sospechar una relación causal con el medicamento (posible riesgo) o para confirmar una relación causal con el medicamento (riesgo identificado o conocido)².

La identificación de los riesgos de un MI comienza con la evaluación de los aspectos siguientes³:

- El mecanismo de acción del medicamento y el perfil de seguridad de los medicamentos de su misma clase, si procede.
- La capacidad del medicamento para exacerbar los acontecimientos asociados a la indicación prevista (p. ej., un antidiabético que aumentara la presión arterial y, por tanto, podría empeorar las tasas de acontecimientos adversos cardíacos importantes).
- Análisis farmacológicos de seguridad preclínica que aporten

información acerca de los posibles efectos del medicamento en los aparatos cardiovascular y respiratorio y en el sistema nervioso central.

- Ensayos *in vitro* que evalúen la posible unión a receptores inespecíficos y la capacidad de moléculas pequeñas (fármacos sintéticos) para inducir mutaciones o anomalías cromosómicas estructurales.
- Estudios toxicológicos en animales para identificar los aparatos y sistemas posibles objetivos de los efectos adversos y la relación entre estos efectos y la exposición al fármaco.
- Estudios toxicológicos en animales para evaluar los efectos adversos sobre el feto o la función reproductiva.

Hay que tener en cuenta las implicaciones que puedan tener estos hallazgos para la administración del MI a seres humanos. Estas observaciones podrían fundamentar la necesidad de estudios de seguridad específicos que precedan o coincidan con los ensayos clínicos dirigidos a estudiar la eficacia. Es necesario desarrollar un plan prospectivo (PGRDC) para monitorizar y minimizar estos posibles riesgos en los ensayos clínicos³.

La vigilancia orientada a detectar señales de seguridad debe ser sistemática y proactiva³. Debe reunirse un equipo de expertos (p. ej., equipo de seguridad del producto; equipo de gestión de la seguridad) para evaluar la información que vaya surgiendo sobre la seguridad del medicamento y tomar decisiones acerca de la gestión de los riesgos identificados o potenciales. Este equipo de seguridad debe actuar de acuerdo con unos procedimientos normalizados de trabajo preespecificados y reunirse con regularidad para revisar los nuevos problemas de seguridad que precisen un análisis más a fondo. Deben establecerse unas funciones y responsabilidades bien definidas para la recogida, análisis e interpretación de los datos, así como para la implementación de medidas de seguridad.

También hay que valorar la necesidad de que intervengan expertos externos, independientes de los que llevan a cabo y controlan los ensayos, como un comité de expertos para validar los acontecimientos adversos (el comité de validación o de evaluación) o un comité de monitorización de datos (CMD), que evalúen la relación beneficio-riesgo de seguir adelante con el ensayo clínico en curso sin introducir modificaciones³.

Plan de gestión de riesgos e información básica sobre la seguridad del desarrollo clínico (cuadro 3.3)

Al comienzo del desarrollo del medicamento, habitualmente después de la fase 1 o durante la fase 2, se puede elaborar un plan de beneficio-riesgo que incluya un análisis de la enfermedad/trastorno, las opciones actuales de

tratamiento y una explicación preliminar de los principales beneficios y riesgos del MI⁴. Este plan servirá como punto de partida para la evaluación de la relación beneficio-riesgo, en la preparación de fases posteriores del ciclo de desarrollo (v. [cap. 13](#)).

Cuadro 3.3 PGRDC e IBSPD

- Para elaborar un PGRDC es necesario conocer la enfermedad o trastorno, las características demográficas de la población de estudio y el perfil del producto.
- El PGRDC, junto con un plan de beneficio-riesgo, proporciona un registro inicial fundamental de los riesgos identificados o posibles, además de los planes de gestión de riesgos.
- El IBSPD describe la información de seguridad disponible acerca del producto en cada etapa y registra las reacciones adversas identificadas durante el programa de desarrollo clínico.

También se prepara un PGRDC; el PGRDC incluye la documentación inicial de los riesgos identificados o potenciales, así como planes para minimizar estos riesgos durante el desarrollo. Este documento irá evolucionando hasta convertirse en el plan de gestión de riesgos (PGR) que acompañará a la solicitud de registro del producto y servirá como apoyo a su uso una vez comercializado³ (v. [cap. 13](#)).

El plan de gestión de riesgos del desarrollo clínico consta de los elementos siguientes³:

- Perfil previsto del producto.
- Epidemiología de la enfermedad que constituye la indicación.
- Experiencia de seguridad preclínica.
- Experiencia de seguridad clínica.
- Identificación y evaluación de los riesgos conocidos o previstos.
- Identificación y evaluación de los nuevos riesgos posibles.
- Medidas y/o planes para mitigar los riesgos.

Por último, se prepara un plan de análisis de la seguridad del programa para describir con más detalle la recogida y el análisis de los datos de seguridad a nivel del producto, incluida la forma en que se integrarán los datos de seguridad de los distintos estudios y la caracterización de los acontecimientos de seguridad de interés (p. ej., tasa de incidencia, relación con la dosis, gravedad, tiempo transcurrido hasta su aparición, factores de riesgo)⁵. Este plan de análisis de la seguridad del programa se utilizará como base del plan de análisis estadístico del resumen de seguridad clínica que se incluye en la presentación del expediente de registro del producto para la

indicación prevista⁵.

Las reacciones adversas identificadas durante el programa de desarrollo clínico se incluyen en la información básica sobre la seguridad del producto en desarrollo (IBSPD), que es un documento recomendado por la normativa actual de la UE para los productos en investigación, así como por las normativas propuestas para EE. UU. La IBSPD debe aportar la información de seguridad más actualizada disponible sobre el producto en cada etapa del desarrollo³.

Aspectos de seguridad específicos (cuadro 3.4)

Al analizar la seguridad de los medicamentos nuevos, siempre hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

- **Electrofisiología cardíaca:** se cree que la prolongación del intervalo QT aumenta el riesgo de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*) y/o muerte súbita, y constituye un motivo de preocupación principalmente con los fármacos de molécula pequeña. Se han retirado del mercado varios medicamentos y se ha interrumpido el desarrollo de otros debido a que inducían una prolongación del intervalo QT o QTc (es decir, intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca).

Tradicionalmente, los efectos sobre la conducción cardíaca se han evaluado mediante un estudio exhaustivo del intervalo QT/QTc (TQT) específicamente diseñado⁶. Más recientemente, el análisis de respuesta-exposición de los efectos sobre el intervalo QT en ensayos clínicos iniciales con sujetos sanos se ha mostrado prometedor para generar datos que anulan la necesidad de realizar un estudio TQT específico⁷.

- **Hepatotoxicidad:** se debe evaluar la posible hepatotoxicidad de todos los medicamentos en desarrollo⁸ (v. [cap. 4](#)).
- **Inmunogenicidad:** en el desarrollo de productos biológicos es necesario contar con un plan para controlar la posible inmunogenicidad (la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria humoral y/o celular), que puede asociarse a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad o enfermedades por inmunocomplejos⁹.
- **Mielotoxicidad:** durante el desarrollo de los medicamentos es habitual la aparición de reacciones adversas hematológicas, que también deben evaluarse; los efectos más graves son la agranulocitosis y la anemia aplásica³.
- **Interacciones con otros fármacos y con alimentos:** la posible aparición de interacciones con otros fármacos o con alimentos es importante. Las interacciones farmacológicas se basan en lo que se sabe acerca del

metabolismo del fármaco, su mecanismo de acción y los tratamientos utilizados simultáneamente para una indicación dada. Las interacciones con alimentos pueden analizarse mediante estudios de biodisponibilidad clínica y/o estudios farmacocinéticos específicos. También puede ser útil la información de medicamentos del mismo grupo terapéutico³.

Cuadro 3.4 Aspectos de seguridad específicos

- Electrofisiología cardíaca, por ejemplo, prolongación del intervalo QT inducida por el fármaco.
- Hepatotoxicidad.
- Inmunogenicidad (puede estar asociada a reacciones de hipersensibilidad o a enfermedades por inmunocomplejos).
- Mielotoxicidad (los tipos más graves son agranulocitosis y anemia aplásica).
- Interacciones con otros fármacos y con alimentos.

Recogida y evaluación de datos

Recogida de datos (cuadro 3.5)

Principios y consideraciones generales

El investigador principal (IP) del ensayo clínico es el responsable de llevar a cabo el ensayo clínico en el centro de investigación. Los datos del ensayo clínico, como la anamnesis de los sujetos, los informes de acontecimientos adversos, las exploraciones físicas y los análisis y otras determinaciones definidas por el protocolo, se recogen en el cuaderno de recogida de datos. El IP o una persona designada por él introducen la información de interés en el cuaderno de recogida de datos.

Cuadro 3.5 Recogida de datos

- Los datos de los ensayos clínicos se recogen mediante cuadernos de recogida de datos.
- El IP introduce los datos de seguridad en los cuadernos de recogida de datos.
- Son fundamentales la exactitud y la puntualidad en la recogida.

La recogida y evaluación de datos durante los ensayos clínicos es una parte crucial del proceso de monitorización de la seguridad. Además de la exactitud, la obtención puntual de la información exhaustiva sobre seguridad es importante para evaluar debidamente los acontecimientos individuales y para realizar revisiones de datos agrupados de seguridad.

El promotor recoge los acontecimientos adversos graves y no graves de un ensayo usando una estrategia estandarizada³. Los acontecimientos adversos se consideran graves si son mortales, potencialmente mortales, precisan hospitalización, provocan discapacidades, daños permanentes o anomalías congénitas o se consideran clínicamente importantes. Los acontecimientos adversos graves se notifican a los organismos reguladores por medio del formulario recomendado por el CIOMS en el caso de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o a través del formato modelo MedWatch en el caso de la FDA estadounidense.

El protocolo del estudio debe describir unas iniciativas razonables para recoger los datos de seguridad de los sujetos que interrumpen el tratamiento, independientemente de si dicha interrupción se debió a un acontecimiento definido por el protocolo o a otros motivos (p. ej., retirada del consentimiento informado o «pérdida en el seguimiento»)⁵.

Recogida y validación de datos especializados

Documentación de los factores de riesgo iniciales

Los acontecimientos adversos notificados en el ensayo clínico deben evaluarse en el contexto de los factores de riesgo iniciales del sujeto. La recogida de los factores de riesgo relevantes para los acontecimientos de seguridad de interés es importante para interpretar los datos de seguridad del producto³.

Aspectos de seguridad de interés

Además de los formularios generales de notificación de casos de acontecimientos adversos, el protocolo podría especificar la recogida de información y los acontecimientos adicionales de interés en la población con la enfermedad para la que se estudia el MI. Esta información facilita la comprensión del papel que desempeña el MI en los acontecimientos observados en el ensayo clínico³.

Por ejemplo, en el caso de los pacientes que experimentan acontecimientos adversos hepáticos, la información recogida debe incluir los antecedentes de consumo de alcohol, los medicamentos concomitantes y el uso de productos de herbolario, los antecedentes de viajes, la exposición laboral a toxinas y los antecedentes familiares de enfermedades hepáticas, así como las pruebas diagnósticas pertinentes, como análisis serológicos de virus.

Validación de acontecimientos

El IP describe la naturaleza de los acontecimientos adversos experimentados por los sujetos del ensayo clínico a través de actas literales, que posteriormente son codificadas por la empresa mediante un diccionario médico para las actividades del registro farmacéutico (MedDRA) estandarizado. El Consejo Internacional de Armonización (ICH) ha creado una organización que presta servicios de mantenimiento y soporte para controlar la estructura, el contenido y las versiones del MedDRA. La medida en que la información está disponible respecto a las circunstancias del acontecimiento, la exactitud de la información transmitida y la experiencia del investigador del ensayo pueden influir en el acta literal y en la codificación posterior del acontecimiento adverso según los términos del MedDRA.

Se cree que la validación de acontecimientos clínicos específicos mejora la validez de los resultados del ensayo clínico¹⁰. Por ejemplo, es habitual el uso de comités externos de validación cardiaca para evaluar los acontecimientos cardiovasculares de los ensayos clínicos que aparecen en los pacientes con mayor riesgo de sufrirlos, como aquellos con diabetes o artritis reumatoide. La validación de acontecimientos se lleva a cabo mediante procedimientos y definiciones de conceptos médicos previamente especificados, que suelen describirse en documentos formales. El objetivo de la validación independiente puede ser únicamente clasificar los acontecimientos notificados de una manera enmascarada respecto al tratamiento asignado,

aunque los grupos de expertos independientes también pueden aportar su criterio acerca de la implicación del MI en los acontecimientos adversos observados. La cumplimentación de cuadernos de recogida de datos complementarios y/o la facilitación de los registros originales con información clave son aspectos importantes que se deben tener en cuenta cuando se utilizan comités de validación de acontecimientos.

Comité de monitorización de datos (cuadro 3.6)

Como ya se ha explicado, en algunos estudios clínicos podría estar indicado el uso de un CMD independiente del equipo del estudio, como sucede en los grandes ensayos para registro³. El CMD es un grupo de expertos con conocimientos sobre la enfermedad de estudio o sobre un acontecimiento de seguridad de interés particular (p. ej., expertos supraespecializados en cardiología, hepatología o enfermedades infecciosas), incluyendo un estadístico con conocimientos especializados en ensayos clínicos. Los cometidos, las responsabilidades y los procedimientos del CMD están regidos por un estatuto. El CMD se reúne en momentos preespecificados para evaluar los datos de seguridad y/o eficacia del ensayo clínico correspondiente, por lo general con enmascaramiento respecto al grupo de tratamiento. El CMD se encarga de evaluar la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico en curso y de establecer recomendaciones a los promotores sobre las modificaciones necesarias para mantener un perfil de beneficio-riesgo favorable para la participación en el ensayo clínico o sobre la interrupción el ensayo a causa de una evaluación desfavorable de la relación beneficio-riesgo. El estatuto del CMD es fundamental, ya que describe los procedimientos necesarios para mantener la integridad de los datos, la independencia del equipo del estudio y los canales de comunicación adecuados con el promotor³.

Cuadro 3.6 Características de los CMD

- Compuestos por los expertos oportunos, incluido un estadístico, independientes del equipo del estudio.
- Se reúnen en momentos predeterminados o cuando sea necesario para evaluar los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos en curso.
- Recomiendan a los promotores introducir modificaciones en el estudio para mantener un perfil de beneficio-riesgo favorable para los participantes en el estudio o suspender el estudio.

Comités de evaluación de la seguridad

La FDA ha publicado una guía preliminar que describe los conceptos de un comité de evaluación de la seguridad (cuadro 3.7) y un plan de vigilancia de la seguridad¹¹. Su finalidad es que el promotor del ensayo clínico pueda

identificar aquellos acontecimientos que superan el umbral para la notificación de seguridad de un producto en fase de investigación (PEI) en función de los análisis agrupados de las tasas de acontecimientos adversos que no pueden interpretarse como acontecimientos aislados. No obstante, la FDA reconoce determinadas circunstancias en las que debe agilizarse la notificación de reacciones adversas inesperadas aunque solo se produzca un caso, como el síndrome de Stevens-Johnson, la agranulocitosis y la insuficiencia hepática aguda.

Cuadro 3.7 Notificaciones de seguridad

- Las notificaciones expeditivas realizadas durante los ensayos clínicos pueden basarse en acontecimientos individuales o en el análisis de datos agrupados.
- Las reacciones adversas graves que a menudo se asocian a la administración de fármacos (p. ej., agranulocitosis, insuficiencia hepática inducida por medicamentos) deben comunicarse mediante notificaciones expeditivas para cada caso observado.
- Las señales de seguridad se utilizan para fundamentar el plan de seguridad e influir en el diseño de estudios posteriores.

Evaluación de los datos

Las señales de seguridad detectadas en cada etapa del desarrollo clínico se utilizan para dar forma al plan de seguridad e influir en el diseño de los estudios y ensayos posteriores. Las reacciones adversas con una relación causal con el MI deben separarse de los acontecimientos adversos que podrían haber aparecido en los sujetos independientemente de su participación en el ensayo clínico^{12,13}. Para evaluar las señales de seguridad que aparecen en el transcurso de los ensayos clínicos, hacen falta análisis tanto cuantitativos como cualitativos.

Análisis cuantitativos

Estudios individuales (cuadro 3.8)

Los datos recogidos en los ensayos clínicos pueden clasificarse en dos tipos: categóricos y continuos. Los datos de seguridad, como acontecimientos adversos, medicamentos concomitantes, medicación previa y los antecedentes personales, se consideran datos de seguridad categóricos. Las determinaciones analíticas, los resultados del ECG y las constantes vitales se consideran datos de seguridad continuos. Para analizar cualquiera de estos datos se pueden utilizar muchas opciones, en función de las preguntas de interés. Las distintas opciones para analizar los datos de seguridad

categoricos pueden presentarse mediante una tabla de contingencia. En la [tabla 3.1](#) se muestra la disposición de una tabla de contingencia de 2×2 para un acontecimiento adverso. La proporción de sujetos que experimentan el acontecimiento de interés con el tratamiento es $(A/[A + B])$. Esto recibe el nombre de riesgo (o tasa) del acontecimiento adverso. La magnitud de la diferencia entre el riesgo con el tratamiento y el riesgo con el placebo se denomina diferencia de riesgo o diferencia absoluta del riesgo. Se pueden utilizar la prueba exacta de Fisher y la prueba de Chi cuadrado para analizar la diferencia entre las proporciones de riesgo (tratamiento frente a placebo). Un valor de p significativo indica que existe diferencia en el riesgo entre el grupo de tratamiento y el de placebo. Además de las pruebas estadísticas, se puede calcular un intervalo de confianza (IC) al 95% para la diferencia de riesgo. Si el IC incluye el valor 0, significa que no existe diferencia en el riesgo entre los grupos de tratamiento y de placebo.

Cuadro 3.8 Análisis cuantitativo: maneras de analizar datos categóricos

- Diferencia de riesgo (mide el riesgo de acontecimientos adversos con el tratamiento frente al riesgo con placebo).
- El riesgo relativo y la *odds ratio* miden la magnitud de la diferencia entre el tratamiento y el placebo.
- Tasa de acontecimientos ajustada en función de la exposición (tasa de acontecimientos por paciente y por año).
- Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier.

Tabla 3.1

Aparición de un acontecimiento adverso por grupo de tratamiento

	Tratamiento	Placebo
Acontecimiento adverso	A	C
Ausencia del acontecimiento adverso	B	D
Total	A + B	C + D

Como alternativa a la diferencia de riesgo, se puede calcular el riesgo relativo y la *odds ratio* (cociente de posibilidades) para medir la magnitud de la diferencia entre los grupos de tratamiento y de placebo. La probabilidad de que se produzca un acontecimiento adverso en el grupo de tratamiento es (A/B) ; la probabilidad de que el acontecimiento suceda en el grupo de placebo es (C/D) . Se puede calcular la *odds ratio*, $(A/B)/(C/D)$, para medir la asociación entre la exposición al tratamiento y los acontecimientos adversos. También se puede calcular un IC al 95% para la *odds ratio*. Si el IC contiene el valor 1, implica que no existe diferencia en la *odds ratio* entre los dos grupos.

El riesgo relativo es simplemente la proporción del cociente de riesgos para

un acontecimiento de interés. El riesgo relativo se define como $(A/[A + B])/(C/[C + D])$. Si el IC al 95% contiene el valor 1, significa que no existe diferencia en el riesgo del acontecimiento de interés en función de si los participantes estuvieron o no expuestos al tratamiento.

La duración de la participación en el estudio es otro factor que debe tenerse en cuenta al evaluar los datos de seguridad. Esto es sumamente importante cuando se combinan varios estudios con distintas duraciones del tratamiento. La tasa ajustada por la exposición ofrece una tasa por persona y tiempo. En la [tabla 3.2](#) se ilustra cómo se calcula una tasa de acontecimientos ajustada por la exposición.

Tabla 3.2

Tasa de aparición de un acontecimiento adverso ajustada en función de la exposición por grupo de tratamiento

	Tratamiento	Duración del tratamiento (años-paciente)	Placebo	Duración del placebo (años-paciente)
Acontecimiento adverso	A	a	C	c
Ausencia del acontecimiento adverso	B	b	D	d
Total	A + B	a + b	C + D	c + d

La tasa de acontecimientos ajustada por la exposición se calcula como $(A/[a + b])$. El resultado corresponde al número de acontecimientos por año-paciente. Para calcular el número de acontecimientos por 100 años-paciente, simplemente hay que multiplicar $100 \times (A/[a + b])$.

Otra forma de localizar un acontecimiento en el tiempo es calcular las probabilidades de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier ([fig. 3.1](#))¹⁴. Por ejemplo, se puede calcular la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un acontecimiento adverso, como la anemia, con su IC al 95% respectivo. También se puede elaborar un gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier para representar gráficamente la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de un acontecimiento.

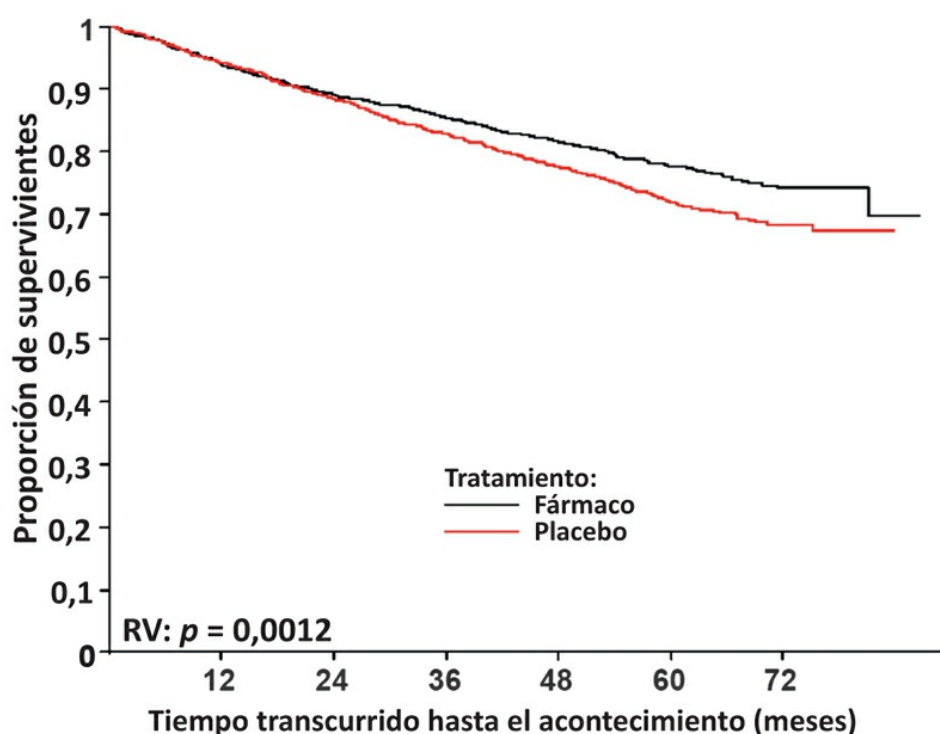


FIG. 3.1 Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en la que se representa el tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento. RV, razón de verosimilitud. (Fuente: Guías de la FDA: Estudios clínicos, apartado sobre elaboración de fichas técnicas para medicamentos de venta con receta y productos biológicos para uso humano.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/L>

Los datos continuos ([cuadro 3.9](#)), como las determinaciones analíticas, los datos del ECG y las constantes vitales, se evalúan de un modo distinto a los datos categóricos. Es posible calcular estadísticos descriptivos sencillos (media, mediana, mínimo, máximo, desviación estándar e IC al 95%) para cada momento de evaluación (p. ej., cada visita del estudio). El diagrama de cajas de la [figura 3.2](#) ilustra el cambio respecto a la distribución basal en función de las dosis. Se puede elaborar una serie de diagramas de cajas parecidos ([fig. 3.2](#)) para mostrar el cambio respecto a la situación basal de cada momento de evaluación, en lugar de cada dosis¹⁴.

Cuadro 3.9 **Análisis cuantitativo: maneras de analizar datos continuos**

- Diagramas de cajas.
- Gráficos lineales (para mostrar una tendencia visual en las medidas de un sujeto).
- Diagramas de dispersión (para mostrar desviaciones respecto al valor basal).
- Otros gráficos (gráficos de bosque, histogramas, gráficos de espagueti, etc.).

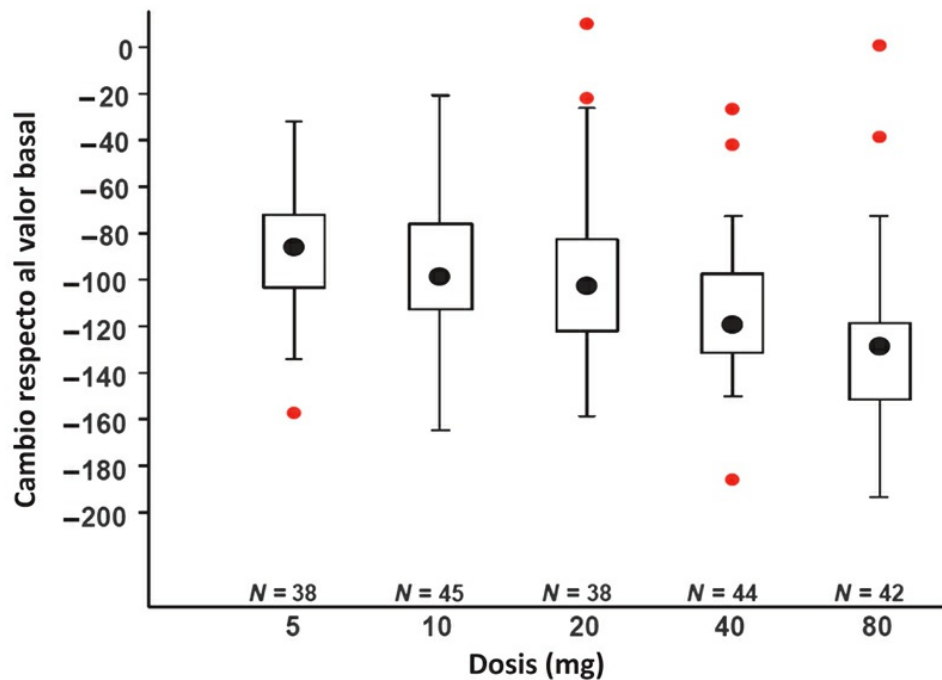


FIG. 3.2 Diagramas de cajas de respuesta en cuanto al criterio de valoración en función de la dosis. (Fuente: Guías de la FDA: Estudios clínicos, apartado sobre elaboración de fichas técnicas para medicamentos de venta con receta y productos biológicos para uso humano.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/L>

Además de los diagramas de cajas, se pueden usar gráficos lineales para ilustrar una tendencia visual en los valores de las analíticas, los ECG y las constantes vitales del sujeto. En la [figura 3.3](#) se presenta un ejemplo de un gráfico lineal¹⁴. Este gráfico muestra el cambio porcentual con el tiempo respecto al inicio para tres grupos de tratamientos. Este tipo de gráfico puede utilizarse para mostrar el cambio que se produce con el tiempo respecto al valor basal en un valor analítico o constante vital específicos. También se pueden mostrar barras de error o el número de sujetos que presentan unos valores en cada momento.

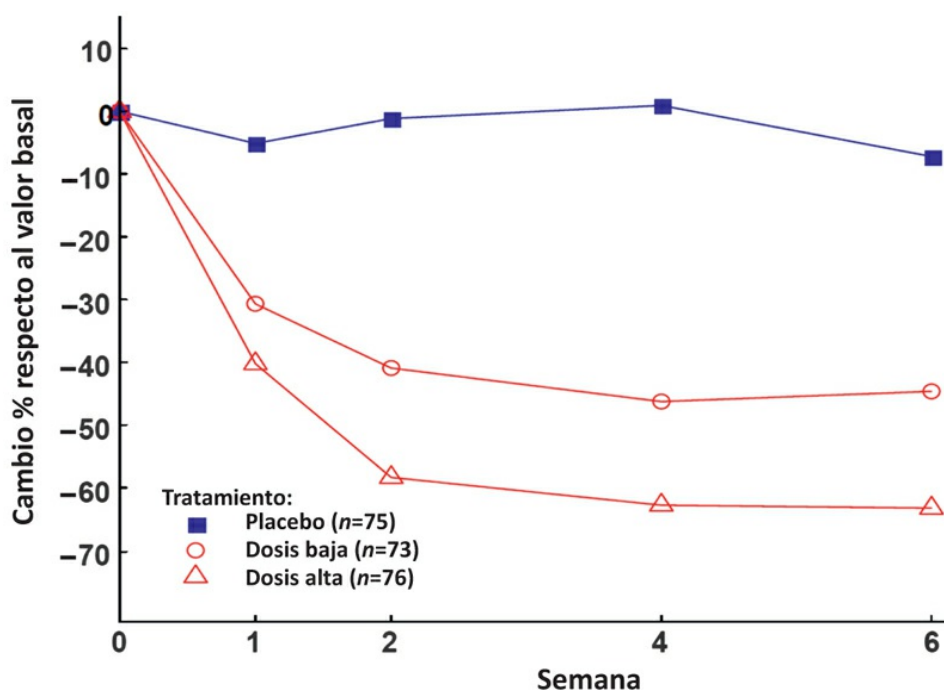


FIG. 3.3 Gráfico lineal: cambio porcentual respecto al valor basal por semanas. (Fuente: Guías de la FDA: Estudios clínicos, apartado sobre elaboración de fichas técnicas para medicamentos de venta con receta y productos biológicos para uso humano.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/L>

Otra manera de buscar tendencias en los datos de seguridad continuos es a través de las desviaciones respecto a la situación basal. Para ello, se puede usar un sencillo diagrama de dispersión en el que se representen los valores basales frente a los resultados mínimo, máximo o finales del estudio. Las desviaciones respecto a la diagonal del diagrama podrían indicar un hallazgo importante en los resultados analíticos, del ECG o de las constantes vitales. En la [figura 3.4](#) se presenta un ejemplo de un diagrama de dispersión¹⁴. Este diagrama permite al evaluador comprender rápidamente la magnitud de la diferencia entre la situación basal y un momento puntual de interés. A menudo, se recurre a diagramas de dispersión como el de la [figura 3.4](#) para describir la magnitud del cambio entre los valores analíticos basal y máximo observados en el ensayo.

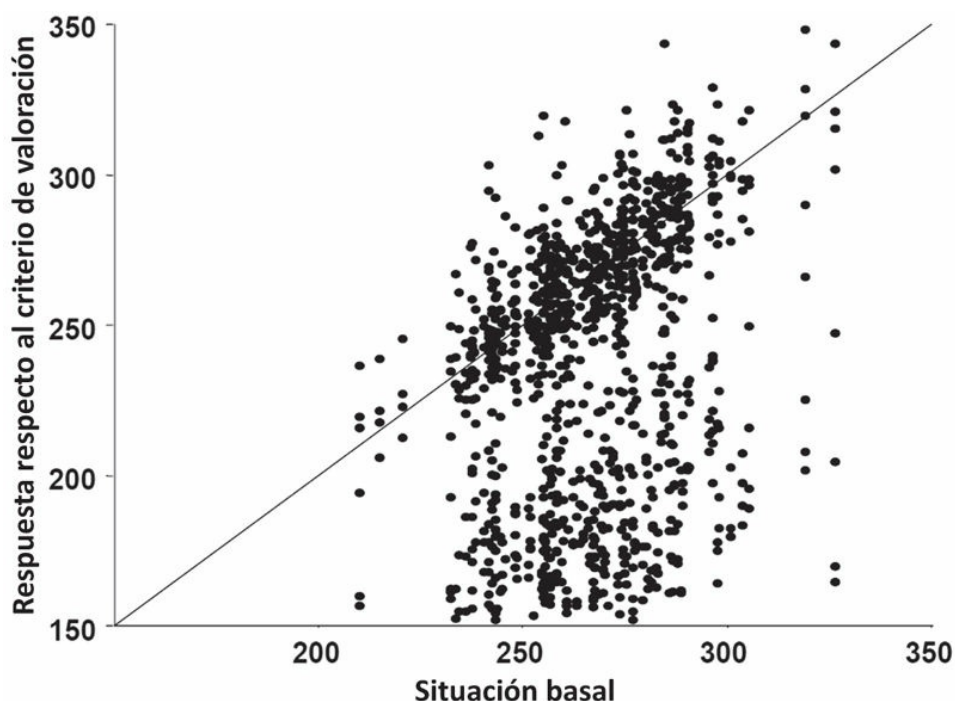


FIG. 3.4 Diagrama de dispersión: respuesta respecto al criterio de valoración frente a la situación basal. (Fuente: Guías de la FDA: Estudios clínicos, apartado sobre elaboración de fichas técnicas para medicamentos de venta con receta y productos biológicos para uso humano.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/L>

Por último, se puede aplicar la «regla del tres» (cuadro 3.10) a los acontecimientos raros o infrecuentes (es decir, aquellos acontecimientos que solo se observarían si se expusiese a decenas de miles de sujetos al fármaco)³. Esta regla afirma que, si no se observa un tipo de acontecimiento entre x individuos, se estima que el riesgo no es superior a $3/x$. Por ejemplo, si determinado acontecimiento no se notifica en 1.000 sujetos expuestos al fármaco, el riesgo de que ese acontecimiento aparezca sería inferior a $3/1.000$ (0,3%) con una seguridad del 95%. Este principio es una buena aproximación y se puede usar para establecer el límite superior del IC al 95% cuando el número observado de acontecimientos es cero.

Cuadro 3.10 «Regla del tres»

- Regla del tres para acontecimientos raros.
- La regla establece que, si no se observa un acontecimiento determinado en x individuos, la estimación del riesgo no es superior a $3/x$.

En este apartado se han presentado varios ejemplos de las numerosas formas distintas en que se pueden analizar y presentar los datos. Existen otras muchas representaciones gráficas que permiten destacar los cambios observados en los datos de seguridad. Algunas de ellas son los gráficos de bosque, los histogramas, los gráficos de rectángulos, los gráficos de puntos y

los gráficos de espagueti, entre otros. La página web CTSPEDIA (<https://www.ctspedia.org/do/view/CTSpedia>) es una buena referencia para encontrar gráficos de seguridad.

Metaanálisis (cuadro 3.11)

La mayoría de los ensayos clínicos que se realizan durante el desarrollo de un fármaco tienden a ser demasiado reducidos como para detectar acontecimientos adversos raros o infrecuentes. La combinación de los estudios disponibles aumenta la potencia estadística y aumenta la capacidad para detectar estos acontecimientos adversos raros o infrecuentes. Esto se denomina habitualmente metaanálisis. La principal finalidad de realizar un metaanálisis es obtener una cantidad suficiente de datos sobre acontecimientos raros e infrecuentes, lo que no sería posible con un solo ensayo.

Cuadro 3.11 Metaanálisis

- Combina varios estudios individuales para aumentar la capacidad de detectar acontecimientos adversos raros.
- La declaración QUOROM enumera factores (duración del tratamiento, dosis, población de pacientes, etc.) que deben tenerse en cuenta antes de combinar los datos.
- Al combinar datos, es necesario utilizar métodos estadísticos que tengan en cuenta el tamaño del estudio.

Puede ser complicado combinar datos de distintos estudios; no existe un criterio absoluto acerca de qué estudios pueden y no pueden combinarse. La declaración QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses), mencionada en el documento CIOMS VI, plantea preguntas que deben tenerse en cuenta al combinar datos. La dosis, la duración del tratamiento, el diseño del protocolo, la población de pacientes y los grupos de comparación son elementos que deben considerarse al combinar estudios para poder realizar un análisis unificado³. Al combinar dos o más estudios, es necesario utilizar métodos estadísticos que realicen directamente ajustes en función del tamaño del estudio¹⁵. Con las técnicas de combinación adecuadas, se pueden establecer inferencias respecto a la población de interés. Para estudiar los datos en busca de señales de seguridad durante el desarrollo de los fármacos, es necesario utilizar estrategias metaanalíticas elaboradas minuciosamente.

Análisis cuantitativo (cuadro 3.12)

Además de los métodos estadísticos cuantitativos, el criterio clínico o los análisis cualitativos desempeñan un importante papel en la detección y evaluación de señales de seguridad.

Cuadro 3.12 Análisis cualitativo: pasos del proceso

- Todos los datos disponibles de los pacientes deben agruparse y revisarse con regularidad.
- Es necesario considerar los problemas de seguridad previamente identificados y las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas.
- También hay que analizar las características del paciente/población y de la enfermedad.

Evaluación de señales

Para evaluar un acontecimiento de interés, es necesario agrupar los datos disponibles a nivel de los pacientes. Hay que tener en cuenta el tamaño de los estudios que aportan los datos y la duración de la exposición al fármaco. Además, el equipo de seguridad debe evaluar otros datos de interés, como los problemas de seguridad identificados en estudios preclínicos o en productos relacionados, o las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas que se asocian a la reacción adversa, así como las posibles interacciones farmacológicas con los tratamientos concomitantes³. A continuación, se analizan los factores específicos del paciente y de la enfermedad, como la evolución natural de la enfermedad tratada. Por ejemplo, en una población envejecida con una enfermedad que acorta la vida, la tasa de morbilidad o mortalidad será superior a la de una población de estudio más joven. En general, en esta evaluación deben comprobarse los aspectos siguientes³:

1. Todos los casos graves y cualquier acontecimiento adverso de especial interés debe evaluarse de inmediato por parte de un miembro del equipo de seguridad.
2. Deben revisarse con regularidad los datos de seguridad agrupados de todos los estudios y ensayos disponibles (con enmascaramiento, cuando proceda, e incluyendo los acontecimientos adversos, los datos analíticos y las anomalías significativas en la exploración física o las pruebas de imagen), independientemente de si se ha evaluado su causalidad o gravedad.
3. Los datos de seguridad de los estudios sin enmascaramiento deben someterse a una revisión médica/clínica con una periodicidad programada.

Medidas de seguridad en respuesta a una señal confirmada: gestión de riesgos (cuadro 3.13)

Si se confirma que una señal de seguridad constituye un verdadero riesgo para los pacientes, el equipo de seguridad debe estudiar las medidas necesarias para controlar o mitigar ese riesgo. La preocupación más

inmediata es cualquier riesgo continuo al que sigan expuestos los pacientes que actualmente reciben el medicamento del estudio. Es necesario notificar los riesgos recién identificados a todos los investigadores y centros participantes, así como analizar la repercusión que puedan tener los nuevos riesgos importantes sobre la realización del estudio. El equipo de seguridad también debe introducir las modificaciones necesarias en los documentos de consentimiento informado y en el manual del investigador¹⁶.

Cuadro 3.13 Respuesta ante riesgos potenciales o identificados

- Es necesario notificar a todos los investigadores y centros participantes.
- Deben realizarse los cambios necesarios en los consentimientos informados y el manual del investigador.
- Los riesgos deben incluirse en el DSUR o los informes del PEI remitidos anualmente.
- Las señales de seguridad confirmadas deben incorporarse al PGRDC.

Todos los años se elabora y actualiza un informe de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico (DSUR, *development safety update report*) para presentarlo a los organismos reguladores (v. apartado «Comunicación de información sobre seguridad», donde se proporcionan más detalles sobre el DSUR). El DSUR guarda algunas semejanzas con los informes periódicos de seguridad de los productos ya comercializados, aunque el contenido exacto y el momento de presentación del DSUR es muy variable³. Según la normativa de la FDA, el informe anual del PEI debe incluir una lista de los acontecimientos adversos más graves y más frecuentes, así como los motivos de interrupción del fármaco del estudio. No obstante, la FDA acepta que se presente el DSUR en lugar del informe anual del PEI¹⁷.

A medida que avanza el desarrollo de un fármaco, deben incorporarse las señales de seguridad confirmadas al PGRDC.

Notificación y comunicación de información sobre seguridad

Notificación expeditiva

Evaluación de la causalidad en los informes de seguridad de un caso (cuadro 3.14)

El ICSR es la unidad básica fundamental del análisis de la seguridad³. En la revisión médica de un ICSR intervienen profesionales suficientemente cualificados asociados al estudio, pero a veces también participan expertos externos.

Cuadro 3.14 Evaluación de la causalidad en un informe de seguridad de un caso

- El ICSR consiste en datos obtenidos a partir de cada acontecimiento adverso.
- Es necesario que el IP y el promotor evalúen la causalidad del ICSR.
- Los aspectos cruciales para considerar en la evaluación de la causalidad del ICSR son:
 - Relación temporal.
 - Verosimilitud biológica.
 - Antecedentes médicos y tratamientos concomitantes.
 - Retirada.
 - Reexposición.
- Un ICSR grave con una posibilidad razonable de que exista una asociación entre el MI y el acontecimiento adverso y no previsible a partir del perfil de seguridad conocido del fármaco debe notificarse cuanto antes a los organismos reguladores.

El IP es el responsable de notificar cada acontecimiento adverso/valor analítico anómalo (según lo definido en el protocolo) que aparezca en un sujeto a la IRB y al promotor, conforme a los plazos establecidos en el protocolo (fig. 3.5).

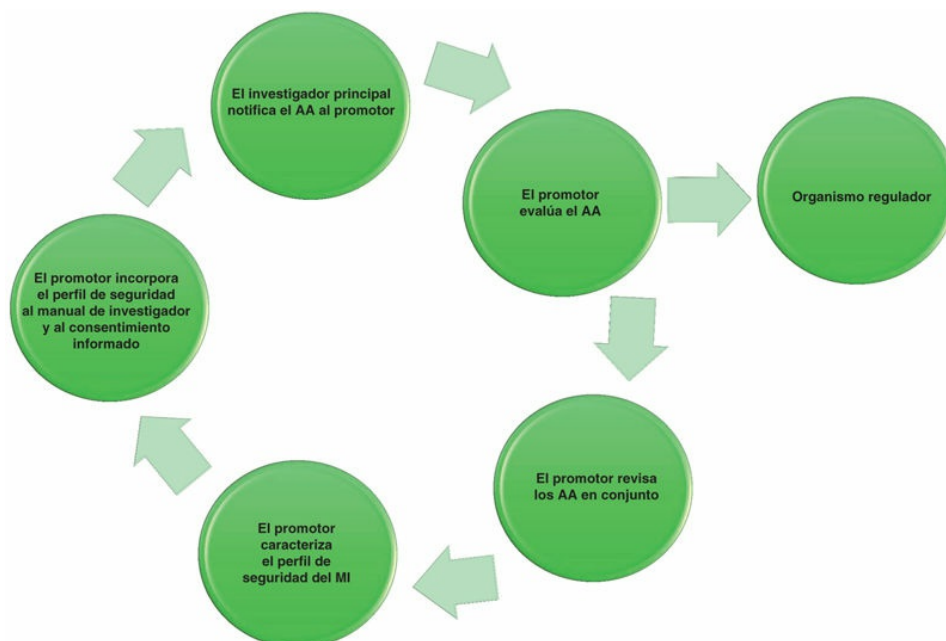


FIG. 3.5 Ciclo vital de un acontecimiento adverso (AA). *MI*, medicamento en investigación. Elaborado por Radhika M. Rao para uso exclusivo por parte de Elsevier.

Para que un acontecimiento adverso pueda considerarse una notificación válida de un caso, deben cumplirse los cuatro criterios de la [figura 3.6¹⁸](#).

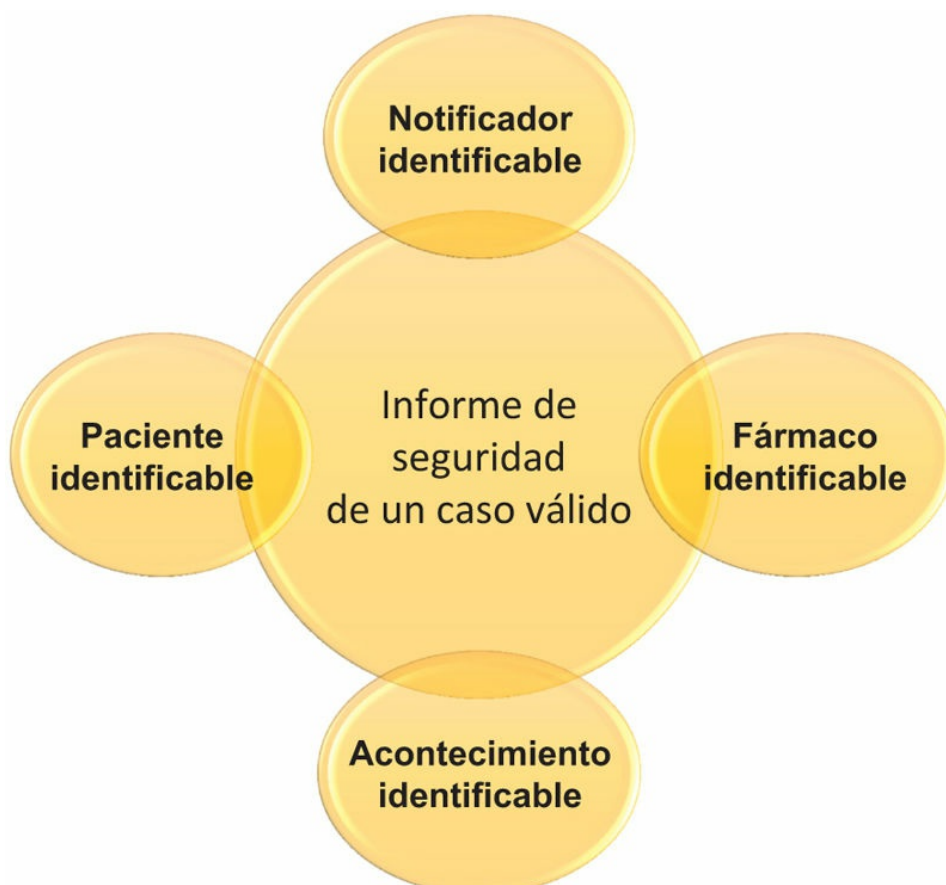


FIG. 3.6 Criterios para la presentación del informe de seguridad de un caso.

El promotor recoge los acontecimientos adversos como parte de los datos del ensayo clínico. Los acontecimientos adversos se clasifican como graves o no graves conforme a las instrucciones ICH E2A¹⁹.

Supuesto clínico: *un IP notifica dos acontecimientos en uno de los sujetos del ensayo clínico. Estos acontecimientos son una erupción ampollosa y fiebre. Se hospitaliza al sujeto para tratar la erupción ampollosa; por tanto, el acontecimiento de erupción ampollosa cumple el criterio de gravedad de hospitalización y debe notificarse como grave. El acontecimiento adverso de fiebre, que respondió al tratamiento oral, no cumple ninguno de los criterios de gravedad, por lo que se considera no grave.*

Causalidad: el siguiente paso de la revisión de acontecimientos adversos consiste en la evaluación de la causalidad con el MI por parte del IP/promotor. Para determinar si el acontecimiento adverso se asocia al uso del MI, es fundamental llevar a cabo una revisión con profundidad de todos los elementos de datos cruciales, unida a los conocimientos sobre la enfermedad de base y una clara comprensión del diseño del protocolo del estudio.

Varios organismos reguladores y entidades sanitarias han descrito diversas estrategias científicas para evaluar la causalidad de un acontecimiento adverso. Las más conocidas son el grupo de trabajo del CIOMS, los criterios de Bradford Hill, el algoritmo de Naranjo y los criterios de la Organización Mundial de la Salud (v. [cap. 4](#)).

Estas estrategias científicas para evaluar la causalidad tienen en común los siguientes principios fundamentales de la revisión¹⁸ ([fig. 3.7](#)):

Relación temporal: para que un acontecimiento adverso se considere causado por el MI, el acontecimiento debe aparecer después del inicio de la administración del MI en el ensayo clínico. Si el acontecimiento adverso aparece antes del inicio de la administración del MI, se considera inverosímil desde el punto de vista temporal.

Verosimilitud biológica: concepto utilizado para describir un acontecimiento adverso que podría suceder a consecuencia del mecanismo de acción conocido del MI.

Tratamientos concomitantes: revisión de todos los medicamentos utilizados por el sujeto, en el presente y con anterioridad, que puedan haber contribuido a la aparición del acontecimiento adverso.

Antecedentes médicos: revisión de los antecedentes médicos del sujeto en busca de factores de riesgo basales que puedan haber contribuido a la aparición del acontecimiento adverso.

Retirada: la resolución del acontecimiento adverso al interrumpir la administración del MI respalda la asociación del acontecimiento adverso con el MI.

Reexposición: aunque en ocasiones no resulta ético ni práctico en el caso de acontecimientos adversos clínicamente significativos, la reaparición del acontecimiento adverso al reintroducir el MI respalda la asociación entre el acontecimiento adverso y el MI.

Supuesto clínico: *el acontecimiento adverso de erupción ampollosa apareció 2 días después del inicio del fármaco del estudio. No existía ningún antecedente de alergias ni problemas dermatológicos. El sujeto llevaba 5 años tomando medicamentos concomitantes para la diabetes y la hipertensión. No había empezado a tomar ningún otro medicamento nuevo recientemente. El sujeto fue hospitalizado, se interrumpió la administración del fármaco del estudio y la erupción ampollosa se trató con corticosteroides por vía intravenosa. La erupción se resolvió en X días. Tras ser dado de alta y hablarlo con el IP, el sujeto reanudó la toma del fármaco del estudio. Dos días después, la erupción ampollosa volvió a aparecer (reexposición positiva). El IP notifica el acontecimiento al promotor, junto con su valoración de que existe una posibilidad razonable de que este acontecimiento esté relacionado con el fármaco del estudio.*

El promotor evalúa todos los datos notificados para el acontecimiento adverso de erupción ampollosa y llega a la misma conclusión de que existe una posibilidad razonable de que este acontecimiento adverso esté relacionado con el fármaco del estudio.



FIG. 3.7 Datos para evaluar la causalidad. *MI*, medicamento en investigación. Elaborado por Radhika M. Rao para uso exclusivo por parte de Elsevier.

Previsibilidad: una vez identificado el ICSR como grave o no grave, y tras evaluar si el acontecimiento está o no causalmente asociado con el MI, el siguiente paso es evaluar si el acontecimiento es o no previsible con el MI. Según el documento CIOMS V, la previsibilidad se refiere a si anteriormente se había observado un acontecimiento adverso semejante y se había considerado asociado (posibilidad razonable) con ese MI¹⁸ (cuadro 3.15).

Cuadro 3.15 Etapas de la evaluación de un ICSR

- Validez del ICSR.
- Criterios de gravedad.
- Causalidad.
- Previsibilidad.
- Obligatoriedad de presentar el ICSR.

Supuesto clínico: el acontecimiento de «erupción cutánea» aparece como «previsible» en el manual del investigador pero, dado que el acontecimiento adverso de «erupción ampollosa» es más específico que el de «erupción cutánea» y también más grave, ya que precisó hospitalización, este acontecimiento adverso de «erupción ampollosa» se considera inesperado.

Por lo tanto, en función de la evaluación de su causalidad y previsibilidad, un acontecimiento adverso grave puede clasificarse según se indica en la [figura 3.8](#).



FIG. 3.8 Clasificación de los acontecimientos adversos. (Elaborado por Radhika M. Rao para uso exclusivo por parte de Elsevier.)

Notificación expeditiva: los requisitos de notificación de los acontecimientos adversos dependen de la normativa vigente. La guía de la FDA para los PIE establece los siguientes requisitos de notificación de seguridad:

- *En virtud del 21.º Código de Regulaciones Federales (CFR) 312.32(c), el promotor está obligado a notificar a la FDA y a todos los investigadores que participen en un informe de seguridad de un PIE (es decir, notificación expeditiva en el plazo de 7 o 15 días) los posibles riesgos graves observados a partir de los ensayos clínicos o cualquier otra fuente tan pronto como sea posible, y en ningún caso el plazo superará los 15 días naturales desde que el promotor reciba la información de seguridad y determine que dicha información cumple los requisitos de notificación.*
- *Las supuestas reacciones adversas mortales o potencialmente mortales constituyen una información de seguridad especialmente importante y, como tal, debe notificarse más rápidamente a la FDA (CFR 21 312.32[c][2]). El plazo para notificar a la FDA cualquier sospecha de reacción adversa mortal o potencialmente mortal es de un máximo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento de la información²⁰.*

Comunicación de información sobre seguridad (cuadro 3.16)

Además de presentar los ICSR en los plazos reglamentarios, existe una revisión periódica global de los acontecimientos adversos observados en los

ensayos clínicos, especialmente de los graves, asociados al MI e inesperados. Esta revisión global de los acontecimientos adversos graves de los ensayos clínicos se presenta resumida al IP mediante el manual del investigador, a los organismos reguladores mediante el informe de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico (DSUR) y a la IRB o CE.

Cuadro 3.16 Comunicación de información sobre seguridad

- Las evaluaciones de los datos de seguridad agrupados se comunican al organismo regulador a intervalos periódicos a través de:
 - Manual del investigador.
 - Informe de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico.
 - Consentimiento informado.
- La información sobre seguridad se comunica al IP/CE/IRB a través de:
 - Manual del investigador.
 - Consentimiento informado.
 - Comunicaciones específicas.

La IRB es un grupo formalmente nombrado para revisar y supervisar la investigación biomédica con seres humanos para determinados centros de estudios clínicos. La IRB revisa los protocolos, los consentimientos informados y los informes de acontecimientos adversos de los estudios de investigación²¹. El CE es el equivalente de la IRB en Europa. Los miembros de la IRB/CE cuentan con la formación y la experiencia necesarias para revisar y evaluar los aspectos científicos, médicos y éticos del estudio propuesto²². En la [figura 3.9](#) se muestran las distintas formas de comunicar la información sobre seguridad.

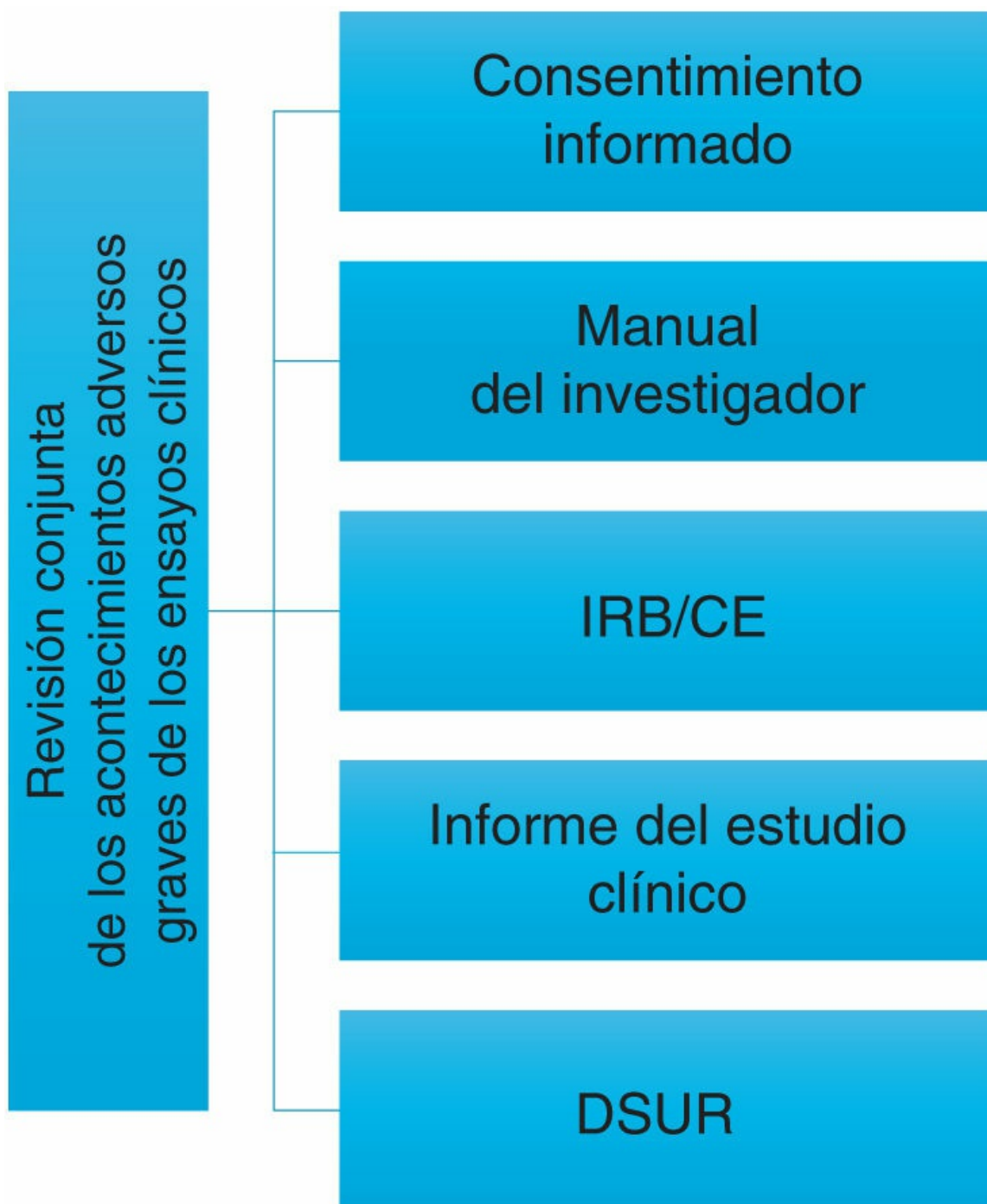


FIG. 3.9 Comunicación de la información sobre seguridad. *CE*, comité de ética; *DSUR*, informe de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico; *IRB*, junta de revisión institucional. Elaborado por Radhika M. Rao para uso exclusivo por parte de Elsevier.

Consentimiento informado

Según el CFR 21 de la FDA de EE. UU., el consentimiento informado es el proceso de proporcionar al futuro sujeto o a su representante legal toda la información relativa al estudio y el fármaco de estudio en términos comprensibles para la mayor parte de la población estadounidense con un nivel básico de conocimientos sobre salud²¹. El redactado no debe contener

coacciones, influencias indebidas ni exenciones de responsabilidad.

Todos los materiales que formen parte del consentimiento informado, incluso los de la fase de selección, deben estar aprobados por la IRB.

El consentimiento informado debe describir claramente los elementos siguientes:

- Descripción de la investigación clínica.
- Riesgos y molestias.
- Beneficios.
- Procedimientos o tratamientos alternativos.
- Confidencialidad.
- Indemnización y tratamiento médico en caso de daños a consecuencia de los actos médicos.
- Participación voluntaria.

En el apartado dedicado a los riesgos y molestias del documento de consentimiento informado, el promotor debe explicar claramente los posibles riesgos derivados del PEI y de cualquier otro medicamento, usado para comparación, en el estudio. Estos riesgos deben basarse en la información que aparece en el manual de investigador, el protocolo y la ficha técnica de los productos.

Manual del investigador

El manual del investigador es un documento elaborado por el promotor en el que se resume toda la información conocida sobre el MI²¹. Este documento sirve de referencia a los IP, la IRB, el promotor y los organismos reguladores. El manual de investigador incluye la información sobre los aspectos siguientes²²:

- Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas, así como formas farmacéuticas o de dosificación.
- Estudios preclínicos.
- Farmacología preclínica.
- Farmacocinética y metabolismo del medicamento en animales.
- Toxicología.
- Efectos en seres humanos:
 - Farmacocinética y metabolismo del medicamento en seres humanos.
 - Seguridad y eficacia.
 - Experiencia tras la comercialización.
 - Orientaciones para el investigador.

A medida que aumentan los resultados del ensayo clínico debido al aumento de la inclusión de sujetos en los estudios clínicos, el promotor debe

revisar periódicamente los datos de forma global y transmitir la información sobre seguridad a través del manual del investigador. El promotor debe actualizar el manual del investigador todos los años (o con más frecuencia en caso de que se disponga de información de seguridad nueva) y facilitar el manual del investigador actualizado al IP.

Informe de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico

El DSUR es una revisión anual conjunta de los acontecimientos adversos de todos los ensayos clínicos realizados por el promotor con un MI determinado²³.

Cada MI cuenta con una fecha de autorización para realizar un ensayo clínico en cualquier país, que recibe el nombre de «fecha internacional de inicio del desarrollo clínico» (DIBD; *development international birth date*). Se establece un año a partir de la DIBD como primera fecha tope para la inclusión de datos (el periodo de corte para todos los acontecimientos adversos del ensayo clínico). El DSUR debe presentarse en un plazo máximo de 60 días naturales a partir de la fecha tope de inclusión de datos en el DSUR (que se presenta anualmente).

El DSUR incluye una revisión sistemática de los datos de seguridad, tanto acumulados como en distintos intervalos, obtenidos de los ensayos clínicos en ese periodo de un año, como:

- Muertes.
- Abandonos.
- Acontecimientos adversos graves, inesperados y asociados con el MI.
- Hallazgos del estudio de toxicología preclínica.
- Revisión bibliográfica.
- Información sobre seguridad de medicamentos de la misma clase.
- Datos de estudios observacionales.
- Ensayos clínicos completados y en curso.
- Evaluación global de la seguridad.
- Análisis intermedio.
- Conclusión.
- Resumen de riesgos importantes.

Durante la realización de los ensayos clínicos, es obligatorio presentar un DSUR cada año.

Conclusión

Para la planificación de seguridad, es necesario evaluar la información disponible sobre la seguridad de los medicamentos, así como los datos preclínicos y clínicos y la información relativa a productos relacionados. La relación beneficio-riesgo del MI se evalúa de forma continua a través de la vigilancia de seguridad y la evaluación de datos procedentes de todas las fuentes disponibles. Se efectúan análisis cuantitativos y cualitativos con los datos de ensayos clínicos individuales y datos acumulados sobre el mismo producto utilizando métodos estadísticos y el criterio clínico. Estos análisis pretenden distinguir las reacciones adversas de los acontecimientos adversos y determinar los riesgos importantes asociados al producto. Es obligatorio notificar y comunicar la información sobre seguridad a las autoridades sanitarias, la IRB/CE, los investigadores de los ensayos clínicos y los sujetos. Es fundamental utilizar una estrategia sistemática para monitorizar la seguridad del producto a lo largo de todo el desarrollo clínico para caracterizar el perfil de seguridad en evolución del MI.

Bibliografía

1. *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance Report of CIOMS Working Group VIII*. Geneva. 2010.
2. *EMA/838713/2011 Rev 2* Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V – Risk Management Systems (Rev 2)*. March 28, 2017.
3. *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Group VI, Management of Safety Information from Clinical Trials*. Geneva. 2005.
4. *Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making Draft PDUFA V Implementation Plan*. February 2013.
5. Crowe BJ, Xiab HA, Berlin JA, et al. Recommendations for safety planning, data collection, evaluation and reporting during drug, biologic and vaccine development: a report of the safety planning, evaluation, and reporting team. *Clin Trials*. 2009;6:430–440.
6. U.S. FDA Guidance for Industry. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. In: *Proceedings of the International Conference on Harmonisation; ICH Topic*. 2005.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>
7. Darpo B, et al. CSRC White paper: can the thorough QT/QTc study be replaced by ‘early QT assessment’ in routine clinical pharmacology studies? Scientific update and a research proposal for a path forward. *Am Heart J*. 2014;168:262–272: [PubMed].
8. U.S. FDA Guidance for Industry. *Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation; Drug Safety*; July 2009.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/./Guidances/UCM174>
9. Tovey MG, Lallemand C. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(3):113–128.
10. Seltzer JH, et al. Centralized adjudication of cardiovascular end points in cardiovascular and non cardiovascular pharmacologic trials: a report from the Cardiac Safety Research Consortium. *Am Heart J*. 2015;169(2):197–204.
11. *U.S. FDA Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance*

- for Industry. December 2015.
12. Hsu PH, Stoll RW. Causality assessment of adverse events in clinical trials: I. How good is the investigator drug causality assessment? *Drug Inf J*. 1993;27:377–385.
 13. Hsu PH, Stoll RW. Causality assessment of adverse events in clinical trials: II. An algorithm for drug causality assessment. *Drug Inf J*. 1993;27:387–394.
 14. *Clinical Studies Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products*. January 2006.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>
 15. Crowe BJ, Wang W, Nilsson ME. *Advances in Collating and Using Trial Data*. Future Science Ltd; 2014.
 16. Yao B, Zhu L, Jiang Q, Xia HA. Safety monitoring in clinical trials. *Pharmaceutics*. 2013;5:94–106:
<http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics5010094>.
 17. U.S. Code of Federal Regulations 21CFR312.33: Investigational New Drug Application Annual Reports; Revised as of April 1, 2004. <http://www.accessdata.fda.gov/>.
 18. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V.
https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf.
 19. ICH E2A CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2A.;1;
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Product
 20. U.S. FDA Guidance for Industry and Investigators. *Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies; Drug Safety*; December 2012.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM2273>
 21. U.S. FDA Informed Consent Information Sheet Guidance for IRBs. *Clinical Investigators, and Sponsors; Draft Guidance*; July 2014.
<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guid>
 22. U.S. FDA E6(R2) Good Clinical Practice; ICH Harmonised Guideline. ; June 2015.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM4645>
 23. EMA ICH Topic E2F Development Safety Update Report; Note for Guidance on Development Safety Update Report.;1; 2008.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci

CAPÍTULO 4

Evaluación de la causalidad y ejemplos de reacciones adversas a medicamentos (lesión hepática inducida por fármacos, reacciones renales, reacciones cutáneas y eventos adversos cardiovasculares mayores)

Charles Schubert, MD MPH

Monali Desai, MD, MPH

Meenal Patwardhan, MD, MHSA

Fabio Lievano, MD

Syed S. Islam, MBBS, MPH, MSPH, Dr.PH

Deepa H. Chand, MD, MHSA

Hans Peter Bacher, MD, PhD

Suzanne Pauline Green, MD, MBChB, FFPM

Arsalan Shabbir, MD, PhD

Jawed Fareed, PhD, DSc, FAHA

Verghese Mathew, MD, FACC, FSCAI

Introducción

En medicina, los beneficios de un medicamento o vacuna son evidentes en muchas ocasiones. Algunos ejemplos son la reducción de la incidencia de enfermedades contagiosas gracias a las vacunaciones, el aumento de la esperanza de vida con los tratamientos antineoplásicos y la pronta recuperación después de una intervención quirúrgica sin complicaciones infecciosas gracias a un uso racional de los antibióticos. Sin embargo, para entender los efectos secundarios de un fármaco o vacuna se plantean muchas dificultades. Los efectos secundarios y su gravedad pueden variar de una persona a otra, y algunos solo aparecen después de haber estado tomando el medicamento durante mucho tiempo o incluso mucho después de haber dejado de tomarlo (aparición tardía). Puede ser difícil discernir si un efecto secundario está realmente causado por un medicamento o si su interpretación se complica por las enfermedades y/o tratamientos concomitantes del paciente. A menudo, los profesionales sanitarios dependen de las publicaciones y las fichas técnicas de los medicamentos para: 1) elegir el medicamento adecuado para el paciente adecuado, 2) orientar a sus pacientes acerca de los efectos secundarios del medicamento, 3) prevenir y vigilar los efectos secundarios y 4) saber cómo tratar los efectos secundarios cuando aparecen. A pesar de que los ensayos clínicos son una de las fuentes más importantes para recoger información de seguridad y caracterizar los riesgos de un medicamento, esta información de seguridad puede obtenerse a partir de muchas otras fuentes. Algunas de ellas son los efectos secundarios observados con otros fármacos de la misma clase o de una clase parecida de medicamentos, la notificación directa de efectos secundarios por parte de los pacientes o de los profesionales sanitarios (notificaciones espontáneas) y las publicaciones. Las empresas farmacéuticas y los organismos reguladores reúnen información a partir de estas fuentes, analizan los datos y comunican la información pertinente a los profesionales sanitarios y a los pacientes con la intención de concienciarles acerca de los efectos adversos y de proporcionarles información dirigida a reducir o controlar los efectos secundarios cuando se presentan.

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) ([cuadro 4.1](#)) es un acontecimiento adverso (efecto secundario) cuya causa puede atribuirse directamente a un fármaco y a sus propiedades fisiológicas. Por definición, una RAM es una respuesta perjudicial e involuntaria a un medicamento que se produce con las dosis habitualmente utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica¹.

Cuadro 4.1 Determinación de las reacciones adversas a medicamentos

- Una reacción adversa a medicamentos (RAM) es una respuesta perjudicial e imprevista a un fármaco que sucede con las dosis normalmente utilizadas en seres humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de las enfermedades.
- Para determinar una RAM, es necesario utilizar todas las evidencias procedentes de diversas fuentes e incorporar el criterio médico apropiado.
- Se pueden usar varios métodos/estrategias sistemáticos (p. ej., criterios del grupo de trabajo del CIOMS) para orientar la evaluación de una reacción alérgica y su posible relación con un medicamento.

Por lo general, la determinación de una RAM es un arte que emplea toda la evidencia disponible a partir de diversas fuentes para establecer una evaluación en función de la fortaleza de dicha evidencia, e incorpora el criterio médico y el sentido común en la medida justa. Existe una serie de métodos sistemáticos para identificar las RAM, como los siguientes:

1. Criterios del grupo de trabajo del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)².
2. Criterios de Bradford-Hill³.
3. Algoritmo de Naranjo⁴: esta escala suele utilizarse para notificar presuntas RAM mediante la publicación de casos clínicos. El algoritmo contiene diez elementos con tres respuestas posibles («sí», «no» o «no se sabe/no realizado») y se asignan puntos a cada respuesta. Los elementos se basan en criterios como la relación temporal, evidencias objetivas (p. ej., concentración del medicamento), otras causas posibles y observaciones con la retirada/reexposición. Finalmente, se puede concluir si un acontecimiento adverso es «definitivo», «posible», «probable» o «dudoso» en función de la puntuación acumulada. La simplicidad de la puntuación la convierte en una herramienta útil ante una sospecha de un acontecimiento adverso a un medicamento conocido o desconocido en la práctica clínica.
4. Sistema de puntuación para evaluar la causalidad de acontecimientos adversos del Centro de Vigilancia de Uppsala, colaborador con la OMS⁵: esta escala puntúa los acontecimientos adversos como «seguros», «probables», «posibles» o «improbables» en función de criterios como determinados parámetros analíticos y la verosimilitud biológica. Es necesario que se cumplan todos los criterios para un término de causalidad concreto, lo que puede dar lugar a una mayor ambigüedad a la hora de asignar una probabilidad.

Los dos primeros métodos se presentan con más detalle a continuación.

Criterios del grupo de trabajo del CIOMS

Los criterios del grupo de trabajo del CIOMS pueden ser de gran ayuda para evaluar si un acontecimiento cumple la definición de RAM. Es necesario considerar varios aspectos para determinar la existencia de una RAM.

Aunque los datos más fiables son los que obtenemos a partir de ensayos bien diseñados y controlados con placebo, la notificación de un único caso bien documentado puede ser suficiente para determinar una RAM.

Independientemente de la fuente, una prueba de retirada positiva (es decir, el acontecimiento se resuelve al interrumpir el tratamiento) y una prueba de reexposición positiva (es decir, el acontecimiento reaparece al reanudar el tratamiento) bien documentadas constituyen un indicio sólido de la existencia de correlación entre el fármaco y el efecto. La observación de una relación dosis-respuesta positiva (es decir, los efectos secundarios son más frecuentes o intensos al aumentar la dosis) en los ensayos clínicos también es claramente indicativa de la existencia de una RAM. Además, la aparición de un efecto secundario muy cercano en el tiempo a la administración de un medicamento, sobre todo si se produce en minutos, horas o días (asociación temporal), podría ser indicativa de una posible relación entre el fármaco y el efecto. Existen otros factores que pueden contribuir al conocimiento general de un posible efecto secundario y su relación con un medicamento. La observación de una coherencia en los patrones de aparición de los síntomas, frecuencias y tiempo transcurrido hasta la aparición en una población que recibe el fármaco proporciona evidencias de apoyo. El conocimiento previo de los acontecimientos adversos con fármacos de la misma clase (efectos de clase), la verosimilitud biológica y la observación de efectos semejantes en modelos con animales pueden contribuir al peso de una evidencia que apunta a la existencia de una correlación entre el fármaco y el efecto.

Criterios de Bradford-Hill

Durante más de 50 años, se han utilizado los nueve «aspectos de la asociación» propuestos por sir Austin Bradford Hill para evaluar las hipotéticas relaciones entre las exposiciones profesionales/ambientales y las enfermedades resultantes^{6,7}. A pesar de que la ciencia de la seguridad es dinámica y se dispone de numerosas herramientas estadísticas, los nueve «aspectos» (fortaleza de la asociación, constancia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, verosimilitud, coherencia, experimentación y analogía) siguen constituyendo una base sólida para evaluar una posible relación entre un fármaco y un acontecimiento⁷. El uso óptimo de estos criterios es como un esquema que debe analizarse detenidamente, en lugar de hacerlo como una lista de comprobación inflexible. La [figura 4.1](#) ilustra este esquema³, que se describe más adelante con más detalle.

1. Fortaleza (magnitud del efecto): una asociación pequeña no implica la ausencia de causalidad; no obstante, cuanto mayor sea la asociación, más probable será que el efecto esté causado por el medicamento.
2. Constancia (reproducibilidad): la observación de unos hallazgos constantes en personas diferentes, en lugares diferentes y con muestras diferentes (p. ej., ensayos clínicos con el mismo medicamento o clase de medicamento) refuerza la probabilidad del efecto.
3. Especificidad: la causalidad es probable si existe una población muy específica en un lugar específico y la enfermedad no tiene ninguna otra explicación probable. Cuanto más específica sea una asociación entre un medicamento y un efecto secundario, mayor es la probabilidad de que exista una relación causal.
4. Temporalidad: el efecto secundario debe aparecer después de haber administrado el medicamento.
5. Gradiente biológico: por lo general, cuanto mayor sea la exposición al medicamento (mayor dosis), mayor será la frecuencia o la intensidad de los efectos secundarios. Sin embargo, en algunos casos, como en una reacción anafiláctica, la simple presencia del medicamento (incluso en dosis muy bajas) puede desencadenar el efecto secundario.
6. Verosimilitud: el efecto secundario puede explicarse a través de los conocimientos actuales del mecanismo de acción del medicamento.
7. Coherencia: existe una coherencia entre la información epidemiológica sobre el medicamento y/o los datos analíticos que se observan tras administrar el medicamento y el efecto secundario.
8. Experimentación: se pueden diseñar estudios de seguridad para

experimental con la administración del medicamento y observar la aparición de efectos secundarios.

9. Analogía: se puede evaluar el efecto de factores similares.

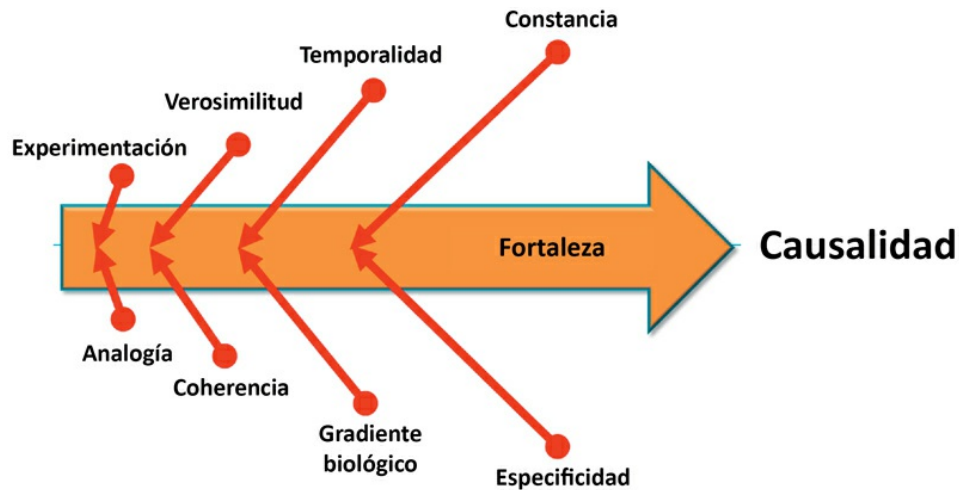


FIG. 4.1 Criterios de Bradford-Hill como marco de referencia.

Si se utilizan en conjunto, estos aspectos fundamentales de la asociación pueden ayudar a comprender e identificar una RAM.

El resto de este capítulo está dedicado al análisis de determinados órganos y sistemas y de los aspectos fundamentales que intervienen en la identificación de RAM en esas localizaciones.

Hígado: evaluación de la causalidad en las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en adultos

En este apartado se presenta una estrategia estructurada para evaluar la causalidad ante una sospecha de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF). Las generalidades, la etiología y el tratamiento de la LHIF están fuera del propósito de este apartado y pueden consultarse en distintas publicaciones y documentos normativos orientativos⁸.

La LHIF es una RAM infrecuente que puede producir ictericia, insuficiencia hepática y, en casos extremos, la muerte. La LHIF puede ser asintomática ([cuadro 4.2](#)), pero suele manifestarse como un síndrome semejante a una hepatitis vírica (astenia, malestar general, náuseas, vómitos y dolor en hipocondrio derecho), sin síntomas que apunten específicamente a un trastorno inducido por fármacos, a menos que la presencia de un exantema u otras manifestaciones cutáneas refuercen la sospecha de una toxicidad medicamentosa⁹. El espectro clínico de la LHIF puede simular prácticamente cualquier otro trastorno hepático¹⁰. La LHIF se diagnostica por exclusión, por lo que, para identificarla a tiempo, son esenciales una anamnesis minuciosa y un estudio exhaustivo en busca de causas alternativas. Los principales obstáculos que se plantean en el diagnóstico de la LHIF son la gran variedad de las manifestaciones clínicas, el periodo de latencia, los perfiles analíticos y los hallazgos histológicos, así como la ausencia de pruebas clínicas sensibles y específicas que permitan diagnosticar, predecir y controlar la lesión hepática inducida por fármacos¹¹. Es frecuente la polimedicación y el uso de suplementos de herbolario y dietéticos, lo que aumenta la complejidad a la hora de determinar la relación causal con un fármaco particular ante una sospecha de LHIF.

Cuadro 4.2 Lesión hepática inducida por fármacos (LHIF)

La lesión hepática inducida por fármacos puede ser asintomática, pero a menudo se manifiesta como un síndrome semejante a una hepatitis y puede provocar ictericia, insuficiencia hepática y, rara vez, la muerte.

La LHIF se clasifica en intrínseca o idiosincrásica. La LHIF intrínseca está producida por fármacos que previsiblemente pueden causar una lesión hepática si se administran en dosis suficientemente altas (p. ej., paracetamol). La LHIF idiosincrásica (LHIFi) es menos frecuente, afecta solo a personas susceptibles, presenta una relación menos constante con la dosis y su presentación es más variable¹¹.

Según el registro estadounidense del grupo de estudio de la LHIF (DILIN, *Drug-Induced Liver Injury Network*), los antibióticos son responsables del 45,4% de todos los casos de LHIFi, seguidos de los productos de herbolario y los suplementos alimentarios (16,1%), los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (9,8%), los hipolipemiantes (3,7%) y otros (25,7%)¹². Cabe destacar ([cuadro 4.3](#)) que los pacientes oncológicos tienen más probabilidades de presentar numerosas enfermedades y tratamientos concomitantes en comparación con otras poblaciones, por lo que su riesgo de padecer hepatotoxicidad es más elevado¹³. Este grupo de pacientes cada vez recibe más tratamientos con fármacos novedosos dirigidos contra dianas, muchos de los cuales se han asociado a lesiones hepáticas. Una tercera parte de los pacientes tratados con inhibidores de proteína-cinasas experimenta hepatotoxicidad, habiéndose descrito desenlaces mortales con el pazopanib, el sunitinib y el regorafenib¹². Alrededor del 10% de los pacientes tratados con inmunoterapia, sobre todo ipilimumab, experimentan una lesión hepática con unas tasas elevadas de recurrencia tras la reexposición; se ha descrito hepatotoxicidad en el 18,5% de los pacientes tratados con gefitinib, un inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) que actúa como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y se han notificado casos con todos los ITC EGFR¹⁴.

Cuadro 4.3 Causas y criterios analíticos de LHIF

Las causas más frecuentes de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) son los antibióticos, los productos dietéticos y de herbolario, los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central y los hipolipemiantes.

Los criterios analíticos para el diagnóstico de LHIF son:

1. Alanina aminotransferasa (ALT) mayor o igual a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o
2. FA mayor o igual a 2 veces el LSN, o
3. ALT mayor o igual a 3 veces el LSN con una BT superior a 2 veces el LSN.

Al evaluar la LHIF, es fundamental caracterizar la lesión hepática en función de la latencia, el patrón de lesión (p. ej., valor R), el riesgo de mortalidad (ley de Hy) y el desenlace (resolución o cronificación)¹². Los criterios de consenso de la LHIF publicados por Aithal y cols.¹⁰ son:

1. Valor de alanina-aminotransferasa (ALT) menor o igual a cinco veces el límite superior de la normalidad (LSN), o
2. Valor de fosfatasa alcalina (FA) menor o igual a dos veces el LSN, o
3. Valor de la ALT menor o igual a tres veces el LSN con aumento

simultáneo de la bilirrubina total (BT) por encima de dos veces el LSN.

Hay que tener en cuenta la posible elevación simultánea de los valores de γ -glutamilttransferasa y/o la presencia de trastornos óseos que puedan provocar un aumento de los valores de FA. La ley de Hy establece que, si la lesión hepatocelular produce ictericia en un paciente durante un ensayo de fase 3, por cada diez pacientes con ictericia, uno experimentará una insuficiencia hepática aguda (IHA)¹². En general, una lesión hepatocelular pura suficiente como para provocar hiperbilirrubinemia es un indicador de mal pronóstico respecto a la capacidad de un fármaco para producir una lesión hepática grave. La ley de Hy se cumple si se confirman los tres criterios siguientes:

1. Concentración plasmática de ALT o de aspartato-aminotransferasa (AST) superior al triple del LSN.
2. BT plasmática por encima del doble del LSN sin hallazgos iniciales de colestasis (elevación de la concentración plasmática de FA).
3. Ausencia de otros motivos que puedan explicar la combinación de aminotransferasas y bilirrubina elevadas, como hepatitis A, B o C u otros trastornos hepáticos preexistentes o agudos.

En el contexto de los ensayos clínicos, el corolario de Temple hace referencia a un desequilibrio en la frecuencia de unos valores de ALT por encima de tres veces el LSN entre el grupo de tratamiento activo y el de control. Los casos que cumplen las premisas del corolario de Temple suelen evaluarse minuciosamente para determinar si el fármaco puede producir lesiones hepáticas¹².

En caso de que la concentración plasmática de ALT esté elevada antes del tratamiento, la existencia de un cambio respecto a los valores basales ofrece una medida más cuantitativa e individualizada de la elevación de la ALT que el uso del LSN de la ALT para detectar una lesión hepática y definir las normas de finalización (cuadro 4.4). Se ha demostrado que el LSN varía entre distintos laboratorios, dependiendo de la metodología y de la población de referencia elegida para definir los límites¹⁴.

Cuadro 4.4 Diagnóstico de la LHIF

La lesión hepática inducida por fármacos es un diagnóstico de exclusión basado principalmente en una anamnesis detallada y una evaluación objetiva de los análisis de sangre, el estudio de imagen hepatobiliar y la biopsia hepática.

En los pacientes con hepatopatía, la variación de los niveles de alanina-aminotransferasa (ALT) respecto al valor basal es un indicador más fiable de lesión hepática que el uso del límite superior de la normalidad de la ALT.

La LHIF puede adoptar tres patrones de lesión hepática: hepatocelular, colestásica y mixta. El tipo de lesión se determina en función del valor R, que se calcula como $(ALT/LSN) \div (FA/LSN)$. En la lesión hepatocelular, el valor de R es superior a 5; en la lesión colestásica es inferior a 2, y en el patrón mixto se encuentra entre 2 y 5¹³. El patrón de lesión ayuda a definir los posibles diagnósticos diferenciales que deben descartarse durante el estudio de un presunto caso de LHIF¹².

La LHIF sigue siendo un diagnóstico de exclusión que se basa principalmente en una anamnesis detallada y en el uso razonable de los análisis de sangre, el estudio de imagen hepatobiliar y la biopsia hepática. Los pasos indicados a continuación esbozan la estrategia que utilizar en la evaluación de un posible caso de LHIF.

Paso 1: anamnesis y exploración física

Conviene insistir en la importancia de una anamnesis minuciosa ante una presunta LHIF. Es esencial recabar con exactitud la exposición a medicamentos y la aparición y evolución de las alteraciones en los parámetros bioquímicos hepáticos. Los suplementos de herbolario y alimentarios, sobre todo los que se emplean en el culturismo y para perder peso, son una causa cada vez más frecuente de LHIF. Por lo general, los casos de LHIF tienden a aparecer en los 6 primeros meses después de empezar a tomar un medicamento nuevo, aunque algunos compuestos pueden producir LHIF después de un periodo de latencia más prolongado (p. ej., nitrofurantoína, minociclina y estatinas). Los elementos de datos mínimos que es necesario recabar en el proceso diagnóstico de una presunta LHIF se resumen en la [tabla 4.1](#).¹⁵

Tabla 4.1

Elementos mínimos de la evaluación diagnóstica de una presunta lesión hepática inducida por fármacos

Sexo	Importante para otros posibles diagnósticos (p. ej., cirrosis biliar primaria)
Edad	Importante para otros posibles diagnósticos (p. ej., virus de la hepatitis E)
Raza	Importante para otros posibles diagnósticos (p. ej., sarcoidosis, litiasis biliar asociada a la drepanocitosis, colangitis esclerosante en orientales)
Indicaciones de los medicamentos	
Enfermedades concomitantes	Algunos trastornos importantes son sepsis, insuficiencia cardíaca, episodios de hipotensión, anestesia general reciente, nutrición parenteral y cáncer
Reexposición	Momento de la reexposición, si se lleva a cabo
Antecedentes de otras reacciones a medicamentos	Existen algunas reacciones cruzadas (p. ej., antiepilépticos)
Antecedentes de otros trastornos hepáticos	Hepatitis vírica crónica, esteatosis hepática no alcohólica, hemocromatosis, hepatopatía alcohólica, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, cáncer hepático
Antecedentes de alcoholismo	Antecedentes antiguos y actuales, estimación del consumo en gramos/día; consumo esporádico, compulsivo o habitual (diario o semanal)

Tiempo de «latencia» desde la exposición	Fechas de inicio y finalización o número total de días, semanas o meses de tratamiento
Signos y síntomas	Presencia o ausencia, momento de aparición, tipo (astenia, debilidad, dolor abdominal, náuseas, coluria, ictericia, prurito, fiebre, exantema)
Datos de la exploración física	Fiebre, exantema, hepatomegalia, dolor a la palpación en la zona del hígado, signos de hepatopatía crónica
Medicamentos y SHA	Lista completa de medicamentos o SHA, con especial atención a los que se iniciaron en los 6 últimos meses
Resultados analíticos	Día de la primera alteración en la bioquímica hepática; datos de la bioquímica hepática, recuento de eosinófilos en el momento de la presentación
Hepatitis vírica	IgM anti-VHA, HBsAg, IgM anti-HBc, serología del VHC, ARN del VHC (determinación cuantitativa)
Trastornos autoinmunitarios	Serología para detectar anticuerpos antinucleares y frente al músculo liso, niveles de IgG
Estudios de imagen	Ecografía ± Doppler, TC o RM ± CPRM
Estudios histológicos si se dispone de ellos	Momento de la biopsia respecto al nivel de elevación de enzimas y a su aparición
Datos de la retirada	Bioquímica hepática de seguimiento
Desenlace clínico	Resolución, trasplante o muerte y momento de cada desenlace

CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; *Ig*, inmunoglobulina; *RM*, resonancia magnética; *SHA*, suplementos de herbolario y alimentarios; *TC*, tomografía computarizada; *VHA*, virus de la hepatitis A; *VHC*, virus de la hepatitis C.

Modificada de Agarwal VK y cols.

Paso 2: calcular el valor R

El enfoque diagnóstico de la LHIF se puede personalizar en función del patrón de lesión hepática en el momento de la presentación. Existen tres patrones de lesión hepática en la LHIF: hepatocelular, colestásico y mixto. El tipo de lesión viene determinado por el valor R, que se calcula como $(ALT/LSN) \div (FA/LSN)$. En la lesión hepatocelular, el valor de R es superior a 5; en la lesión colestásica es inferior a 2, y en el patrón mixto se encuentra entre 2 y 5¹³. El patrón de lesión ayuda a determinar los diagnósticos diferenciales y los estudios posteriores; no obstante, el valor R puede modificarse a medida que la LHIF evoluciona.

Paso 3: descartar los diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales de la lesión hepatocelular aguda son la hepatitis vírica aguda, la hepatitis autoinmunitaria, la lesión hepática isquémica, el síndrome de Budd-Chiari agudo y la enfermedad de Wilson. La infección aguda por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus del herpes simple pueden manifestarse con elevaciones en los parámetros de bioquímica hepática y con síntomas clínicos sistémicos como adenopatía, exantema y linfocitosis atípica. La hepatitis autoinmunitaria debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todos los casos de LHIF, para lo cual es necesario determinar los títulos de autoanticuerpos e inmunoglobulina G en suero de forma sistemática. Unos valores bajos (p. ej., títulos inferiores a 1/80 diluciones) no son determinantes para el diagnóstico diferencial, ya que alrededor del 30% de los adultos, sobre todo las mujeres, son positivos para

autoanticuerpos. Aunque se trata de un trastorno raro, es conveniente descartar la enfermedad de Wilson mediante una determinación de la ceruloplasmina en suero, especialmente en pacientes menores de 40 años. En ocasiones, el síndrome de Budd-Chiari puede remedar una LHIF, por lo que es necesario plantearlo como diagnóstico diferencial, sobre todo en presencia de hepatomegalia dolorosa a la palpación y/o ascitis.

Otros hallazgos que pueden observarse en pacientes con presunta LHIF colestásica son de naturaleza pancreatobiliar y pueden ser extrahepáticos o intrahepáticos. Los hallazgos extrahepáticos, como la coledocolitiasis o neoplasias malignas (p. ej., pancreatobiliares o linfoma), pueden identificarse directamente con pruebas de imagen abdominales, como ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética. Los hallazgos intrahepáticos que remedan una LHIF deben descartarse a través de una anamnesis y una exploración física minuciosas (p. ej., septicemia, nutrición parenteral total o insuficiencia cardíaca), análisis serológicos (anticuerpos antimitocondriales en la cirrosis biliar primaria) o pruebas de imagen (trastornos infiltrativos o colangitis esclerosante). La utilidad de la colangiografía retrógrada endoscópica en pacientes con presunta LHIF se limita principalmente a aquellos casos en los que las pruebas de imagen habituales no son capaces de descartar con certeza una impactación de cálculos en las vías biliares o una colangitis esclerosante primaria.

La utilidad de la biopsia hepática en la evaluación de la LHIF es limitada. La biopsia hepática puede ser útil para diferenciar una hepatitis autoinmunitaria de una LHIF, en caso de empeoramiento de la función hepática a pesar de la retirada del fármaco sospechoso y en casos en los que la necesidad clínica de administrar el medicamento sospechoso es elevada y se plantea la reexposición. La biopsia también puede considerarse si los niveles máximos de ALT no se han reducido en más de un 50% a los 60 o 180 días en los casos de lesión hepatocelular o colestásica aguda no resuelta.

El médico debe estar muy atento a la posibilidad de un diagnóstico de LHIF en pacientes con hepatopatía crónica (HC) y descartar otras causas más frecuentes de lesión hepática aguda, como un empeoramiento de la enfermedad hepática subyacente. Las causas más frecuentes de HC en la población general de Estados Unidos son la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), la hepatopatía alcohólica, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)¹⁰. Algunas formas de HC se manifiestan mediante una crisis de ictericia (p. ej., hepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, VHB crónica), lo que puede confundirse con una LHIF. La mayoría de los pacientes con EHNA y VHC no experimentan crisis de ictericia durante la actividad de la enfermedad, aunque los indicadores bioquímicos de función hepática pueden fluctuar entre dos y cinco veces el LSN¹⁰.

Es preferible evitar la reexposición en la LHIF, sobre todo si la lesión hepática inicial se asoció a una elevación considerable de los niveles de aminotransferasa (por encima de cinco veces el LSN, ley de Hy, ictericia). La

única excepción corresponde a aquellas situaciones potencialmente mortales en las que no existe ninguna alternativa adecuada¹⁰.

Paso 4: revisión bibliográfica

Se debe realizar una búsqueda bibliográfica para identificar publicaciones de casos de hepatotoxicidad con el medicamento sospechoso.

También existen varios recursos en línea que contienen información sobre productos potencialmente hepatotóxicos, como LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>).

Paso 5: usar el razonamiento clínico para establecer el diagnóstico definitivo de lesión hepática inducida por fármacos

Se han publicado varios algoritmos diagnósticos basados en sistemas de puntuación clínicos (p. ej., Roussel Uclaf Causality Assessment Method [RUCAM] y escala de María y Victorino) con un funcionamiento razonable en comparación con el «método de referencia» consistente en la opinión consensuada de expertos¹². El RUCAM es utilizado por los organismos reguladores, la industria y los médicos; sin embargo, existen ciertas ambigüedades acerca de cómo puntuar determinados apartados del RUCAM y la fiabilidad del reanálisis (coeficiente de fiabilidad de 0,51, límite superior del intervalo de confianza al 95%, 0,76). Un estudio demostró que la concordancia entre el RUCAM y el sistema de puntuación de la causalidad DILIN, que se basa en la opinión consensuada de expertos, es moderada ($r = 0,42$, $p < 0,05$)¹². A pesar de estas limitaciones, el RUCAM ofrece un contexto para la evaluación diagnóstica de una presunta LHIF. Las hojas de cálculo de los métodos RUCAM y de María y Victorino para determinar la causalidad se pueden descargar de <https://livertox.nih.gov/rucam/html> y <https://livertox.nih.gov.MVcausality.html>.

Paso 6: consultar a expertos si persisten dudas

Si la incertidumbre persiste después de realizar una anamnesis detallada y de evaluar las causas alternativas, el médico debe valorar la solicitud de una consulta a un experto para determinar el diagnóstico de LHIF y atribuir la causalidad a un fármaco sospechoso.

Ejemplo de caso clínico

Hepatitis colestásica por amoxicilina-clavulánico (modificado de un caso encontrado en la base de datos del DILIN)¹⁶.

Un paciente de 75 años con antecedentes de cáncer de próstata y consumo

habitual de alcohol (dos o tres bebidas al día) recibe amoxicilina- clavulánico (500 mg/125 mg) como tratamiento de una sinusitis maxilar crónica. Debido a la persistencia de los síntomas, el tratamiento antibiótico se prolongó durante 31 días. En una visita de seguimiento dos semanas después, refiere ictericia, por lo que ingresa en el hospital para someterse a estudio. Ha presentado coluria, debilidad y pérdida del apetito. Los análisis de sangre revelan unos niveles de BT de 42,7 mg/dl, ALT de 194 U/l, AST de 107 U/l y FA de 257 U/l. Los análisis de hepatitis aguda por virus A, B, C y E son negativos. La ecografía abdominal no muestra signos de obstrucción ni litiasis biliar. Durante el ingreso, el paciente experimenta anemia y trombocitopenia importantes que precisan transfusiones de sangre y plaquetas, y que posteriormente fueron tratadas con corticosteroides y ciclofosfamida. La concentración plasmática de bilirrubina alcanzó un valor máximo de 48,8 mg/dl y se mantuvo elevada durante varios meses, mientras que los niveles de aminotransferasa y FA mostraron una elevación moderada. El tiempo de protrombina mostró una prolongación (índice internacional normalizado 1,4-1,6) transitoria, y el paciente experimentó una confusión leve que se atribuyó a encefalopatía hepática; fue tratado con lactulosa. Durante el ingreso, experimentó una insuficiencia renal que requirió diálisis. Se realizó una biopsia hepática, cuyos resultados fueron compatibles con hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico. Siguió hospitalizado durante 2 meses y tardó otros 2 meses en restablecerse por completo. Al revisarle 4 meses después de la aparición de la ictericia, había recuperado su estado de salud habitual y los resultados de las analíticas eran normales, incluidos los niveles de aminotransferasa, FA, bilirrubina y creatinina plasmática, así como el valor de hemoglobina y el recuento plaquetario.

Hepatotoxicidad por paracetamol

Aunque es inofensivo en dosis bajas, la sobredosis de paracetamol tiene un potencial hepatotóxico directo y puede causar lesión hepatocelular aguda y muerte por IHA. Actualmente, el paracetamol es la principal causa de IHA en Estados Unidos, Europa y Australia. Incluso en dosis terapéuticas, el paracetamol puede provocar elevaciones transitorias de los niveles plasmáticos de aminotransferasa. Una proporción considerable del paracetamol se convierte en conjugados con glucuronato o sulfato no tóxicos que se eliminan en la orina. Una proporción menor del paracetamol se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 para dar lugar a intermediarios que pueden ser tóxicos, especialmente la *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina. En condiciones normales, este intermediario se conjuga rápidamente con glutatión reducido, se detoxifica y se elimina. Si los niveles de glutatión son bajos o si la vía se satura por dosis altas de paracetamol, el intermediario reactivo se acumula y se une a macromoléculas intracelulares, pudiendo producir lesiones celulares, habitualmente por medio de vías apoptóticas.

Hepatotoxicidad aguda grave por paracetamol tras una sobredosis voluntaria

(paciente n.º 2281 del grupo de estudio Acute Liver Failure)¹⁷.

Una mujer de 27 años tomó una sobredosis de paracetamol (30 comprimidos de 325 mg cada uno) como intento de suicidio. Al día siguiente sintió náuseas y vomitó en varias ocasiones, pero esperó un día más antes de acudir a urgencias, aproximadamente 48 horas después de la ingesta. No presenta otros problemas médicos de interés y niega antecedentes de hepatopatía, alcoholismo o factores de riesgo para hepatitis víricas. Al acudir a urgencias, se encuentra orientada aunque somnolienta. Sus constantes vitales consisten en un pulso de 125 latidos/min, una presión arterial (PA) de 100/65 mmHg, una frecuencia respiratoria de 25/min y una temperatura de 37 °C. Presenta ictericia leve, pero no muestra exantema ni signos de HC. La concentración plasmática de bilirrubina total es de 4,4 mg/dl y los niveles de ALT, AST y FA son de 3.570, 7.377 y 109 U/l, respectivamente. La prueba de toxicología en orina es positiva para benzodiacepinas y cocaína. La concentración plasmática de paracetamol es de 31 µg/ml y la prueba de detección de metabolitos conjugados de paracetamol en plasma fue positiva (23,8 nmol/ml). Ingresa en la unidad de cuidados intensivos y se le administra N-acetilcisteína por vía intravenosa. Las pruebas de hepatitis A, B y C son negativas, igual que las de autoanticuerpos. La ecografía abdominal no muestra signos de obstrucción biliar. En los días siguientes, presenta una encefalopatía hepática de grado leve. Se incluye en la lista de espera para trasplante hepático, pero comienza a mejorar espontáneamente, por lo que se deriva al servicio de psiquiatría tras pasar una semana hospitalizada. Cuando finalmente es dada de alta varias semanas después, todas las pruebas de función hepática se han normalizado.

Riñones

Las manifestaciones características de las RAM en los riñones suelen recibir el nombre de lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA inducida por fármacos se ha estimado en un 3,2% a partir de los datos publicados¹⁸. Aunque el riesgo aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años, las enfermedades concurrentes y los medicamentos concomitantes pueden aumentar este riesgo^{19,20}. La LRA suele manifestarse clínicamente mediante una elevación de la concentración de creatinina plasmática; no obstante, resulta útil evaluar los mecanismos exactos de la lesión renal para controlar estos acontecimientos. Por definición, la LRA es reversible; sin embargo, desde el punto de vista anatomopatológico se clasifica en prerrenal, renal o posrenal a fin de comprender mejor su fisiopatología.

Antes de explicar los mecanismos de la lesión, es imprescindible identificar ciertas enfermedades subyacentes que pueden predisponer a la LRA. Algunas de ellas (**cuadro 4.5**) son la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular (CV), la HC y los trastornos autoinmunitarios. Las situaciones patológicas en las que disminuye la perfusión, como la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia hepática, pueden predisponer a un paciente a sufrir una LRA, ya que se encuentra en situación de «bajo flujo». Es importante detectar estas enfermedades lo antes posible para evitar el agravamiento de la lesión con más medicamentos. Además, la polimedicación con fármacos CV (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiarrítmicos y diuréticos), antineoplásicos, antibióticos y contrastes radiológicos pueden contribuir al riesgo de LRA. Cabe destacar que los medicamentos involucrados con más frecuencia son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los diuréticos¹⁸.

Cuadro 4.5 Lesión renal aguda (LRA)

- Los factores que predisponen a la lesión renal aguda (LRA) deben evaluarse en previsión de una posible lesión.
- La LRA puede deberse a agresiones prerrenales, renales o posrenales.
- Las causas más frecuentes de LRA son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los diuréticos.

La lesión prerrenal conlleva una menor perfusión de los riñones. Esto puede deberse a medicamentos cuyo mecanismo de acción incluye la

vasodilatación sistémica, como los antagonistas del calcio o la hidralazina. Con muchos fármacos se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración para prevenir la lesión renal. El restablecimiento de una presión de perfusión suficiente suele revertir la disfunción renal. Sin embargo, con el uso prolongado, el daño puede derivar en una fibrosis irreversible. La lesión prerrenal casi siempre se manifiesta mediante proteinuria, elevación de los niveles de creatinina y oliguria.

Algunos fármacos pueden lesionar directamente algunos componentes del riñón, como los glomérulos, los túbulos o el intersticio. Algunos ejemplos de toxicidad renal son la nefritis tubulointersticial (inducida a menudo por antibióticos o AINE), la lesión vascular por microangiopatía trombótica (por fármacos como tacrólimus, muromonab-CD3 o clopidogrel) y las tubulopatías por antineoplásicos (como ciclofosfamida, ifosfamida y cisplatino). El lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos se debe a la nefrotoxicidad por un mecanismo inmunitario y puede asociarse a fármacos como hidralazina, isoniazida y procainamida. La presentación clínica puede variar desde el aumento de la concentración plasmática de creatinina hasta proteinuria, azoemia, etc.

La lesión posrenal se produce en el contexto de una obstrucción tubular. El tipo farmacológico más frecuente es la lesión inducida por cristales, provocada por la precipitación de fármacos como aciclovir, metotrexato o sulfamidas. Otra posibilidad, como sucede con fármacos como el topiramato, es la inducción de cálculos renales que producen una obstrucción urinaria. Los pacientes afectados a menudo presentan hematuria microscópica y/o macroscópica, disuria o dolor intenso en fosa renal.

En la [figura 4.2](#) se ilustra un algoritmo ([cuadro 4.6](#)) para evaluar la lesión renal inducida por fármacos. La evaluación clínica comienza con la obtención de una anamnesis exhaustiva y la realización de una exploración física minuciosa. El médico debe tomar nota de las alteraciones que observe en las constantes vitales pertinentes, como la PA. La disfunción renal puede asociarse a hipertensión e hipotensión. Del mismo modo, es fundamental recabar información relativa a los medicamentos concomitantes y a las posibles interacciones farmacológicas. La nefrotoxicidad puede cursar sin signos destacables en la exploración física y los síntomas que manifiesta el paciente a menudo son inespecíficos, como cansancio, malestar general, náuseas, etc.

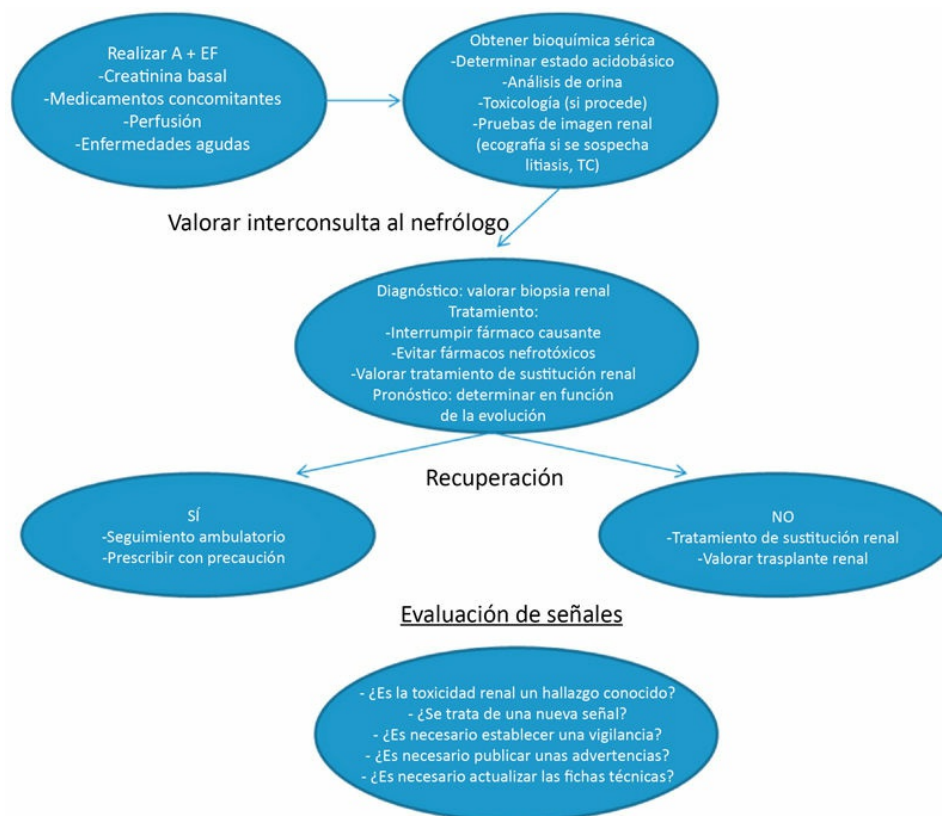


FIG. 4.2 Evaluación de la lesión renal inducida por fármacos. A + EF, anamnesis y exploración física; TC, tomografía computarizada.

Cuadro 4.6 Evaluación de la LRA

El proceso de evaluación de una lesión renal aguda debe incluir una anamnesis y una exploración física exhaustivas, estudios analíticos y una valoración crítica de toda la información disponible.

El estudio analítico debe incluir un perfil metabólico exhaustivo que incluya la determinación de los electrolitos, el equilibrio acidobásico y la función renal. La presencia de acidosis metabólica debe alertar al médico acerca de posibles trastornos como hipovolemia, cetoacidosis diabética, acidosis láctica, etc. El análisis de orina contribuye a evaluar mejor el estado hídrico (densidad de la orina), el control de la diabetes (glucosuria) y la función de los túbulos proximales (aminoaciduria, glucosuria). Además, la presencia de determinados tipos de cilindros (cilindros leucocitarios, cilindros hemáticos, cilindros de color marrón turbio) pueden ser indicativos de trastornos anatomopatológicos específicos.

Al igual que con cualquier medicamento, las principales asociaciones que deben tenerse en cuenta son el intervalo de tiempo entre la exposición y la aparición del acontecimiento, el perfil de seguridad conocido del producto, la gravedad y frecuencia del acontecimiento, etc. Sin embargo, una peculiaridad de la nefrotoxicidad es el hecho de que la fisiología renal se encuentra en constante cambio y las alteraciones pueden afectar a la absorción, la

distribución, el metabolismo y la excreción del fármaco en función de la volemia, los cambios fisiológicos intrínsecos de la edad y los cambios urémicos que se producen en otros órganos en situaciones de función renal alterada. Por ejemplo, la uremia puede conducir a malabsorción en el tubo digestivo, lo que reduce la absorción de un medicamento, dando lugar a un efecto subóptimo. En presencia de un edema considerable, el volumen de distribución del paciente puede verse alterado, ya que el aumento anómalo de volumen puede reducir la concentración plasmática del fármaco. El metabolismo del fármaco también puede verse afectado, sobre todo debido a la ralentización de la hidrólisis y de diversas reacciones metabólicas. Asimismo, si la función renal está reducida, puede disminuir el aclaramiento de un medicamento, con la consiguiente toxicidad²¹. Teniendo esto en cuenta, hay muchos medicamentos cuya dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal y en función de las propiedades bioquímicas del fármaco.

Al abordar la posible implicación de un medicamento en un caso de nefrotoxicidad, es importante reconocer que el término de insuficiencia renal a menudo es muy amplio. Por ejemplo, la codificación del diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (MedDRA) para «insuficiencia renal aguda» puede incluir 44 términos distintos. Al evaluar un caso, es indispensable evaluar los términos preferidos específicos disponibles. Esto proporciona un conocimiento más profundo del mecanismo de acción de un posible acontecimiento adverso. Los acontecimientos adversos pueden notificarse a través de ensayos clínicos, notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización, publicaciones o informes solicitados. Durante un ensayo clínico, puede ser más fácil obtener información clínica acerca de las circunstancias que rodearon al acontecimiento debido a la constante interacción entre el médico y los pacientes. Puede ser sumamente útil obtener tanta información como sea posible, como las comorbilidades, los tratamientos concomitantes, los acontecimientos desencadenantes y la relación temporal con la administración del fármaco. En el contexto posterior a la comercialización, puede ser complicado obtener información adicional, sobre todo debido a la interacción limitada entre médico y paciente o en caso de que los hallazgos se identifiquen a raíz de una revisión bibliográfica. En cualquier caso, es crucial obtener la mayor cantidad de información posible.

En muchas ocasiones, la correlación con las propiedades toxicológicas conocidas del medicamento también aporta información útil sobre las propiedades bioquímicas inherentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Aunque esta información se facilita en la guía de información sobre el producto en diversas formas, sigue siendo necesario revisarla en función de la frecuencia y la gravedad de los problemas de seguridad identificados. La información actualizada debe hacerse llegar debidamente a los profesionales sanitarios. Del mismo modo, los profesionales sanitarios deben consultar estos materiales cuando prescriban los medicamentos, a fin de determinar si es necesario modificar la pauta de prescripción.

Ejemplos de casos clínicos

Lesión renal aguda en el contexto de una insuficiencia renal crónica

Una mujer de 73 años ingresa en el hospital, procedente de la residencia donde vive, por una neumonía bacteriana aguda. Hace dos semanas recibió ciprofloxacino por vía oral para tratar una infección urinaria. Debido a la sospecha de que la infección pueda deberse a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, se inicia tratamiento con vancomicina. Las demás condiciones médicas de la paciente son diabetes mellitus e hipertensión. Las constantes vitales son temperatura de 39 °C, frecuencia cardíaca de 130 latidos/min, frecuencia respiratoria de 25/min y PA de 90/56 mmHg. En tres días consecutivos, la diuresis se ha reducido progresivamente hasta 50 ml/día. La concentración plasmática de creatinina es 1,6 mg/dl en el momento del ingreso, aumenta a 2,4 mg/dl el primer día de hospitalización y alcanza un nivel máximo de 4,5 mg/dl tres días después del ingreso. Se administran diuréticos sin que se aprecie aumento alguno de la diuresis. Tras la administración de tres dosis de vancomicina cada 12 horas, se determina una concentración plasmática mínima del fármaco de 40 mg/l (la concentración deseada es de 15-20 mg/l). A pesar de los esfuerzos por restablecer una perfusión suficiente, se inicia diálisis, sin que se consiga recuperar la función renal. Fallece por septicemia fulminante aproximadamente una semana después de ingresar.

Evaluación del caso

Este caso pone de manifiesto la necesidad de ajustar la dosis de los medicamentos en función de las deficiencias renales basales en caso de que se utilicen fármacos que se eliminan por excreción renal. En esta situación, la paciente presenta una disminución basal de la función renal, a juzgar por los niveles plasmáticos de creatinina. El cálculo de la filtración glomerular estimada proporciona el aclaramiento de creatinina a partir del cual se debe ajustar la dosis de acuerdo con las guías de prescripción.

Nefritis intersticial por antiinflamatorios no esteroideos

Una mujer de 27 años con antecedentes de migrañas leves e infrecuentes acude por una cefalea de 3 días de evolución. Refiere que apenas ha ingerido alimentos ni bebidas a causa de los vómitos asociados a la cefalea. Lleva 2 días tomando 800 mg de ibuprofeno por vía oral cada 8 horas, sin haber notado alivio alguno de los síntomas. Las constantes vitales son estables y la exploración física revela fotofobia; por lo demás, la exploración neurológica es normal. Se realiza un perfil de función renal, con los resultados siguientes:

$\text{Na}^+ = 130 \text{ mmol/l}$, $\text{K}^+ = 4,6 \text{ mmol/l}$, $\text{Cl} = 99 \text{ mmol/l}$, $\text{HCO}_3 = 25 \text{ mmol/l}$,
nitrógeno ureico = 30 mg/dl y creatinina = 2,6 mg/dl.

Se administra hidratación por vía intravenosa con 1 l de suero salino

normal. Al repetir el análisis 6 horas después, la concentración plasmática de creatinina es de 2,5 mg/dl. Se retira el ibuprofeno; cuatro días después, los valores de creatinina han descendido a 1,4 mg/dl y al cabo de una semana el valor es de 0,7 mg/dl, con desaparición de los síntomas.

Evaluación del caso

Este caso es un ejemplo de nefritis intersticial, que a menudo se asocia al uso de AINE. En una persona con una función renal basal normal, la nefritis intersticial debería corregirse por completo al retirar el fármaco causante. También se han descrito casos de nefritis intersticial asociada a antibióticos, asimismo reversible al interrumpir el fármaco causante. En presencia de signos y síntomas de depleción de volumen intravascular, la hidratación ayuda a eliminar el medicamento y sus metabolitos, de haberlos.

Piel

La piel ([cuadro 4.7](#)) es una de las dianas más frecuentes de las RAM. Se observan erupciones cutáneas adversas en el 0,1-1% de todos los sujetos en los ensayos previos a la comercialización de los medicamentos, incluidos los grupos de placebo²². Debido a la infranotificación en el contexto posterior a la comercialización, es posible que la tasa de estos acontecimientos sea superior. En una serie de un servicio general de medicina interna, se observaron reacciones cutáneas en el 2,7% de 48.000 pacientes hospitalizados en un periodo de 20 años²³. Los exantemas maculopapulares (91,2%), la urticaria (5,9%) y la vasculitis (1,4%) fueron las reacciones observadas con más frecuencia. Además, alrededor del 2% de las erupciones cutáneas asociadas a reacciones medicamentosas se consideran graves, según la Organización Mundial de la Salud²⁴. El síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos son ejemplos de erupciones cutáneas medicamentosas graves. Aunque no siempre es posible, es conveniente clasificar las erupciones medicamentosas en función de si el fármaco tiene una probabilidad elevada, intermedia o baja de ser responsable de la reacción observada. La evaluación de cada caso debe comenzar con un enfoque lógico basado en las características clínicas, los factores cronológicos y una búsqueda bibliográfica ([tabla 4.2](#)).

Cuadro 4.7 RAM cutáneas

- La piel es uno de los órganos diana más habituales de las reacciones adversas a medicamentos.
- Para evaluar los casos se utiliza un método basado en las características clínicas, los factores cronológicos y una búsqueda bibliográfica.

Tabla 4.2

Estrategia de evaluación de casos

Características clínicas	• Tipo de lesión primaria (macular, papular, maculopapular, pustulosa, ampollosa, urticaria) • Número y distribución de las lesiones (extremidades o tórax/abdomen; fotodistribución o zonas cubiertas) • Afectación de mucosas • Signos y síntomas asociados (fiebre, prurito, adenopatías, afectación visceral)
Factores cronológicos	• Documentar todas las exposiciones a medicamentos (incluso los de venta sin receta, los de medicinas alternativas y los excipientes) • Anotar el tiempo transcurrido entre la fecha de administración y la fecha de aparición de la erupción • Respuesta a la retirada y a la reexposición
Búsqueda bibliográfica y	• MedWatch de la FDA, registro de alertas farmacológicas, EudraVigilance

en bases de datos	• Extrapolación en función de la clase farmacológica • Información de seguridad recopilada por las empresas farmacéuticas • Medline para buscar casos clínicos o series de casos, etc.

El abordaje inicial ([cuadro 4.8](#)) de la evaluación de un caso comienza con una descripción exacta de las lesiones cutáneas, con su número y distribución, la afectación de mucosas y los signos y síntomas acompañantes. Suele ser útil la realización de una biopsia cutánea (que es obligatoria en las reacciones graves) para confirmar el diagnóstico y descartar causas no farmacológicas de la erupción cutánea. Si se sugiere un diagnóstico específico, es importante saber si ha sido establecido (o confirmado) por un dermatólogo. La información recabada del paciente debe incluir todos los medicamentos que haya tomado (con y sin receta y los tratamientos alternativos/complementarios), los antecedentes personales (AP) (incluidas las reacciones cutáneas observadas previamente) y una anamnesis completa. Es importante tomar nota de las fechas de administración de todos los medicamentos que haya recibido el paciente. El tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la erupción es un elemento sumamente importante de la identificación del fármaco causante, ya que la mayoría de las erupciones medicamentosas inmunitarias aparecen 8-21 días después de comenzar el tratamiento con el fármaco causante. En la [tabla 4.3](#) se enumeran las principales características de las erupciones cutáneas más habituales.

Cuadro 4.8 Evaluación de las RAM cutáneas

- La evaluación inicial comienza con una descripción de las lesiones cutáneas, su distribución, la afectación de mucosas y los signos y síntomas asociados.
- Los datos recabados deben incluir los medicamentos concomitantes (con receta, sin receta y otros suplementos), la anamnesis y una revisión completa por sistemas.
- La relación temporal entre el inicio del tratamiento con el medicamento y la aparición de la reacción es importante y debe correlacionarse con el momento de aparición característico de la presunta reacción.

Tabla 4.3

Principales características de las erupciones cutáneas medicamentosas más frecuentes

Tipos de erupciones medicamentosas	Signos y síntomas (s/s) clínicos	Tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición	Fármacos responsables habituales
Exantemática	S/s dermatológicos: máculas eritematosas polimórficas y pápulas mínimamente sobreelevadas (morbiliforme) distribuidas simétricamente por el tronco y la parte proximal de las extremidades. S/s sistémicos: febrícula, prurito.	4-14 días	Amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, sulfamidas, anticonvulsivos, alopurinol
Urticaria (inducida por fármacos en <10% de los casos)	Pápulas/placas eritematosas y edematosas transitorias que duran menos de 24 h.	Entre minutos y horas	Penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, AINE, anticuerpos monoclonales, medios de contraste
Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos	S/s dermatológicos: normalmente se manifiesta mediante una erupción morbiliforme que puede volverse más edematosa; ± vesículas, ampollas a tensión, eritrodermia; suele afectar a la cara, la parte superior del tronco y las extremidades; el edema facial es el rasgo distintivo. S/s sistémicos: fiebre, adenopatías y afectación de órganos internos (elevación de eosinófilos, pruebas de función hepática [PFH] alteradas, nefritis intersticial, etc.).	2-6 semanas	Anticonvulsivos aromáticos, sulfamidas, lamotrigina, minociclina, abacavir
Pustulosis exantemática generalizada aguda	S/s dermatológicos: pústulas estériles no	Entre horas y días	Antibióticos β-lactámicos,

	foliculares sobre un fondo de eritema edematoso. Descamación superficial en 1-2 semanas. Suele aparecer en la cara y zonas intertriginosas y posteriormente se extiende al tronco y extremidades superiores. S/s sistémicos: fiebre, leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia.		macrólidos, antagonistas del calcio, antipalúdicos
Erupción medicamentosa fija	Placas edematosas bien delimitadas, eritematosas/violáceas, con matices oscuros, ± ampollas; aparecen en el mismo sitio con cada exposición. Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero muestran preferencia por cara, labios, manos, pies y genitales; menos de seis lesiones, muchas veces solo una.	Primera exposición: 1-2 semanas, reexposición: <48 h, normalmente en las primeras 24 h	TMP/SMX, AINE, tetraciclina, pseudofedrina
Fotosensibilidad (fototóxica/fotoalérgica)	Fototóxica: aspecto de quemadura solar exagerada ± ampollas, seguida por hiperpigmentación. Fotoalérgica: lesiones pruriginosas que recuerdan a una dermatitis o liquen plano.	Fototóxica: entre minutos y horas Fotoalérgica: 24-72 h	Fototóxica: tetraciclina, AINE, fluoroquinolonas, amiodarona, psoralenos, fenotiazinas Fotoalérgica: diuréticos tiazídicos, sulfamidas, fenotiazinas
Vasculitis cutánea de vasos pequeños (inducida por fármacos en ≈10% de los casos)	Pápulas purpúricas que no blanquean a la vitropresión, principalmente en las extremidades inferiores.	7-21 días	Penicilinas, AINE, sulfamidas, cefalosporinas, tiazidas, furosemida, alopurinol, fenitoína, fluoroquinolonas
EM menor y mayor (inducido por fármacos en menos del 10% de los casos)	S/s dermatológicos: el EM (mayor si existe afectación de mucosas) se caracteriza por lesiones en «diana»	3-14 días	Anticonvulsivos, barbitúricos, ciprofloxacino, AINE, penicilinas, fenotiazinas,

	concéntricas características distribuidas en zonas acras, con escasas ampollas (la piel desprendida rara vez supera el 2-3% de la superficie corporal). S/s sistémicos (presentes solo en el EM mayor): fiebre, astenia, artralgias.		sulfamidas y tetraciclidas
Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Comienza con máculas, pápulas, manchas o placas mal delimitadas, eritematosas oscuras o purpúricas, que posteriormente dan lugar a un desprendimiento evidente de la epidermis; suele comenzar en el tronco y se extiende a la cara, la parte proximal de las extremidades y el cuello; siempre existen erosiones/úlceras dolorosas de las mucosas; ± afectación respiratoria y del tubo digestivo.	7-21 días	Anticonvulsivos (aromáticos), sulfamidas, alopurinol, AINE, lamotrigina

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; *EM*, eritema multiforme; *TMP/SMX*, trimetoprima/sulfametoxazol.

En los ejemplos siguientes se ilustran algunas reacciones cutáneas características, inducidas por fármacos, observadas en la práctica clínica y descritas en ensayos clínicos y mediante notificaciones espontáneas de farmacéuticos.

Ejemplos de casos clínicos

Caso 1: erupción exantemática medicamentosa

Se recibe una notificación espontánea referida a una mujer de 42 años tratada con un medicamento para el asma recién comercializado por una farmacéutica (fármaco X) que acude al médico de atención primaria por una erupción pruriginosa que comenzó un día antes. Comenzó en el tronco y se extendió a las extremidades. Hace una semana fue atendida en urgencias, donde fue diagnosticada de una faringitis aguda y se le prescribió un tratamiento antibiótico empírico. También ha estado tomando medicamentos de venta sin receta para tratar la faringitis aguda.

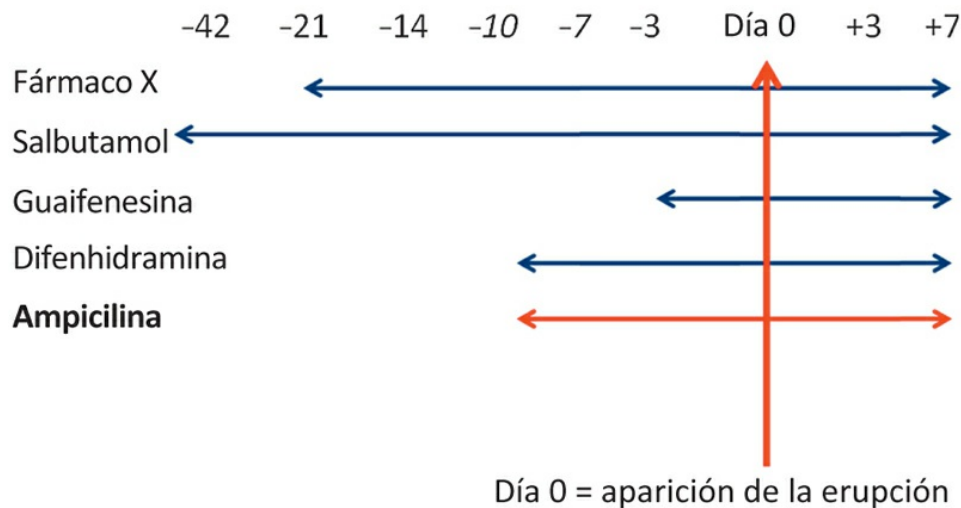
- AP: asma.
- Tratamientos: la cronología se muestra más abajo.
- Alergia: sin alergias medicamentosas conocidas.
- Antecedentes familiares: madre con antecedentes de carcinoma basocelular.

- Antecedentes sociales: casada, trabaja como agente inmobiliaria.
- Hábitos relacionados con la salud: ausencia de tabaquismo, consumo de alcohol o drogas.
- Revisión por sistemas: ausencia de fiebre, sudoración o escalofríos.
- Exploración física: erupción maculopapular difusa con afectación de tronco y extremidades ([fig. 4.3](#)). Ausencia de afectación de mucosas. Ausencia de fiebre o adenopatías. Todos los resultados analíticos se encuentran dentro de los límites normales.



FIG. 4.3 Erupción exantemática medicamentosa.

Caso 1: cronología de los medicamentos recibidos



Evaluación del caso

Según se deduce a partir de la anamnesis y la exploración física, se trata de una erupción maculopapular que comenzó en el tronco y se extendió a las extremidades. No existe afectación sistémica. Esto es compatible con una erupción exantemática medicamentosa, que aparece entre 4 y 14 días después del inicio del tratamiento. El análisis de la cronología revela que la ampicilina es el medicamento con más probabilidades de ser el causante. De hecho, la ampicilina es una de las causas más frecuentes de erupciones exantemáticas medicamentosas.

Caso 2: erupción medicamentosa fija

Se recibe una notificación de un caso de un ensayo clínico de fase I de un medicamento antineoplásico dirigido (fármaco Y) indicado en pacientes con tumores sólidos avanzados. La notificación describe a una paciente de 32 años con cáncer de ovario en estadio IV. Recibió la primera dosis del fármaco Y y al día siguiente apareció una «mancha» en un brazo. Recientemente, también ha tomado varios productos de herbolario y suplementos de venta sin receta, aunque dejó de tomarlos antes de incorporarse al ensayo.

- AP: ausencia de otras enfermedades u hospitalizaciones de interés.
- Tratamientos: la cronología se muestra más abajo.
- Alergias: sin alergias medicamentosas conocidas.
- Antecedentes familiares: padre con antecedentes de hipertensión.
- Antecedentes sociales: recientemente casada, trabaja como agente de

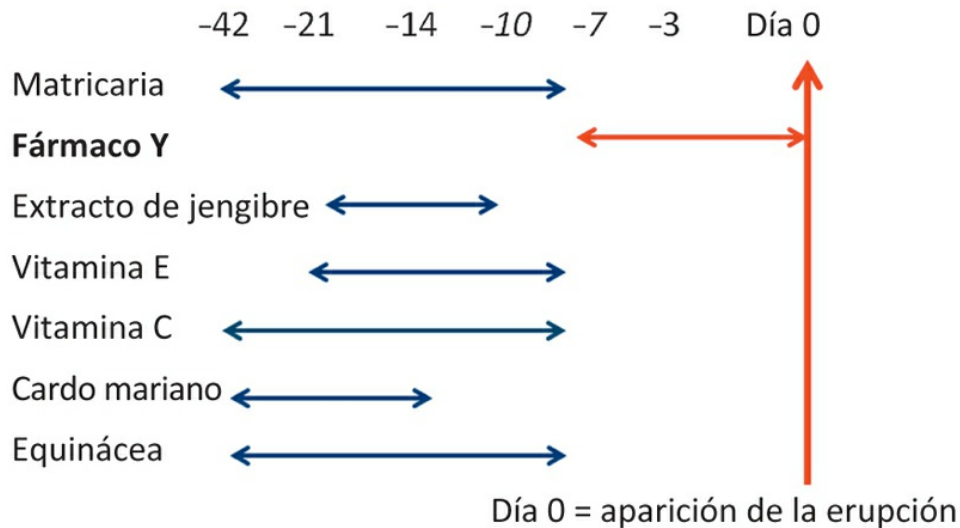
ventas.

- Hábitos relacionados con la salud: ausencia de tabaquismo, consumo de alcohol o drogas.
- Revisión por sistemas: ausencia de fiebre, sudoración o escalofríos.
- Exploración física: una sola placa eritematosa con vesículas ([fig. 4.4](#)). Ausencia de afectación de mucosas. Ausencia de fiebre o adenopatías. Todos los resultados analíticos se encuentran dentro de los límites normales.



FIG. 4.4 Erupción medicamentosa fija.

Caso 2: cronología de los medicamentos recibidos



Evaluación del caso

Según se deduce a partir de la anamnesis y la exploración física, la erupción cutánea consiste en una única placa eritematosa con vesículas. No existe afectación sistémica. Esto es compatible con una erupción medicamentosa fija, que suele aparecer 7-14 días después de la primera exposición y menos de 24 horas después de la reexposición. La anamnesis y el análisis de la cronología de los medicamentos recibidos revela que el fármaco Y es el medicamento con más probabilidades de ser el causante.

Caso 3: síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Se recibe esta notificación de un caso de un ensayo clínico de fase II de un fármaco desarrollado por una empresa (fármaco Z) para la psoriasis. La notificación describe a un paciente de 54 años que acudió a urgencias por una erupción dolorosa, cada vez más extensa y con desprendimiento de la piel. Hace 6 semanas comenzó a recibir un tratamiento en el contexto de un ensayo clínico. Durante la anamnesis, el paciente experimenta dificultad respiratoria, por lo que se le intuba de inmediato. Se llama a su esposa y se le pide que acuda al hospital con todos los medicamentos que haya tomado el paciente.

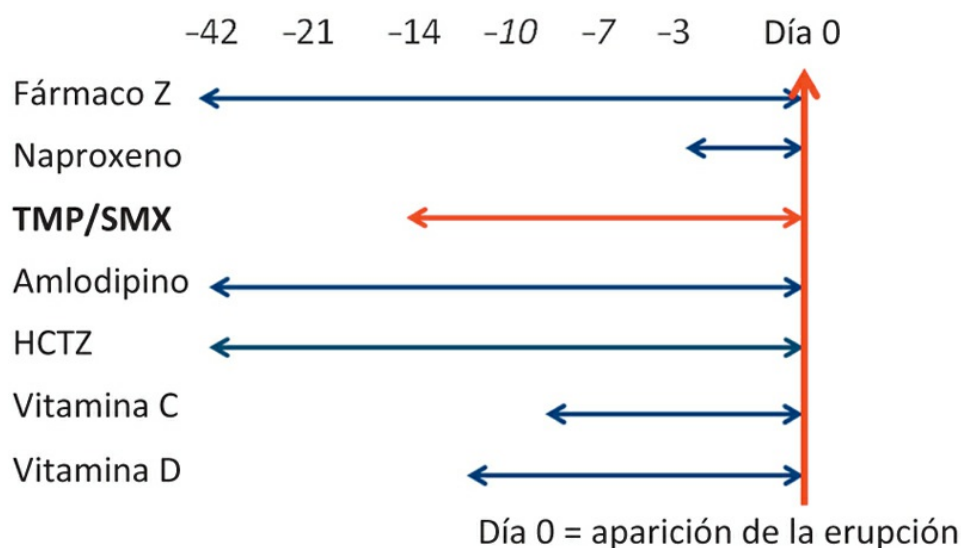
- AP: hipertensión, infección urinaria reciente, artritis de rodilla.
- Tratamientos: la cronología se muestra más abajo.
- Alergias: ninguna conocida.

- Antecedentes familiares: adoptado, se desconocen.
- Antecedentes sociales: bebedor social, no consume drogas ni fuma.
- Revisión por sistemas: no realizada.
- Exploración física: erosiones eritematosas, localizadas principalmente en la cara, parte superior del tronco y manos, con afectación de aproximadamente el 25% de la superficie corporal (fig. 4.5). Erosiones en boca y nariz. El estudio anatomopatológico revela una necrosis de espesor total en toda la muestra.



FIG. 4.5 Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

Caso 3: cronología de los medicamentos recibidos



Evaluación del caso

Según se deduce a partir de la anamnesis y la exploración física, el paciente presenta erosiones en aproximadamente el 25% de la superficie corporal. Existe afectación de las mucosas y probablemente del epitelio respiratorio, a juzgar por la dificultad respiratoria. El estudio anatomopatológico pone de manifiesto una necrosis de espesor completo en toda la muestra. Esto es compatible con un SSJ/NET, que se manifiesta entre 7 y 21 días después de empezar a tomar el fármaco. El análisis de la cronología de los medicamentos recibidos revela que el antibiótico trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) es la causa más probable. La revisión bibliográfica confirma que TMP/SMX es una causa frecuente de SSJ/NET. Aunque es mucho menos probable, no puede descartarse una asociación causal con el fármaco del estudio clínico.

Aparato cardiovascular

En este apartado se ofrece una visión general de los acontecimientos adversos CV que pueden asociarse a tratamientos farmacológicos.

Algunos tipos específicos de acontecimientos que se comentarán son los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, *major adverse CV events*) y la prolongación del QT asociada a arritmias graves. Al igual que sucede con muchos otros sistemas del organismo, puede ser difícil determinar si un efecto secundario CV de un fármaco específico se debe al fármaco o a factores de riesgo individuales (es decir, hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, etc.) de la persona que experimenta el acontecimiento. Sin embargo, dadas las importantes repercusiones para la salud pública que habría si fuesen atribuibles a un tratamiento farmacológico, es necesario llevar a cabo una evaluación objetiva de los datos para determinar la causalidad.

Eventos adversos cardiovasculares mayores (cuadro 4.9)

MACE es un acrónimo que abarca los criterios de valoración CV que pueden medirse en los ensayos clínicos y que engloba el infarto de miocardio (IM), el ictus y la muerte por todas las causas o muerte CV. Este criterio de valoración compuesto se utilizó originalmente para medir los desenlaces clínicos importantes en las investigaciones CV y determinar si estaban relacionados con intervenciones en el estilo de vida, los procedimientos y/o los tratamientos farmacológicos (es decir, dirigidas a tratar la hipertensión, la dislipidemia, la diabetes, etc.). También puede utilizarse para evaluar si un medicamento puede tener los mismos desenlaces en forma de acontecimientos adversos. A menudo, es el resultado de cinco mecanismos etiopatológicos: aterosclerosis, tromboembolia, acontecimientos hemorrágicos, acontecimientos relacionados con cambios de la electrofisiología cardíaca y acontecimientos relacionados con miocardiopatía o miocarditis. Debido a la naturaleza insidiosa de algunos de estos acontecimientos, es fundamental evaluar la repercusión del fármaco sobre criterios de valoración intermedios, como cambios en el perfil lipídico, cambios en la PA, efectos sobre la función renal, influencia sobre la función plaquetaria y niveles de aterosclerosis, a fin de determinar si existe una asociación causal entre el uso del fármaco y los MACE observados.

Cuadro 4.9 Principales aspectos de los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

- Se registran los criterios de valoración cardiovasculares (CV) medibles, como el infarto de miocardio, el ictus y todas las causas de muerte CV.
- Se utiliza para determinar si un fármaco presenta una asociación causal con un desenlace adverso o si, por el contrario, esos desenlaces se asocian al estilo de vida, la edad u otros factores.

A continuación se comentan algunos aspectos/indicadores prácticos que ayudan a determinar la relación entre un fármaco y un acontecimiento CV.

La distribución de la fisiopatología de los MACE se ha estudiado a fondo en poblaciones tanto tratadas como no tratadas con medicamentos. Es bien sabido que los acontecimientos cardíacos asociados a la aterosclerosis afectan principalmente a adultos de edad avanzada. La aparición de un acontecimiento cardíaco en un voluntario joven y sano tras la administración de un fármaco sin factores de riesgo conocidos debe apuntar de inmediato a una asociación causal entre el fármaco y el acontecimiento CV, mientras que si el acontecimiento cardíaco aparece en un paciente mayor con varias comorbilidades CV, es mucho más difícil establecer una asociación causal.

Fármacos asociados a MACE o a componentes de los MACE (cuadro 4.10)

Un mecanismo por el que los fármacos pueden provocar MACE es aumentando la PA, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de MACE, como son los pacientes diabéticos o los que presentan dislipidemias. Existe una cantidad considerable de pruebas de que determinados fármacos no CV (como los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular, los inhibidores de la calcineurina, los estimulantes de la eritropoyesis y los AINE), así como medicamentos, productos de herbolario y suplementos de venta sin receta médica, alimentos y otras sustancias como el alcohol, pueden elevar la PA²⁵, ya sea de manera directa o a través de su efecto sobre la función renal. Asimismo, se ha retirado del mercado o se ha restringido el uso de una nueva categoría de AINE, como los inhibidores de la ciclooxigenasa, debido al aumento del riesgo de MACE a través de sus efectos sobre la agregación plaquetaria o las prostaglandinas. El mecanismo potencial de los MACE secundarios a tratamientos farmacológicos varía en función de los fármacos; en la [tabla 4.4](#) que aparece a continuación se ofrecen varios ejemplos, que además se describen en los párrafos siguientes.

Tabla 4.4

Fármacos cuyos mecanismos de acción predisponen a sufrir accidentes cardiovasculares

Clase farmacológica o nombre del medicamento	Mecanismo de acción que predispone a los eventos adversos cardiovasculares mayores	Referencias bibliográficas
Estimulantes del SNC, como catecolaminas y	Aumento de la presión arterial sistólica y diastólica y de la frecuencia cardíaca a través de sus propiedades	Gottfridsson C y cols. ²⁵

anfetaminas, incluida la dextroanfetamina y el metilfenidato	simpaticomiméticas, como la estimulación de los receptores β cardiacos y de los receptores α del músculo liso vascular	
Antiinflamatorios no esteroideos como el rofecoxib, un inhibidor de la COX-2	Inhibición de las prostaglandinas, los tromboxanos, las prostaciclina y la agregación plaquetaria	O'Connor AD y cols. ²⁶ , Angell PJ y cols. ²⁷ , Agrawal PR y cols. ²⁸ , Gunter BR y cols. ²⁹
Antineoplásicos	Lesión de los miocardiocitos	Maria A y cols. ³⁰
Opioides, esteroides anabolizantes, sobre todo si se utilizan en dosis altas, y clenbuterol	Alteración de la contractilidad de los miocardiocitos, de la conducción y posiblemente de la reperfusión	Yulia Khodneva y cols. ³¹
Tiazolidinadionas, especialmente la rosiglitazona	Elevación del C-LDL, retención de líquidos	Erdmann y cols. ³² , Nissen y cols. ³³

C-LDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Cuadro 4.10 Ejemplo de mecanismo de MACE: aumento de la presión arterial

- Los fármacos pueden causar MACE mediante un aumento de la presión arterial, sobre todo en pacientes ya predispuestos (p. ej., diabéticos).
- Algunos medicamentos habituales de esta categoría son los inhibidores de la calcineurina, los estimulantes de la eritropoyesis y los antiinflamatorios no esteroideos.
- Algunos medicamentos de venta sin receta, preparados de herbolario, suplementos, alimentos y el alcohol también pueden aumentar la presión arterial.

Prolongación del QT como indicador de acontecimientos adversos medicamentosos asociados a MACE (cuadro 4.11)

Otro mecanismo mediante el que un fármaco puede provocar MACE es a través de la prolongación del intervalo QT, que corresponde a la duración de la despolarización ventricular y la posterior repolarización, y que se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. El valor normal del QT corregido (QTc) es por debajo de 430 ms en varones y por debajo de 450 ms en mujeres. El intervalo QT representa la despolarización y repolarización eléctricas de los ventrículos, y su prolongación es una medida del retraso de la repolarización ventricular. Un retraso excesivo de la repolarización cardiaca, a menudo descrito como un QTc superior a 500 ms³⁴, puede predisponer al miocardio a arritmias como la taquicardia ventricular helicoidal (*torsades de pointes*, TdP) y otras taquicardias ventriculares que pueden derivar en fibrilación ventricular, que a su vez puede provocar

muerte súbita. Una práctica habitual durante el desarrollo de los medicamentos es estudiar el efecto de un fármaco sobre el intervalo QT mediante la realización de un estudio exhaustivo del intervalo QT³⁵.

Cuadro 4.11 Ejemplo de mecanismo de MACE: prolongación del QT

- Los fármacos pueden causar MACE mediante la prolongación del intervalo QT (el valor normal del intervalo QT corregido [QTc] es por debajo de 430 ms en varones y por debajo de 450 ms en mujeres).
- Una prolongación del intervalo QT puede dar lugar a arritmias cardíacas, como la taquicardia ventricular helicoidal (*torsades de pointes*), que pueden desembocar en fibrilación ventricular y muerte súbita.
- Varios antipsicóticos, antiarrítmicos, antidepresivos y otros fármacos (p. ej., difenhidramina, quinina, terfenadina) alteran o prolongan el intervalo QTc.
- Sin embargo, también deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo (interacciones medicamentosas, enfermedades preexistentes, edad avanzada, etc.).

En la [tabla 4.5](#) se presentan los datos de un estudio que estableció una asociación entre la prolongación del QT y la muerte súbita de origen cardíaco (MSC)³⁶. La clasificación del intervalo QT en varones y mujeres se calculó por separado.

Tabla 4.5

Duración del QTc en asociación con el riesgo de desenlaces clínicos

Categoría de QTc (ms)	Varones	Mujeres
Normal	≤430	≤450
Limítrofe	431-450	451-470
Anormal	>450	>470

Como el intervalo QTc depende de la frecuencia cardíaca, se suele recurrir a dos fórmulas de uso habitual para aplicar una corrección matemática que permita establecer unos estándares individuales para cada paciente^{37,38}.

Fórmula de Bazett:

$$QTcB = QT / \sqrt{RR}$$

Fórmula de Fridericia:

$$QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$$

Toda prolongación anómala del intervalo QT debe evaluarse en el contexto de los trastornos de la conducción cardíaca preexistentes y de los tratamientos concomitantes. Por tanto, la evaluación clínica de las RAM, como las TdP que desembocan en MSC, deben evaluarse no solo con los criterios del intervalo QT, sino también analizando las causas subyacentes de la alteración del intervalo QT.

Los resultados de los estudios exhaustivos del QTc se incluyen en la ficha técnica del medicamento, lo que permite a los médicos estar al tanto del potencial arritmógeno inherente a dosis terapéuticas. Sin embargo, en algunas situaciones y debido a interacciones farmacológicas, el paciente se ve expuesto a un nivel tóxico del fármaco (que en dosis normales no prolongaría el QTc), aumentando la probabilidad de sufrir arritmias ventriculares (p. ej., terfenadina junto con un antibiótico de uso común, la eritromicina, o con un antifúngico de uso común, el ketoconazol). Otra posible situación es el uso del fármaco en el contexto de desequilibrios electrolíticos importantes, como hipopotasemia o hipomagnesemia, o en pacientes con una capacidad reducida para metabolizar el fármaco (es decir, hepatopatía avanzada); en estos casos, la actividad arritmógena también puede verse potenciada.

En la [tabla 4.6](#) se expone una lista de fármacos importantes con capacidad conocida de alterar o prolongar el intervalo QTc.

Tabla 4.6

Principales fármacos que alteran o prologan el intervalo QTc

Antipsicóticos	Antiarrítmicos	Antidepresivos	Otros
• Clorpromazina • Haloperidol • Droperidol • Quetiapina • Olanzapina • Amisulprida • Tioridazina	• Quinidina • Procainamida • Disopiramida • Flecainida • Encainida • Sotalol • Amiodarona	• Amitriptilina • Doxepina • Imipramina • Nortriptilina • Desipramina • Mianserina • Citalopram • Escitalopram • Venlafaxina • Bupropión • Moclobemida	• Difenhidramina • Astemizol • Loratadina • Terfenadina • Cloroquina • Hidroxicloroquina • Quinina • Macrólidos • Eritromicina

Si el medicamento se utiliza en el contexto de factores de riesgo importantes, la actividad arritmógena también puede verse potenciada. En la [tabla 4.7](#) se resumen los factores de riesgo que pueden agravar la prolongación del QTc^{34,39-42}.

Tabla 4.7

Factores de riesgo para el agravamiento de la prolongación del intervalo QTc

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo potencialmente modificables
Sexo femenino (presente en el 70% de los casos)	Hipopotasemia o hipomagnesemia grave
Edad avanzada	Bradicardia absoluta o relativa (incluida la conversión reciente de una fibrilación auricular)
Predisposición genética	Interacciones medicamentosas
Síndrome de QT largo congénito	Uso de >1 medicamento que prolonga el QT
Antecedentes familiares de muerte súbita	Medicamentos que inhiben el metabolismo de otro medicamento que prolonga el QT
Antecedentes de prolongación del QT inducida por fármacos	Medicamentos que provocan alteraciones electrolíticas o que pueden producir disfunción renal o hepática
Cardiopatía estructural/disfunción del ventrículo izquierdo	Inanición u obesidad
Eliminación reducida por enfermedad renal o hepática	Concentraciones elevadas del fármaco por sobredosis o administración intravenosa rápida

Ejemplo de caso clínico

MACE o componentes de los MACE inducidos por medicamentos

Un camionero de 50 años acude a su médico de cabecera por un dolor en la rodilla derecha que ha ido aumentando en los 6 últimos meses, y que apenas mejora con tres tomas de 200 mg de ibuprofeno al día. Aparte de un índice de masa corporal de 28, no presenta enfermedades de interés. El estudio diagnóstico muestra una artritis moderada en la rodilla derecha que no precisa artroplastia. Se indica al paciente que deje de tomar ibuprofeno y que empiece a tomar comprimidos de 25 mg de rofecoxib. Se programa una visita de seguimiento dos meses más tarde.

En la visita de seguimiento, el dolor ha mejorado en cierta medida, pero los síntomas de artritis persisten. El tratamiento con 25 mg/día de rofecoxib se tolera bien, por lo que el médico aumenta la dosis a 50 mg/día y concierta una llamada telefónica para seguimiento. Al realizar dicha llamada, el paciente refiere que apenas presenta dolor, por lo que se programa una visita de seguimiento en un año, durante el cual deberá seguir tomando 50 mg/día de rofecoxib.

Aproximadamente un año más tarde, el paciente acude a urgencias por dolor torácico agudo e intenso, problemas para respirar y sudoración fría en la frente. Se le diagnostica un IM, al que sobrevive tras la colocación de una endoprótesis vascular.

Antecedentes: durante el desarrollo del rofecoxib, se observaron ciertos efectos beneficiosos, principalmente en el aparato digestivo, y en el estudio VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), realizado a continuación, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad del rofecoxib y el naproxeno en pacientes que precisaban tratamiento analgésico crónico. En este ensayo se identificó un riesgo cuatro veces mayor de IM (0,4% frente a 0,1%; RR, 0,25) durante los 12 meses que duró el estudio. El riesgo comenzaba a aumentar al segundo mes, y el riesgo de IM parece acentuarse al utilizar dosis más altas durante periodos más prolongados. Por esta razón, se retiró

voluntariamente la comercialización del rofecoxib.

En conclusión, es importante entender que los acontecimientos raros pueden ser difíciles de detectar en el transcurso de los programas de desarrollo clínico habituales, ya que el número de participantes es demasiado pequeño como para observar un acontecimiento raro (v. «regla del tres» en [cap. 3](#)). Sin embargo, si en estudios más pequeños se observan acontecimientos importantes, como la muerte o IM, es necesario tomarlos en serio y evaluar minuciosamente todos los datos registrados durante el desarrollo clínico (farmacocinética, farmacodinámica) para detectar pronto posibles señales de seguridad.

Conclusión

Para establecer la relación causal entre un fármaco y un efecto adverso observado, es necesario analizar cuidadosamente todas las evidencias disponibles a partir de diversas fuentes. Aunque se han diseñado varios esquemas y estrategias que pueden usarse como guías para realizar esta evaluación, siempre hay que recurrir a un razonamiento médico apropiado. Independientemente del acontecimiento adverso observado, existen varios factores cruciales para realizar esta evaluación, como: 1) unos conocimientos extensos de la enfermedad subyacente del paciente, sus antecedentes personales y sus tratamientos concomitantes, y 2) los detalles sobre el fármaco y su administración al paciente, así como los efectos adversos conocidos, el mecanismo de acción, el momento de aparición respecto a la administración y si la reacción desaparece o no tras retirar el fármaco (retirada) o si reaparece al volver a administrarlo (reexposición). Además, es importante conocer los aspectos fundamentales que intervienen en la identificación de las RAM específicas de aparatos y sistemas específicos, reflejados en las descripciones de estas reacciones que se ofrecen en este capítulo y en otras publicaciones. Al aplicar toda esta información de manera sistemática, el profesional sanitario es capaz de evaluar con eficacia este tipo de reacciones y, en último término, conocer los riesgos más importantes que plantea un medicamento. Solo con el conocimiento de estos riesgos es posible la adopción de las medidas necesarias para evitar o mitigar estos problemas y garantizar la seguridad y el bienestar del paciente.

Bibliografía

1. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) – Annex I (Rev 4)*. October 2017.
2. *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs Second Edition – Report of CIOMS Working Groups III and V*. 2nd ed. 1999.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295–300: PMC 1898525 PMID 14283879..
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–245.
5. The Uppsala Monitoring Centre. The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment; 2018. Disponible en [fecha de ultimo acceso: 24 de enero de 2018]: https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf.
6. Fedak KM, et al. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589117/>.
7. Kundi M, et al. Causality and the interpretation of epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. July 2006: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1513293/>.
8. *FDA Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation*. July 2009.
9. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017;66:1154–1164.
10. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:806–815.
11. Rasi G. *Letter of Support for Drug-Induced Liver Injury (DILI) Biomarker*; September. 2016;30: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Ot
12. Chalasani, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J*

- Gastroenterol.* 2014;109:950–966:
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
13. Alempijevic T, et al. Drug-induced liver injury: do we know everything? *World J Hepatol.* 2017;9:491–502:
<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i10.491>.
 14. Kullak-Ublick G, et al. Liver safety assessment in special populations (hepatitis B, C, and oncology trials). *Drug Saf.* 2014;37(suppl 1):S57–S62: <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-014-0186-3>.
 15. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:463–470.
 16. <https://livertox.nlm.nih.gov//AmoxicillinClavulanate.htm>.
 17. <https://livertox.nlm.nih.gov//Acetaminophen.htm>.
 18. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, et al. French National Network of Pharmacovigilance Centres. *The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database.* *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(6):1341–1349: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13216>. Epub 2017 Mar 14..
 19. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ.* 1993;306:481–483.
 20. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J, Nauta JJ, Thijs LG. Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron.* 1991;59(4):602–610.
 21. Aronoff G, Berns J, Brier M, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure.* 4th ed. ; 1999:1-12.
 22. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA.* 1976;235(9):918–923.
 23. Hunziker T, et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997;52(4):388–393.
 24. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):399–423: vi.
 25. Gottfridsson C, et al. Drug-induced blood pressure increase—recommendations for assessment in clinical and non-clinical studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):215–225:

<http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017>.

26. O'Connor AD, et al. Cerebrovascular and cardiovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. *Med Clin North Am*. 2005;89(6):1343–1358.
27. Angell PJ, et al. Performance enhancing drug abuse and cardiovascular risk in athletes: implications for the clinician. *Br J Sports Med*. 2012;46(Suppl 1): i78-84.
28. Agrawal PR, et al. Current strategies in the evaluation and management of cocaine-induced chest pain. *Cardiol Rev*. 2015;.
29. Gunter BR, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:27–38.
30. Mitry Maria A, Edwards John G. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. *IJC Heart & Vasculture*. 2016;10:17–24.
31. Khodneva Yulia, et al. Prescription opioid use and risk of coronary heart disease, stroke, and cardiovascular death among adults from a prospective cohort (REGARDS study). *Pain Medicine*. 2016;17:444–455.
32. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox R. Thiazolidinediones and cardiovascular risk — a question of balance current cardiology reviews. 5:155-165.
33. Nissen E, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–2471.
34. Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced proarrhythmia and use of QTc prolonging agents: clues for clinicians. *Heart Rhythm*. 2005;2(11):S1–S8.
35. FDA Guidance for Industry. *E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-antiarrhythmic Drugs*; 2005.
36. Medscape. *QTc Prolongation and Risk of Sudden Cardiac Death: Is the Debate Over?*; 2006.
<https://www.medscape.com/viewarticle/522879>.
37. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–370.
38. Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. *Acta Medica Scand*. 1920;53:469–486.
39. Viskin S. Long QT syndromes and torsades de pointes. *Lancet*.

- 1999;354:1625–1633.
40. Al Khatib SM, et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289(16):2120–2127.
 41. Morissette P, et al. Drug induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Can J Cardiol*. 2005;21(10):857–864.
 42. Fraley MA, et al. Obesity and the electrocardiogram. *Obes Rev*. 2005;6:275–281.

CAPÍTULO 5

Función de la epidemiología en la industria biofarmacéutica

Denise M. Oleske, PhD

Syed S. Islam, MBBS, MPH, MSPH, Dr.PH

Introducción

La epidemiología se define como el estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades, discapacidades y lesiones en la población humana. La epidemiología pretende caracterizar la evolución natural de las enfermedades, la carga de la enfermedad sobre la población humana y la repercusión de las enfermedades sobre la salud pública, así como determinar las posibles causas de una enfermedad y los factores que influyen en su progresión. A partir de los resultados obtenidos en los estudios epidemiológicos, se planifican medidas eficaces de salud pública basadas en la población para distribuir los recursos dirigidos al tratamiento y la prevención de las enfermedades y sus complicaciones. La subespecialidad conocida como «farmacoepidemiología» se desarrolló a partir de la metodología epidemiológica. Se define como la ciencia que estudia el uso y los efectos (perjudiciales o beneficiosos) de los fármacos y dispositivos sanitarios en la población humana ([cuadro 5.1](#)).

Cuadro 5.1 Definición

- La farmacoepidemiología es la ciencia que estudia el uso y los efectos (perjudiciales o beneficiosos) de los fármacos y dispositivos sanitarios en la población humana.

Los efectos perjudiciales de los fármacos se conocen desde hace mucho tiempo. En 1937, más de 100 personas fallecieron por insuficiencia renal a consecuencia de haber tomado un elixir de sulfanilamida para tratar diversos trastornos, desde la gonorrea hasta la faringitis. Como consecuencia de ello, en 1938 se promulgó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos que obligaba a realizar estudios preclínicos de toxicidad con todos los medicamentos¹. En el invierno de 1961 se hizo público el tristemente célebre «desastre de la talidomida». Los estudios epidemiológicos confirmaron que la causa de este defecto congénito era la exposición intrauterina a la talidomida. En el Reino Unido, esto dio lugar a la creación del Comité de Seguridad de los Medicamentos en 1968. En otras circunstancias, puede tardarse mucho más en detectar un efecto adverso. Por ejemplo, se descubrió que el clioquinol producía neuropatía mielo-óptica subaguda, pero, a pesar de que el medicamento llevaba comercializado desde comienzos de la década de 1930, sus graves efectos neurológicos no se detectaron hasta la década de 1970². De un modo parecido, la asociación del adenocarcinoma vaginal de células claras con la exposición intrauterina al dietilestilbestrol no se detectó hasta dos décadas después de que se autorizase la comercialización del medicamento³.

La función de la farmacoepidemiología se encuentra en continua evolución debido a la necesidad de centrarse más en lo que es mejor no solo para el paciente individual, sino también para optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos para las poblaciones que los necesitan y su repercusión general sobre la salud pública. Esta evolución se ve impulsada por las nuevas fuentes de datos, metodologías, tecnologías y normativas que precisan datos de la vida real.

El desarrollo de medicamentos sigue unas etapas sistemáticas dirigidas a la identificación de compuestos que puedan alterar la fisiopatología de una enfermedad y curarla o modificar su sintomatología y pronóstico. Estas etapas son los estudios moleculares de la capacidad del compuesto para dirigirse a la localización o vía biológicas pertinentes para la enfermedad de interés, la investigación en animales de los posibles efectos adversos sobre la reproducción y la toxicología, los primeros estudios en el ser humano para determinar la farmacocinética en voluntarios sanos, ensayos clínicos aleatorizados para determinar la eficacia y, por último, la evaluación continua de la eficacia en poblaciones más amplias mediante estudios observacionales. La mayor parte de los medicamentos se aprueban después de estudiar a un número limitado de sujetos; por lo tanto, en ocasiones no es posible analizar por completo la seguridad y la eficacia. Pueden aparecer problemas específicos de seguridad y eficacia después de la comercialización, para cuya detección es necesario caracterizar y evaluar el fármaco en un contexto poblacional ([cuadro 5.2](#)).

Cuadro 5.2 Necesidad de estudios farmacoepidemiológicos

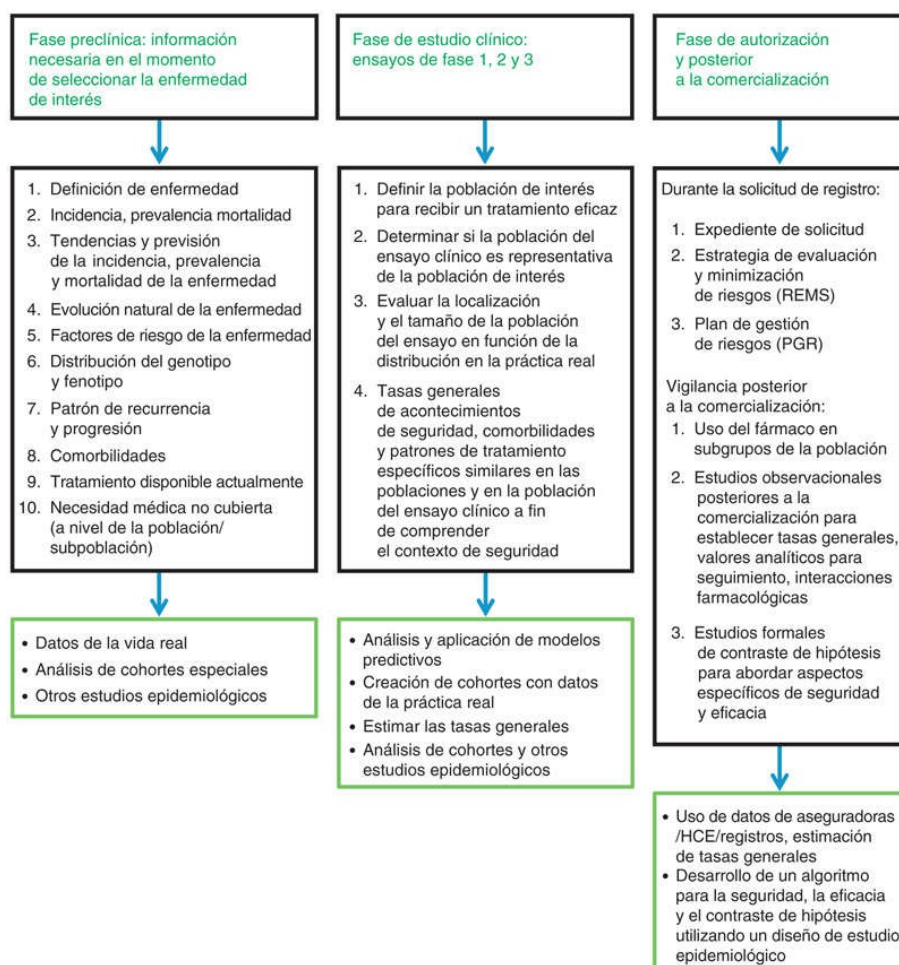
- Debido al tamaño muestral reducido y otras limitaciones durante la fase de desarrollo clínico, algunos problemas de seguridad no surgen hasta la fase posterior a la comercialización.
- Los estudios farmacoepidemiológicos pueden contribuir a identificar los beneficios y perjuicios derivados de los medicamentos a partir de un contexto poblacional.

En la [tabla 5.1](#) se resumen las actividades específicas realizadas por los epidemiólogos a lo largo del ciclo vital del medicamento/biofármaco. Estas actividades y los datos resultantes de ellas cubren las lagunas de la evidencia que caracteriza la indicación, el uso y los beneficios para los pacientes en relación con el riesgo derivado de utilizar el nuevo medicamento/biofármaco. Estos datos no solo ayudan a tomar decisiones, sino que también contribuyen a actualizar los datos de epidemiología y utilización del fármaco de cara a cumplimentar los documentos exigidos por las autoridades sanitarias, actualizar los planes de gestión de riesgos (PGR), actualizar la evaluación de la relación beneficio-riesgo cuando sea preciso, los informes periódicos de

evaluación de la relación beneficio-riesgo (PBRER) solicitados por la EMA y los informes periódicos de notificación de reacciones adversas a medicamentos (PADER) presentados a la FDA.

Tabla 5.1

Función de la epidemiología a lo largo del ciclo vital de un medicamento/biofármaco



HCE, historia clínica electrónica.

Epidemiología a lo largo del ciclo vital del fármaco

Selección de la enfermedad y la indicación objetivo

Es fundamental comprender la epidemiología de la enfermedad antes de emprender el desarrollo de cualquier medicamento. Esta evaluación inicial incluye los componentes que se explican en los apartados siguientes.

Definición y validación de la enfermedad

Las enfermedades a las que se dirige el tratamiento con un fármaco a menudo no son homogéneas en cuanto a su etiología, patología, respuesta al tratamiento y/o pronóstico. Por tanto, al definir una enfermedad, es necesario tener en cuenta su posible heterogeneidad etiopatológica y diagnóstica y desarrollar unos parámetros inequívocos para reclutar a un grupo homogéneo de pacientes con la enfermedad. Independientemente de cómo se defina la enfermedad, es necesario un método de validación acordado para comparar los criterios de determinación de la enfermedad con un patrón de referencia (que no siempre está disponible y que se obtiene a partir de la experiencia clínica o de algoritmos de codificación).

Incidencia, prevalencia y mortalidad

Para describir la población de interés, hace falta conocer la distribución de la enfermedad y de su gravedad en las distintas poblaciones y subpoblaciones. Las medidas epidemiológicas utilizadas para describir la frecuencia de una enfermedad o problema de salud son las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad. Es crucial conocer las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad en función de la persona (edad y sexo, entre otras características), el lugar (país, zona urbana) y el tiempo (meses, años, décadas). Las medidas epidemiológicas se utilizan para identificar posibles regiones geográficas donde ubicar los centros de estudio, evaluar la carga de una enfermedad en una población, determinar los tamaños muestrales para los ensayos clínicos y los estudios observacionales y situar las posibles señales de seguridad en un contexto poblacional. Las medidas de incidencia y prevalencia también se consideran «medidas de morbilidad», lo que se refiere a la frecuencia de aparición de enfermedad, lesión y discapacidad en una población específica.

La incidencia se define como el número de *casos nuevos* de una enfermedad que aparecen durante un *periodo* determinado en personas que previamente no presentaban la enfermedad («en riesgo»). Para determinar una tasa de incidencia, se necesitan datos históricos ([cuadro 5.3](#)) para determinar si la población de interés no presentaba la enfermedad de interés durante un

periodo previo (es decir, el episodio de enfermedad es un caso nuevo).

Cuadro 5.3 Cálculo de la tasa de incidencia

- La tasa de incidencia es la aparición de una enfermedad o acontecimiento en una población que previamente no presentaba la enfermedad o acontecimiento. Existen tres formas de calcular una tasa de incidencia.

La tasa de incidencia puede expresarse numéricamente de tres formas: 1) proporción de incidencia, que es el número de casos nuevos de una enfermedad que se producen durante un intervalo de tiempo especificado dividido por el número de total de individuos de la población que no presentan la enfermedad al inicio del intervalo de tiempo; 2) incidencia acumulada, que es el número de casos nuevos dividido por el número total de individuos de la población que no presentan la enfermedad, multiplicado por la duración media del seguimiento, y 3) densidad de incidencia, que es el número de casos nuevos de una enfermedad dividido por el número de individuos de la población que no presentan la enfermedad, multiplicado por el tiempo de seguimiento real de cada persona (se calcula el tiempo durante el que se ha observado a cada persona hasta que aparece la enfermedad o hasta que fallece o finaliza el estudio sin presentar la enfermedad, y se suma para obtener el denominador). Las fórmulas generalizadas para calcular las tasas de incidencia son:

$$\text{Incidencia acumulada} = \frac{\text{Número de episodios nuevos durante un periodo especificado}}{\text{Número de personas al inicio del periodo}} \times 100$$

$$\text{Proporción (o porcentaje) de incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos durante un periodo especificado}}{\text{Número de personas en riesgo de experimentar la enfermedad al inicio del seguimiento} \times \text{duración media del seguimiento}} \times 100$$

$$\text{Densidad de incidencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos durante un periodo especificado}}{\text{personas-tiempo en riesgo (tiempo sin la enfermedad en toda la cohorte) durante un periodo especificado}} \times 100$$

Estas fracciones pueden multiplicarse por cualquier factor entre 100 y 100.000 para expresar la incidencia en forma de tasa, en función de la convención establecida (en las estadísticas demográficas se multiplica por

100.000 y en la mayoría de los estudios de farmacoepidemiología se multiplica por 100 o 1.000). Cuando la tasa de incidencia no está estratificada por edad, sexo u otras características, se denomina *tasa bruta de incidencia*. Al comparar la tasa de incidencia de una población con la de otra, el uso de la tasa bruta de incidencia puede dar lugar a una comparación defectuosa en caso de que la tasa varíe con la edad y el sexo. En estas situaciones, a veces se calculan tasas de incidencia estandarizadas.

La incidencia acumulada o la proporción de incidencia también se considera una medida del «riesgo» o probabilidad de que se produzca un acontecimiento. Tanto la tasa de incidencia como el riesgo son medidas epidemiológicas utilizadas en la evaluación de la seguridad, independientemente de la etapa del ciclo vital del fármaco ([cuadro 5.4](#)), ya que sirven para estimar tanto la carga de la enfermedad como el riesgo.

Cuadro 5.4 Incidencia acumulada y prevalencia

- La incidencia acumulada o riesgo es la probabilidad de que se produzca una enfermedad/acontecimiento con el tiempo y es una medida epidemiológica fundamental que se utiliza para evaluar la seguridad.
- La tasa de prevalencia se utiliza para evaluar la carga de la enfermedad, por lo general crónica, en una población.

La *prevalencia* es una «instantánea» del número de casos nuevos y existentes. La prevalencia depende tanto de la incidencia de la enfermedad como de su duración prevista. Por tanto, cuando una enfermedad tiene una incidencia elevada y una duración prolongada en una población (p. ej., asma), es previsible que su prevalencia sea alta. Cuando se expresa en relación con una población en riesgo del acontecimiento, el resultado recibe el nombre de tasa de prevalencia o porcentaje de prevalencia. Se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Tasa de prevalencia} = \frac{\text{Número de casos nuevos y existentes en un momento (o periodo) de tiempo}}{\text{Población en riesgo en ese mismo momento (o periodo) de tiempo}} \times 100$$

La tasa de prevalencia puede expresarse como *prevalencia puntual*, que es el número de casos de la enfermedad presentes en una población en un único momento, o como *prevalencia en un periodo* (durante un periodo de 5 años, por ejemplo). La tasa de prevalencia es una medida epidemiológica utilizada habitualmente para determinar la «carga de la enfermedad» para las designaciones de medicamentos huérfanos, las evaluaciones aceleradas y el registro de nuevos fármacos. La determinación de la prevalencia resulta muy útil para las enfermedades crónicas que no son rápidamente mortales y a menudo se usa en la planificación de los recursos sanitarios.

La *tasa de mortalidad* se refiere al número de muertes que se producen en una población. El certificado de defunción es la fuente de información sobre la causa de la muerte por cualquier enfermedad o circunstancia (p. ej., traumatismos). En el certificado de defunción también figura información demográfica como la edad, el sexo y la residencia del fallecido. Para calcular la tasa de mortalidad, el numerador corresponde al número de muertes. El denominador es la población en riesgo, y este dato se obtiene del censo poblacional de la misma región geográfica y el mismo periodo de tiempo en que se produjeron los fallecimientos de interés. La fracción resultante de dividir el número de muertes por la población en riesgo se multiplica por 100.000 para obtener la tasa de mortalidad, que se expresa de la siguiente manera:

$$\text{Tasa de mortalidad} = \frac{\text{Número de muertes en un periodo de tiempo}}{\text{Número en riesgo de muerte en el mismo periodo de tiempo}} \times 100.000$$

La tasa de mortalidad es otra medida del riesgo y es la medida de frecuencia y gravedad de la enfermedad más empleada en epidemiología. Esto se debe a la práctica mundial de salud pública consistente en registrar todos los fallecimientos mediante certificados de defunción.

Todas estas tasas epidemiológicas descriptivas se denominan tasas brutas. Se trata de tasas globales promediadas entre muchos subgrupos. La evaluación de las tasas de incidencia, prevalencia o mortalidad en subgrupos poblacionales (p. ej., por edades de 18 a 49, de 50 a 64 y más de 65 años; varones; mujeres) se denominan tasas específicas. No obstante, es importante determinar si se dispone de datos suficientes para analizar las variaciones observadas en las tasas por subpoblaciones, al menos por grupo de edad y sexo. Al comparar las tasas en el tiempo o en distintas zonas geográficas en las que la composición demográfica de las poblaciones puede diferir, es necesario ponderar las tasas específicas en función del número o proporción de personas presentes en los grupos correspondientes de alguna población de referencia en un periodo de tiempo similar (p. ej., población mundial) por edad, sexo u otras variables. Esta ponderación recibe el nombre de tasa ajustada o tasa estandarizada ([cuadro 5.5](#)).

Cuadro 5.5 Tasas estandarizadas y su importancia

- Las tasas brutas o promediadas en un subgrupo no deben compararse entre distintos grupos si existen diferencias en la distribución de determinadas características que puedan influir en la tasa. En estas situaciones debe calcularse una tasa estandarizada que tenga en cuenta esas características.

Los cocientes son otra medida epidemiológica fundamental para comprender el riesgo. Se puede usar un cociente de incidencia o de tasas de mortalidad (cociente de densidades de incidencia) o el riesgo relativo (cociente de riesgos) para evaluar si la probabilidad de que ocurra un acontecimiento es más elevada con un fármaco que con otro. Un cociente superior a 1 podría sugerir la existencia de una asociación entre un fármaco y un acontecimiento. Para evaluar más a fondo la importancia del cociente, sería necesario analizar el intervalo de confianza (IC; [cuadro 5.6](#)) de la estimación puntual de ese cociente y la significación estadística del cociente. Un cociente que aumente al doble o más en un estudio epidemiológico bien diseñado con un control adecuado de los factores de confusión por lo general es indicativo de una posible asociación que debe evaluarse con detalle para determinar la causalidad. En la [tabla 5.2](#) se presentan algunos ejemplos de señales de seguridad generadas mediante el uso de la determinación de cocientes epidemiológicos.

Cuadro 5.6 Intervalo de confianza

- Un IC al 95% establece los límites de una estimación puntual de una medida epidemiológica, como una tasa de mortalidad. Significa que, si el estudio se repite muchas veces, la verdadera estimación puntual de la medida se encontrará incluida entre los valores superior e inferior especificados el 95% de las veces. Solo el 5% de las veces la verdadera estimación puntual se encontrará fuera de ese intervalo. Cuanto más amplio sea el intervalo de confianza, menor es la certidumbre acerca del verdadero valor de la estimación puntual.

Tabla 5.2

Ejemplos de señales de seguridad generadas y evaluadas con bases de datos que utilizan métodos farmacoepidemiológicos

Autor, año	Base de datos	Fármaco y grupo de comparación	Acontecimiento evaluado	RR: usuarios del fármaco específico frente al grupo de comparación (IC al 95%)
García Rodríguez y cols., 1996	GPRD	Amoxicilina-ácido clavulánico frente a amoxicilina sola	Lesión hepática	RR, 6,3 (3,2-12,7)
Jick y cols., 1998	GPRD	Usuarios frente a no usuarios de anorexígenos	Reflujo de las válvulas cardíacas	~ infinito 35/10.000 en usuarios frente a 0/10.000 en no usuarios
Straus y cols., 2004	Proyecto de información integrada en atención primaria	Usuarios frente a no usuarios de antipsicóticos	Muerte súbita de origen cardíaco	RR, 3,3(1,8-6,2)
Ray y cols., 2004	Datos de Medicaid en Tennessee	Usuarios frente a no usuarios de antidepresivos tricíclicos	Muerte súbita de origen cardíaco	RR, 2,5 (1,04-6,1)

GPRD, base de datos para la investigación en medicina general; IC, intervalo de confianza; RR, riesgo relativo.

Adaptada de Stricker B, Psaty B. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. July 3, 2004;323:46.

En cada uno de los estudios citados, el cociente de tasas superó el valor de 2, por lo que sería necesario realizar un análisis más a fondo para evaluar la posible causalidad entre una exposición y un resultado. El primer paso de la evaluación de la evidencia para establecer la causalidad en un estudio epidemiológico es determinar si el diseño del estudio permite calcular una *medida del riesgo* ([cuadro 5.7](#)) del acontecimiento de interés (v. [tabla 5.2](#)). A continuación, se utilizan los criterios de Bradford Hill para determinar si existen evidencias de que la medida de la asociación está respaldada por otros criterios y resultados⁴. Los criterios de Bradford Hill también ayudan a evaluar la causalidad de una relación entre una exposición y un resultado en la práctica de farmacovigilancia (FV) consistente en evaluar las notificaciones espontáneas y los informes solicitados. Estos criterios y su aplicación en FV se explican detalladamente en el [capítulo 4](#).

Cuadro 5.7 Tasas y cocientes utilizados en epidemiología

- Algunas medidas epidemiológicas del riesgo de un acontecimiento son la tasa de incidencia, el riesgo relativo, el cociente de riesgos y la tasa de mortalidad.

Evolución natural de una enfermedad

Para comprender la evolución natural de una enfermedad, es necesario conocer las probabilidades de que la enfermedad progrese y los factores (factores pronósticos) que influyen en las probabilidades de transición. Algunas medidas epidemiológicas empleadas para evaluar la evolución natural son la tasa de supervivencia y la tasa de recurrencia. El conocimiento de la evolución natural permite evaluar las necesidades no cubiertas de tratamiento y contextualizar dicho conocimiento en caso de que un posible acontecimiento de seguridad se deba a una progresión previsible de la enfermedad (detectable mediante determinaciones clínicas o no clínicas) o pueda prevenirse o controlarse con tratamiento farmacológico u otras medidas preventivas. La tasa de progresión de la enfermedad puede variar en función de la edad en la que aparece la enfermedad, el estadio en el que se diagnostica, factores conductuales (p. ej., tabaquismo, consumo de alcohol), comorbilidades u otros factores. La evolución natural de la enfermedad también permite identificar subgrupos poblacionales que progresan y que responden al tratamiento de distintas maneras (p. ej., en función del genotipo).

Factores de riesgo

La mayoría de las enfermedades/acontecimientos son consecuencias de una etiología multifactorial, asociándose a más de un factor de riesgo verdadero. Al evaluar el riesgo de una enfermedad a causa de un factor específico, lo ideal es evaluar su asociación independiente con el riesgo, teniendo en cuenta la contribución de otros factores causales. Por ejemplo, el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio (IM), lo que significa que el riesgo de IM es mayor entre los fumadores que entre los no fumadores incluso en la población que no utiliza el fármaco A. Al evaluar la relación del fármaco A con la posterior aparición de IM y cuando se sabe que la población de usuarios del fármaco A contiene una mayor proporción de fumadores que el grupo de comparación, es necesario tener en cuenta el tabaquismo al evaluar la asociación entre el fármaco A y el IM. Hay que controlar el tabaquismo, ya que se trata de un factor de confusión en la asociación entre el fármaco A y el resultado de IM ([cuadro 5.8](#)). Por tanto, si un factor de riesgo presenta una relación causal con una enfermedad/acontecimiento (según los conocimientos biológicos y la asociación estadística) y también se correlaciona con la exposición (principal factor de riesgo de interés) y no se encuentra en la vía causal entre la exposición y la enfermedad/acontecimiento, se dice que es un factor de confusión que distorsiona la verdadera asociación entre la exposición de interés y el resultado consistente en la enfermedad/acontecimiento. Estos factores de confusión pueden ser ambientales (exposición laboral, contaminación atmosférica, etc.), conductuales (tabaquismo, consumo de alcohol, dieta) o relacionados con la enfermedad (hipertensión que da lugar a nefropatía crónica) y son importantes para determinar el riesgo

independiente de la exposición al fármaco. Los factores relacionados con la enfermedad también pueden ser las llamadas comorbilidades, que son las enfermedades crónicas que aparecen al mismo tiempo que la enfermedad de interés. La presencia o ausencia de factores de riesgo influye en la magnitud de las tasas de acontecimientos que pueden observarse en una población de interés.

Cuadro 5.8 Factores de confusión: ¿en qué consisten?

- Los factores de confusión son un concepto fundamental para comprender la verdadera asociación entre un factor de riesgo y un resultado consistente en una enfermedad/acontecimiento. Un factor de confusión presenta una relación causal independiente con una enfermedad/acontecimiento y se correlaciona con la exposición de interés, pero no se encuentra en la vía causal entre la exposición de interés y el resultado de la enfermedad/acontecimiento.

Situación actual del tratamiento de la enfermedad (patrones de tratamiento)

Para desarrollar nuevos fármacos que superen los tratamientos de referencia actuales o que permitan tratar enfermedades para las cuales no existan tratamientos conocidos que modifiquen la evolución de la enfermedad, es fundamental conocer el patrón de diagnóstico y de tratamiento en la práctica real. Los patrones de tratamiento también podrían revelar cómo se trata al paciente en el sistema sanitario. Esto es especialmente importante en enfermedades para las que no se conocen tratamientos que alteren su evolución, como sucede con muchos trastornos neurodegenerativos. Las directrices propuestas por los organismos gubernamentales, los consorcios de empresas aseguradoras, las organizaciones profesionales y las sociedades que representan a las especialidades clínicas a nivel nacional e internacional son fuentes potenciales de información. Estas entidades no solo establecen recomendaciones sobre fármacos y pautas posológicas, sino también sobre el cribado diagnóstico y la vigilancia de los pacientes que presentan determinadas enfermedades o que reciben tratamientos para ellas. Para evaluar el cumplimiento y el uso de los medicamentos por parte de las poblaciones en la práctica real, es necesario llevar a cabo estudios farmacoepidemiológicos. Los datos sobre utilización de fármacos (el uso de medicamentos en las poblaciones) pueden obtenerse mediante estudios de mercado (p. ej., datos de ventas), encuestas realizadas en las poblaciones de interés o, más recientemente, mediante consultas en extensas bases de datos sanitarias informatizadas.

Las medidas, los conceptos y los métodos epidemiológicos mencionados anteriormente se resumen en la [tabla 5.3](#).

Tabla 5.3

Medidas, conceptos y métodos epidemiológicos para evaluar la carga de la enfermedad y su causalidad

Carga de la enfermedad		
Concepto o medida epidemiológicos	Definición	Principal sesgo potencial en la evaluación o interpretación
Tasas de incidencia	Casos nuevos de una enfermedad, trastorno o indicación en un periodo de tiempo divididos por la población en riesgo en ese mismo periodo	Es posible que los casos nuevos no acudan al médico y, por tanto, no se diagnostiquen; los criterios diagnósticos, los métodos y los sistemas de clasificación pueden cambiar con el tiempo
Tasas de prevalencia	Todos los casos que existen en un momento puntual o en un periodo de tiempo divididos por la población en riesgo de la enfermedad, trastorno o indicación en ese mismo periodo	Podría basarse exclusivamente en los pacientes diagnosticados porque acuden al médico; no adecuada para enfermedades rápidamente mortales
Tasas de mortalidad	Muertes producidas en una población en riesgo en un periodo de tiempo divididas por la población en riesgo en ese mismo periodo	La variabilidad geográfica de la codificación y del conocimiento del paciente por parte del codificador influyen en la determinación de la causa de la muerte
Factores de riesgo	Factores potencialmente modificables (p. ej., consumo de alcohol) y no modificables (p. ej., demografía) que contribuyen a la aparición de la enfermedad	La exposición a los factores de riesgo es muy variable en las distintas subpoblaciones y países
Evolución natural, incluidos los factores pronósticos	Identificación de cómo la gravedad de la enfermedad cambia con el tiempo y de aquellos factores, potencialmente modificables y no modificables, que influyen en la tasa de progresión de la enfermedad (factores pronósticos; p. ej., aparición de esteatosis hepática, edad avanzada)	Estos conocimientos a menudo se basan en cohortes clínicas y requieren un seguimiento prolongado
Comorbilidades	Enfermedad coexistente o concomitante, por lo general crónica, presente en la misma persona al mismo tiempo que la indicación	Puede que no se identifiquen hasta que acuden por la indicación y su definición puede ser compleja o amplia (p. ej., insuficiencia renal, trastorno autoinmunitario)
Patrones de tratamiento	Tratamiento de referencia actual, definido por las sociedades profesionales y/u organismos del Gobierno a partir de lo que se sabe de la eficacia de los tratamientos	La variación geográfica en los estándares asistenciales (por diferencias en la disponibilidad de herramientas diagnósticas, las modalidades de tratamiento, los vademécum locales, los planes de seguros y las normativas) pueden repercutir en el uso o ausencia de uso de una modalidad de tratamiento
Necesidad no cubierta	Proporcionar un tratamiento para una enfermedad para la cual el diagnóstico o tratamiento no quedan suficientemente cubiertos por los tratamientos disponibles, normalmente para una enfermedad grave o potencialmente mortal. Puede expresarse como prevalencia o	El contexto social y político y la complejidad de la enfermedad podrían sesgar a la baja la prevalencia de la necesidad no cubierta (p. ej., antivíricos dirigidos al hígado en pacientes con enfermedades metabólicas, renales o cardíacas coexistentes)

	porcentaje de no tratados o no respondedores al tratamiento	
Utilización de medicamentos	Exposición a medicamentos medida a partir de datos de ventas, dispensaciones, prescripciones registradas, datos facilitados por los pacientes o recetas	Puede que no haya datos a nivel del paciente para la indicación específica si se utilizan datos de ventas y dispensaciones o, de haberlos, se limiten a unas pocas variables como la edad y el sexo del paciente si se utilizan los datos de prescripción
MÉTODOS: DISEÑOS DE ESTUDIOS PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD		
Estudio observacional	Presentación de la investigación y contraste estadístico de una hipótesis sobre la relación de la exposición y los resultados, sin que el investigador aplique ninguna intervención o tratamiento directamente a ningún paciente	La posible información acerca de los factores de confusión puede no estar disponible o ser insuficiente debido a sesgos al estimar el riesgo relativo
Estudio transversal	Investigación de las exposiciones a fármacos y los acontecimientos que aparecen como resultado en un momento o periodo, sin diferenciar si el resultado ya estaba presente	Este método no permite determinar el riesgo de un resultado a causa de una exposición
Estudio de cohortes (longitudinal, prospectivo)	Se somete a seguimiento a pacientes que no presentan el resultado de interés durante un periodo de tiempo definido acorde con el periodo de latencia esperado para la aparición del resultado. A continuación, se compara la tasa de aparición del acontecimiento entre los expuestos y los no expuestos	Hace falta un tamaño grande de la muestra y tener en cuenta el periodo de latencia. Las posibles pérdidas para el seguimiento pueden ser un problema, la exposición puede variar. Las exposiciones múltiples dificultan la evaluación de la causalidad. Si los datos no se anonimizan, puede haber problemas de privacidad. El tiempo necesario para obtener la información sobre la enfermedad y la exposición, el coste y el tiempo necesario para completar el estudio son posibles desventajas
Estudio de cohortes retrospectivo	Se crea una cohorte de forma retrospectiva, normalmente a partir de una base de datos preexistente de beneficiarios de servicios sanitarios	La exposición se crea mediante un algoritmo que podría carecer de sensibilidad y especificidad a esos intervalos de dosis, formulaciones y duración de uso. Los miembros de la cohorte podrían no ser representativos de la población en riesgo, al incluir solo a los que tuvieron acceso al tratamiento por sus enfermedades
Estudio de casos y controles	Se comparan casos que presentan la enfermedad u otro resultado en salud de interés con un grupo de comparación que no presenta la enfermedad u otros resultados en salud de interés durante una franja de tiempo, con el objetivo de evaluar y comparar retrospectivamente la frecuencia de una exposición en ambos grupos	Con este diseño no se puede calcular la tasa de incidencia ni el riesgo relativo. Es adecuado para evaluar la repercusión de enfermedades y exposiciones raras. En ocasiones, es difícil establecer la relación temporal entre la exposición y la enfermedad. La posibilidad de sesgos es mucho mayor que en un estudio de cohortes longitudinal, ya que los casos y los controles disponibles para la evaluación podrían depender de diferencias en la supervivencia, sesgos de recuerdo al recoger los datos y pérdida de precisión debido al muestreo

Epidemiología en el desarrollo clínico de los medicamentos

La evaluación de las necesidades no cubiertas sirve de guía para la investigación y el desarrollo de medicamentos. La función de la

epidemiología en el desarrollo de medicamentos se centra en la identificación del número de personas de la población total de interés, estimado a partir de determinaciones epidemiológicas. Se aplican los posibles criterios de inclusión y exclusión en función de lo que se conoce acerca de los factores de riesgo, las comorbilidades y los factores pronósticos para tratar de perfeccionar el tamaño estimado y la localización de las poblaciones potencialmente idóneas para el estudio. Esto permite al equipo de desarrollo clínico centrarse en poblaciones más específicas y planificar un reclutamiento eficaz.

Al establecer el perfil de la enfermedad, también se obtiene un contexto fundamental para la evaluación de la seguridad de los medicamentos durante los programas de desarrollo. Los pacientes que reciben un tratamiento pueden experimentar acontecimientos relacionados con la salud mientras toman los medicamentos o después de completar el tratamiento. Estos acontecimientos pueden deberse a una comorbilidad o tratamiento concomitante, predisposición genética o exposiciones ambientales. Es importante tener en cuenta los principales factores de confusión ([cuadro 5.9](#)) que podrían distorsionar la asociación entre un tratamiento específico y los acontecimientos relacionados con la salud para obtener una verdadera asociación sin factores de confusión. El primer paso consiste en evaluar las tasas generales de acontecimientos específicos en diversos subgrupos de pacientes para obtener información importante que permita identificar los posibles factores de confusión que deban tenerse en cuenta al comprobar e interpretar los datos clínicos de seguridad.

Cuadro 5.9 Repercusión de los factores de confusión

- Un factor de confusión es aquel que se asocia tanto a la exposición como al resultado. Si no se identifica y controla en el análisis, la magnitud y el sentido de la asociación podrían ser falsos.

La epidemiología también evalúa las investigaciones publicadas sobre tasas generales (en caso de haberlas) o realiza estudios postautorización para obtener un contexto del riesgo entre la población expuesta al medicamento. Además, la epidemiología también puede realizar estudios observacionales tras plantear una hipótesis para abordar aspectos de seguridad específicos con datos de la práctica clínica real (p. ej., datos de seguros médicos, historia clínica electrónica) o con datos recogidos especialmente a través de registros de enfermedades, medicamentos, dispositivos o embarazos (v. [cap. 3](#)).

Función de la epidemiología en la obtención y el mantenimiento de la autorización de

comercialización

Los datos epidemiológicos son fundamentales para diversos tipos de expedientes reglamentarios como la autorización acelerada, la solicitud de designación de medicamento huérfano, dispensa de un plan de investigación pediátrica, PGR e instancias reglamentarias especiales. Estos datos pueden obtenerse a partir de las publicaciones, sistemas rápidos de vigilancia de incidencias o estudios observacionales bien diseñados. Estas evaluaciones epidemiológicas permiten identificar si se produce un posible acontecimiento similar en una población sin tratar con la indicación, su magnitud, si se limita a un subgrupo determinado de la población (p. ej., personas con un genotipo concreto) y si el acontecimiento puede asociarse o explicarse por la presencia de comorbilidades (p. ej., el riesgo de IM solo aparece en sujetos con diabetes). La amplia disponibilidad de datos sanitarios informatizados y el reconocimiento de la necesidad de conocer la repercusión real sobre la salud pública respecto a la seguridad y eficacia del fármaco más allá de su utilización impulsarán la realización de más estudios epidemiológicos originales, tanto descriptivos como observacionales, que podrán incluirse en los documentos normativos. Esto ha provocado que las autoridades reguladoras cada vez soliciten más estudios poscomercialización. Si se dispone de los datos epidemiológicos antes de tomar decisiones relacionadas con el registro, se puede aumentar la eficacia de la respuesta a cualquier comunicado realizado por las autoridades reguladoras.

En el contexto posterior a la comercialización, se aplican unos principios similares. La epidemiología desempeña un papel fundamental al vigilar constantemente la utilización (exposición) de los medicamentos y biofármacos autorizados. La utilización del producto se evalúa por medio de los datos de ventas. A medida que aumenta la disponibilidad de datos informatizados de la vida real, se puede determinar la utilización de un producto en función de la edad, el sexo y otros aspectos clínicos importantes. Cuando se llega a un grado de utilización suficiente, se pueden determinar las tasas generales de los posibles acontecimientos de seguridad de interés en la población indicada, así como en subpoblaciones específicas con riesgo de dichos acontecimientos. Este papel de vigilancia que desempeña la epidemiología es esencial, ya que los ensayos clínicos a menudo no cuentan con el tamaño muestral necesario para detectar acontecimientos raros, como la taquicardia ventricular helicoidal (*torsades de pointes*), que pueden influir en el perfil de seguridad de un fármaco. Además, la selección y el tamaño de las poblaciones de los ensayos clínicos se determinan en función de unos criterios de inclusión y exclusión a fin de maximizar la comprensión de la eficacia del fármaco. Esta limitación de los conocimientos acerca del alcance o la exposición en la práctica real en el momento de la autorización seguirá siendo un problema importante en la era de la medicina personalizada, ya que cada vez se autorizan más medicamentos basándose en subpoblaciones de una enfermedad (p. ej., variaciones genotípicas específicas de los cánceres), a pesar de lo cual su uso suele ser más amplio una vez autorizados.

En resumen, el conocimiento y la puesta en común de datos acerca de la epidemiología fundamental de la indicación, independientemente de la etapa del ciclo vital del medicamento, sitúa al epidemiólogo como un socio estratégico en el contexto normativo que influye en las decisiones tanto internas como externas a la empresa. Para asesorar y aportar contribuciones a los distintos documentos normativos es necesario conocer las directrices, normativas e iniciativas vigentes más importantes, lo que podría repercutir en el éxito del desarrollo del medicamento y en su posterior mantenimiento en el mercado. Por ejemplo, el asesoramiento y las aportaciones de la epidemiología son casi rutinarios durante el proceso de identificación de señales, la presentación de solicitudes de registro de nuevos medicamentos, las autorizaciones aceleradas, los PGR, las solicitudes de dispensa, los estudios de seguridad posautorización, los estudios de eficacia posautorización y los estudios de investigación posteriores a la comercialización (voluntarios y obligatorios) solicitados por los organismos reguladores.

En la [tabla 5.4](#) se muestran varios ejemplos de iniciativas actuales de las autoridades reguladoras que repercuten en la práctica de la epidemiología en la industria farmacéutica. Por ejemplo, la FDA, como parte de su iniciativa Sentinel, está generando evaluaciones de una base de datos distribuida formateada en función de un modelo común de datos. Estas evaluaciones se publican e incluyen patrones de utilización de fármacos, notificaciones de errores médicos y tasas de incidencia de determinados resultados en salud relacionados con exposiciones, así como informes sobre nuevos métodos de evaluación de la seguridad en el contexto posterior a la comercialización mediante el uso de bases de datos de salud informatizadas ([cuadro 5.10](#)).

Tabla 5.4

Ejemplos de iniciativas reglamentarias que influyen en la función de la epidemiología en la in

Iniciativa	Descripción/página web
FDA Sentinel	Vigilancia activa en bases de datos enlazadas y formateadas según un CDM para el seguimiento activo de los resultados en salud derivados del tratamiento, https://www.sentinelinitiative.org/
Guías	FDA: «prácticas óptimas para realizar y presentar los resultados de estudios farmacoepidemiológicos de seguridad utilizando conjuntos de datos sanitarios informatizados», https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm243537.pdf

Guías	EMA: ENCePP Guía de estándares metodológicos en farmacoepidemiología, http://www.encepp.eu/
Vías aceleradas de autorización de medicamentos o biofármacos	EMA PRIME: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2016/03/WC500202670
Vías aceleradas de autorización de medicamentos o biofármacos	Ley de Curas del Siglo XXI (ley pública 114-255) https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf

CDM, modelo de datos comunes; ENCePP, red europea de centros de farmacoepidemiología y farmacovigilancia.

Cuadro 5.10 Iniciativa Sentinel de la FDA

- La iniciativa Sentinel es una colaboración público-privada para desarrollar un sistema dirigido a obtener información a partir de los datos sanitarios informatizados de múltiples fuentes a fin de evaluar la seguridad y el grado de utilización de los medicamentos autorizados. Este método de vigilancia activa para detectar señales de seguridad complementa al antiguo método pasivo consistente en la revisión de los acontecimientos adversos notificados espontáneamente.

Los datos y estudios epidemiológicos pueden tener una importante repercusión en las fichas técnicas de los medicamentos. En la [tabla 5.5](#) se muestran algunos ejemplos de cómo las perspectivas epidemiológicas han influido en las decisiones reguladoras en el ciclo vital de los medicamentos ([cuadro 5.11](#)).

Tabla 5.5

Ejemplos de señales evaluadas a partir de métodos epidemiológicos que influyen en el ciclo vital de un fármaco

Señal de seguridad	Descripción de la acción epidemiológica para evaluar un problema	Fuente de datos epidemiológicos	Resultado
Posible aumento del riesgo de fracturas de cadera, muñeca y vertebrales con el uso de IBP	Seis estudios de cohortes, dos de los cuales mostraron una relación dosis-respuesta con un uso más prolongado de IBP	FDA ⁵	Comunicación a los profesionales sanitarios acerca del posible riesgo de fracturas si los IBP se usan a dosis altas durante periodos prolongados
Efecto teratogénico de los antiepilépticos	Se desarrollaron registros de pacientes para obtener información sobre fármacos específicos (producto, dosis, momento de su uso durante el embarazo) y la prevalencia de los defectos congénitos evaluados como resultados del embarazo	Registro norteamericano de antiepilépticos durante el embarazo, Hernández-Díaz y cols. ⁶	Advertencia especial para ciertas indicaciones

IBP, inhibidores de la bomba de protones.

Cuadro 5.11 Datos sanitarios de la vida real

- El uso de grandes bases de datos sanitarias informatizadas de la práctica clínica real ofrece a los epidemiólogos la oportunidad de evaluar posibles señales de seguridad, solucionando así las limitaciones del tamaño muestral y la generalización de los ensayos clínicos.

Análisis de la evidencia epidemiológica

Es necesario realizar una valoración crítica de las publicaciones revisadas por expertos (*peer-reviewed*) que presentan datos e interpretaciones epidemiológicos, para tomar decisiones o cumplimentar una solicitud reglamentaria. En cada una de las etapas mencionadas del ciclo vital de un medicamento, deben recopilarse y revisarse publicaciones científicas (incluidas investigaciones epidemiológicas). Esta revisión puede tener diversas finalidades, como la identificación de cambios en los criterios diagnósticos y la publicación de resultados nuevos de grandes estudios que modifican la evolución de una enfermedad de interés. Independientemente de su finalidad, hay que tener en cuenta el grado de evidencia y pueden ser necesarias evaluaciones interdisciplinarias en las que intervenga un experto en epidemiología.

La revisión bibliográfica

Una revisión bibliográfica es un estudio exhaustivo de las publicaciones y la información (recursos en línea, consultas en línea, etc.) basado en la selección de unos términos, periodos de tiempo e idiomas. El primer paso del proceso de la revisión bibliográfica es seleccionar los términos oportunos para la finalidad de la búsqueda y para la pregunta específica formulada. Pongamos como ejemplo la pregunta «¿cuál es la tasa general de descompensación hepática entre pacientes que reciben antivíricos de acción directa (AAD) como tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C?». Los términos de la búsqueda deberían representar el concepto médico (p. ej., «ascitis», «hipertensión portal»), la población de interés (pacientes tratados con AAD) y los diseños del estudio que aportarían información sobre la tasa (estudio de cohortes, tasa de incidencia, epidemiología). El buscador MeSH (Medical Subject Headings) es una herramienta de búsqueda en línea que permite seleccionar términos y descriptores clave de posible interés para la búsqueda, y relacionarlos jerárquicamente. El resultado final de una búsqueda bibliográfica es una lista de referencias. Las referencias pueden corresponder a publicaciones individuales, una revisión sistemática, un metaanálisis, presentaciones y resúmenes de conferencias y tablas de datos descargados de Internet. La prioridad para la selección es la siguiente: artículos de revisión, revisiones sistemáticas, metaanálisis, comunicaciones importantes y publicaciones de investigación primarias, todos ellos publicados en revistas arbitradas (*peer-reviewed*) en periodos de tiempo durante los cuales los métodos diagnósticos siguiesen la práctica aceptada. La revisión debe tener en cuenta tanto las asociaciones negativas como las positivas. En la [tabla 5.6](#) se resumen los pasos que seguir en la recopilación de publicaciones que deben revisarse y/o incluirse.

Tabla 5.6

Pasos del proceso de revisión bibliográfica

- Definir las preguntas principales
- Identificar el objetivo contextual de la búsqueda (p. ej., evolución natural, incidencia de acontecimientos adversos en el grupo de comparación, factores de riesgo)
- Especificar la población de interés
- Definir el concepto médico relacionado con la pregunta
- Determinar cómo debe medirse el concepto médico (p. ej., información notificada por los pacientes a través de encuestas, códigos del CIE-10 para diagnósticos o procedimientos, combinaciones de métodos)
- Definir la exposición
- Determinar los medios aceptables para medir la exposición (p. ej., prescripciones registradas, prescripciones realizadas, dosis usadas en un ensayo clínico)
- Elegir las palabras y términos de búsqueda, así como sus sinónimos, para elaborar una lista de palabras clave
- Desarrollar el algoritmo de búsqueda (ejemplo de lógica booleana: hepatitis C Y [epidemiología O incidencia O prevalencia]; ejemplo de comodín: anomalía congénita $\Rightarrow$ anomal^{*}, malform^{*})
- Identificar las fuentes de datos/bases de datos/páginas web de las que obtener la información bibliográfica epidemiológica (MEDLINE, Embase, CINAHL, Scopus, Cochrane; CDC, OMS, FDA, EMA, NIH)
- Consultar a un experto en la materia para obtener más autores, estudios, publicaciones
- Valorar críticamente la idoneidad del estudio para las prácticas de seguridad (p. ej., ¿es la información aportada realmente una medida del riesgo en una población de comparación pertinente?)
- Evaluar cómo se analiza la relación entre la exposición y el resultado
- Reconocer los puntos fuertes y débiles de las referencias bibliográficas respecto a la seguridad del producto, especialmente en cuanto a la validez de la exposición y a la medida de las variables de seguridad

* (para buscar formas distintas de escribir las mismas palabras).

¿Qué es una revisión sistemática?

Una revisión sistemática es una metodología estructurada para reunir, valorar críticamente y sintetizar estudios originales cuyos participantes cumplen unos criterios predefinidos semejantes a los de la población de interés para la indicación. Suelen incluirse bases de datos como MEDLINE, Embase, CINAHL y Scopus, así como un periodo de tiempo predefinido, la designación de idiomas y una lista de palabras clave. En la búsqueda, también se incluyen las listas de referencias de los artículos pertinentes de la revisión. Se aplican unos criterios de selección para minimizar el sesgo al reunir los estudios de interés, como un sistema de clasificación para determinar la calidad de los artículos y determinar el nivel de evidencia que podría aportar un artículo⁷. Los detalles se exponen en una tabla en la que se resumen los estudios y en la que se indican el autor, el año, el tamaño y las características de la población, los métodos de obtención de la muestra, la descripción de la intervención (o exposición) y cómo se cuantificaron los resultados (cuadro 5.12).

Cuadro 5.12 Revisión sistemática de estudios científicos

- Una revisión sistemática es un estudio de investigación formal que sigue una estructura predefinida para localizar, recuperar, evaluar y resumir las publicaciones de varios estudios que intentan responder a una pregunta parecida. Los estudios seleccionados cumplen ciertos criterios predefinidos de calidad y detalle de los datos.

¿Qué es un metaanálisis?

Un metaanálisis es un resumen y análisis estadístico de los resultados obtenidos a partir de datos primarios agrupados con detalle suficiente publicados en estudios comparativos (es decir, estudios con la misma exposición o tipo de exposición). Para obtener los estudios que analizar, se sigue el proceso anteriormente mencionado para una revisión sistemática. Sin embargo, existen tres pasos más: (1) determinar qué publicaciones contienen estudios diseñados de manera que proporcionen el mayor nivel de evidencia y de detalle de los datos para el análisis y (2) determinar qué datos se extraen para el análisis cuantitativo agrupado, debiendo mantenerse el enmascaramiento del título y el autor del estudio tanto para la extracción como para el análisis. El resultado cuantitativo debe incluir un resumen de medidas para cada estudio incluido, un resumen general de la medida del efecto (p. ej., diferencia de riesgo) o de la asociación (*odds ratio* [cociente de posibilidades] o riesgo relativo) y sus IC respectivos, y la evaluación de la heterogeneidad (expresada como I^2) de los estudios individuales. Cuanto menor sea la heterogeneidad entre las medidas del efecto o la asociación utilizadas en los estudios, mayor será la probabilidad de que el resultado de la exposición o intervención sea real, dentro de un cierto grado de confianza. Es posible agrupar o combinar datos brutos procedentes de estudios individuales, pero para ello puede ser necesaria la aprobación de la junta de revisión institucional en caso de no cumplirse los requisitos de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Médicos de 1996.

Tanto la revisión sistemática como el metaanálisis precisan un protocolo escrito y un conjunto mínimo de elementos para la notificación/inclusión de un artículo en el análisis de la evidencia. Como ilustración de este aspecto, se utiliza el diagrama de flujo de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para resumir los resultados de los artículos incluidos tras realizar una revisión bibliográfica. En función del objetivo del estudio y del tipo de diseño del estudio, los artículos podrán incluirse únicamente en la revisión sistemática; algunos tal vez solo cumplan los criterios para ser incluidos en un metaanálisis (fig. 5.1). Los artículos individuales que alcancen la calidad deseada podrán incluirse en las evaluaciones de seguridad y en distintos tipos de respuestas y documentos normativos.

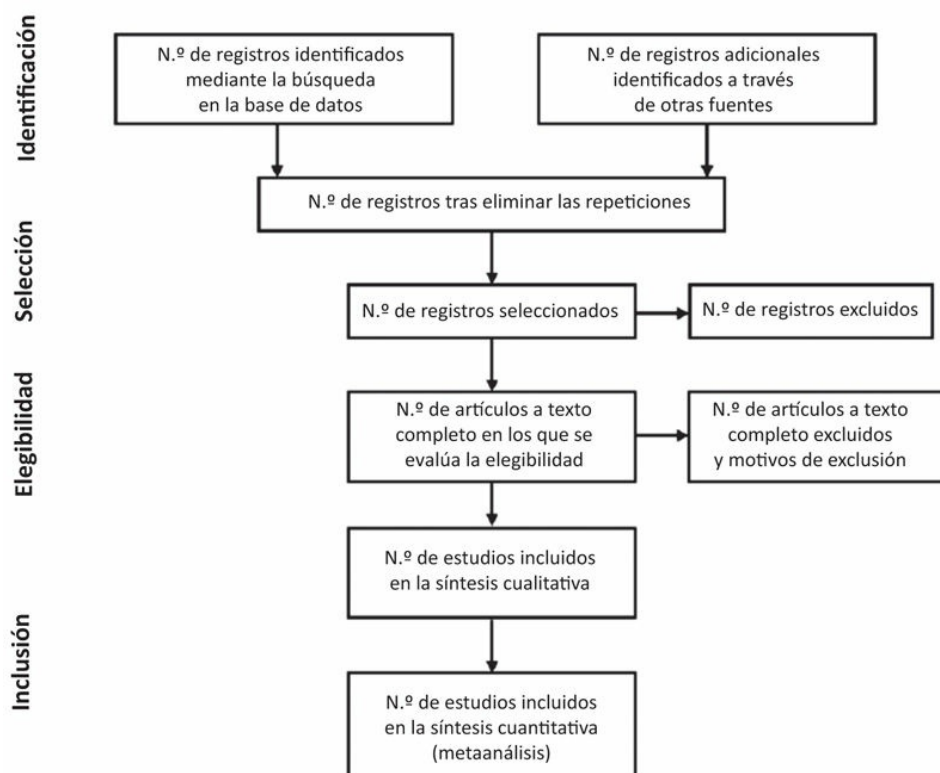


FIG. 5.1 Esquema del flujo de información a través de las diferentes etapas de una revisión sistemática o metaanálisis. (Reproducido a partir de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6[7]:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.)

¿Cómo se realiza la valoración crítica de un estudio publicado?

No todos los artículos obtenidos en una búsqueda bibliográfica tendrán los elementos necesarios para evaluar la seguridad. Las preguntas que deben responderse para seleccionar un artículo o estudio epidemiológico para evaluar la seguridad se muestran en la [tabla 5.7](#). La elaboración de una lista de comprobación resulta útil para valorar críticamente un artículo o un estudio. Los que se seleccionen para una evaluación FV, una revisión sistemática o un metaanálisis dependerán de la finalidad del artículo (p. ej., evaluar un nuevo método diagnóstico, determinar el riesgo de un acontecimiento en una población tratada) y el diseño del estudio. En el [cuadro 5.13](#) se enumeran algunas listas de comprobación.

Tabla 5.7

Valoración crítica de un artículo o estudio epidemiológico: aspectos que tener en cuenta

FUENTE/RESUMEN/INTRODUCCIÓN

- ¿Cuál es la calidad de la publicación?
- ¿Cuál es la trayectoria profesional y filiación del autor y de dónde proviene la financiación?

- ¿Se puede utilizar este artículo para la detección de señales o para reforzar una señal?
- ¿Se abordan las repercusiones para la salud pública (magnitud del problema, gravedad, morbilidad, mortalidad, utilización, tendencias)?
- ¿Se citan artículos fundamentales para proporcionar un contexto?
- ¿Se planteó alguna hipótesis?

MÉTODOS

- ¿Es la población semejante a nuestra población de interés?
- ¿Es suficiente el tamaño de la muestra? ¿Permite el tamaño de la muestra extraer conclusiones acerca de los subgrupos de la población?
- Generabilidad a la población de interés
- ¿Se ha evaluado la fiabilidad y la validez para clasificar la exposición y los resultados en salud? ¿Se utilizaron medidas objetivas o comunicadas por los pacientes? ¿Se ha evaluado la capacidad de estos métodos para seguir el ritmo de los cambios que se produzcan con el tiempo?
- ¿Qué nivel de evidencias puede aportar el diseño del estudio?
- ¿Son los métodos estadísticos adecuados para las preguntas formuladas y para el diseño del estudio, el grado de determinación de la exposición y el resultado y el tamaño de la muestra, y se han controlado debidamente en cuanto a los factores de confusión?

ANÁLISIS

- ¿Cómo de semejantes o diferentes fueron los no respondedores de los respondedores? ¿Cómo de semejantes o diferentes fueron los que finalizaron el estudio en comparación con los que lo abandonaron o se perdieron para el seguimiento?
- ¿Es el análisis estadístico adecuado para el grado de determinación de la exposición y el resultado en salud, el tamaño muestral y la hipótesis?

RESULTADOS

- ¿Se han presentado las características de la muestra con suficiente detalle?
- ¿Se han presentado los resultados bivariantes para todos los términos principales?
- ¿Qué términos se han incluido en los modelos multivariantes? ¿Cuáles son los términos de estos modelos dirigidos a minimizar los factores de confusión?
- ¿Cuáles son estadísticamente significativos? ¿Cuáles son las magnitudes de las estimaciones puntuales y las asociaciones?
- ¿Cuáles son las amplitudes de los intervalos de confianza?

DISCUSIÓN

- ¿Cuál es la conclusión principal? ¿Está respaldada por los datos y por su análisis? ¿Coincide con lo indicado en el resumen?
- ¿Cuál es el grado de evidencia para la causalidad entre la exposición y el resultado?
- ¿Cómo se hace frente a los sesgos y factores de confusión?

Cuadro 5.13 Algunas listas de comprobación útiles para la valoración crítica de artículos sometidos a revisión científica externa

- Estudios sobre diagnóstico/pronóstico: STARD.
- Informes de un caso/series de casos: CARE.
- Estudios observacionales: STROBE.
- Estudios de eficacia comparativa: GRACE.
- Ensayos aleatorizados: CONSORT.
- Revisiones sistemáticas: PRISMA.
- Metaanálisis: MOOSE.

La muestra del estudio: ¿es aplicable a la población expuesta al fármaco de interés?

Rara vez se estudia una población en su totalidad; por lo general, solo se analiza una muestra. Por este motivo, hay que tener cuidado a la hora de determinar si la muestra es representativa de la población y si la entidad de la enfermedad en la muestra es adecuada para la evaluación de la seguridad. Para evaluar la idoneidad de una muestra, es necesario contar con una definición bien caracterizada de la enfermedad de interés, una descripción de la localización utilizada para seleccionar la muestra (por límites geográficos, restringida a las derivaciones al centro, por conveniencia, etc.) y una explicación de cómo se seleccionó la muestra (al azar o de conveniencia) y de qué proporción de la población estuvo representada en la muestra (o cuántos individuos había en la muestra). Por ejemplo, uno de los estudios sobre prevalencia de demencia en la enfermedad de Alzheimer en Canadá fue el Canadian Study of Health and Aging (CSHA)⁹. Esta investigación abarcó cinco regiones de Canadá mediante una muestra aleatoria de 10.263 personas extraídas de la comunidad y de establecimientos sanitarios. En el CSHA se utilizó un muestreo aleatorio con estratificación por edad, sexo, región y lugar de residencia (en la comunidad o en una institución) para garantizar que la muestra fuese representativa. Sin embargo, si la finalidad del estudio era evaluar la prevalencia de deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer incipiente, los datos de esta muestra podrían no ser adecuados.

¿Existe una hipótesis del estudio? (cuadro 5.14)

La presentación de una hipótesis claramente definida permite al lector determinar si el resultado de interés y la forma de medirlo, la población de estudio, las fuentes de exposición y los métodos estadísticos son adecuados para evaluar la seguridad. Para plantear una hipótesis, hay que tener en cuenta el tipo de relación analizada (asociación, correlación, diferencia) con la variable (o exposición) independiente y con la variable dependiente o resultado de interés. Se recomienda plantear la hipótesis de una manera neutra (hipótesis nula) para evitar los sesgos subjetivos a la hora de interpretar los resultados del estudio.

Cuadro 5.14 Ejemplo de hipótesis nula:

- No existe ninguna asociación entre la exposición al fármaco A y la aparición del acontecimiento B en la población tratada con el fármaco A.

¿Se proporcionan las medidas epidemiológicas adecuadas?

Si la pregunta del estudio se refiere a la carga de la enfermedad, la medida general más oportuna sería la tasa de prevalencia de esa enfermedad. Sin embargo, si el objetivo es evaluar el riesgo de un resultado relacionado con

una exposición, es necesario un estudio longitudinal (o prospectivo). En ambos casos, también es necesario tener en cuenta si la medida epidemiológica refleja correctamente la frecuencia de aparición de la enfermedad en los subgrupos poblacionales o en uno que sea específico de la indicación de interés.

¿Se describen claramente el diseño del estudio, el método de muestreo y el tamaño de la muestra, y son adecuados para la pregunta formulada?

El diseño del estudio debe ser adecuado para generar la medida epidemiológica. El estudio debe estar dirigido a obtener información de toda la población o de una muestra representativa de la población de interés (en la que está indicado el medicamento específico). El resultado debería ser que la muestra de estudio refleje la presencia de la enfermedad en la población de interés a la que estaría dirigido el tratamiento farmacológico. Se sabe que la prevalencia o incidencia de algunas enfermedades varían en distintas regiones geográficas y sectores de la población. Por ejemplo, es previsible que las personas mayores de 85 años y las que viven en residencias de ancianos presenten unas mayores tasas de prevalencia de demencia. En algunos problemas de salud, las tasas son diferentes entre varones y mujeres. Las variables sociodemográficas, como el nivel educativo, pueden variar entre distintos países. Por lo tanto, la muestra del estudio debe describirse con suficiente detalle como para que otros investigadores puedan determinar si es comparable a su población de interés. Los datos que permitan comparar a los participantes en el estudio con los que se rechazaron o no quisieron participar ayudan a otros investigadores a determinar para quién es representativo el grupo del estudio y si la descripción o medida relativa presenta algún tipo de sesgo.

¿Cómo se clasifican y miden los resultados en salud?

Los resultados en salud se definen como aquellos acontecimientos que suceden a consecuencia de una intervención. Pueden determinarse clínicamente (exploración física, análisis de laboratorio, pruebas de imagen), ser comunicados por los pacientes u observarse (como las fluctuaciones de la marcha o el movimiento observados por un profesional sanitario o un cuidador). Algunos resultados en salud precisan evaluaciones complejas para determinar su presencia o ausencia. Por ejemplo, algunas enfermedades, como la demencia, pueden clasificarse de formas distintas en los estudios en función del país de la población de estudio. En Estados Unidos se usa el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM), en Europa continental se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y en Reino Unido se usa el CAMDEX (Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination). Otras escalas de medida de la demencia y guías de práctica profesional, que cambian con el tiempo, pueden repercutir en la

clasificación de la demencia, entre muchas otras enfermedades. Hay que prestar atención a la versión de la clasificación de enfermedades mencionada en un estudio a fin de evaluar su idoneidad para evaluar la seguridad. En el estudio de Framingham realizado en Estados Unidos, la presencia de demencia se determinó mediante el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) y un grupo de expertos entre los que se incluyó un neurólogo y un neuropsicólogo¹⁰. Muchos problemas de salud no son fáciles de diagnosticar o definir, y algunos se clasifican por estadios, de forma que los casos leves no siempre son fáciles de distinguir hasta después del fallecimiento, como sucede con muchos de los trastornos neurodegenerativos.

¿Se han medido los resultados en salud sin incurrir en sesgos?

Para determinar la presencia de algunos resultados en salud en estudio, es necesaria en gran medida la opinión de los evaluadores o entrevistadores; por tanto, es preferible que los evaluadores con formación sean independientes y desconozcan (es decir, estén enmascarados) la situación clínica del sujeto o, en ocasiones, incluso la finalidad del estudio. Es importante que entre los sujetos evaluados se incluyan tanto los considerados positivos como negativos. Si se utiliza más de un evaluador, la fiabilidad entre evaluadores o entre las distintas observaciones de un mismo evaluador de las determinaciones clínicas debe ser elevada y reflejarse en los artículos publicados. Todos los entrevistadores o evaluadores deben usar los mismos criterios, incluidos los detalles de cada problema de salud, como su duración. Esto es especialmente importante al diagnosticar un trastorno como la enfermedad de Alzheimer, para lo cual son necesarias numerosas determinaciones o evaluaciones cognitivas a fin de descartar otros problemas de salud.

¿Es aceptable la tasa de respuesta?

Los datos perdidos son un aspecto importante. La ausencia de datos de un gran número de los participantes seleccionados para un estudio ([cuadro 5.15](#)) podría tener una importante repercusión en la medición epidemiológica del estudio, dando lugar a una ausencia de validez de la exposición evaluada y de su relación con el resultado. Se ha sugerido que una tasa de respuesta entre dos tercios y tres cuartos de la población de un estudio es generalizable a las muestras poblacionales. Por tanto, en muchos estudios se acepta una tasa de respuesta del 70%. En el caso de la demencia, es posible que una proporción considerable de las personas que no responden padezcan demencia, lo que daría lugar a una infraestimación de la prevalencia. Dado que un número elevado de sujetos que abandonan el estudio, rehúsan el tratamiento o están «ilocalizables» podría comprometer la validez de un estudio, los autores deben describir los motivos de la ausencia de respuesta y comparar a las personas del estudio con otras que no participan en el estudio en cuanto a sus características sociodemográficas. Si los motivos para la

ausencia de respuesta no parecen relacionados con el resultado en salud medido y las características de los individuos que no forman parte de la muestra son comparables a los de la muestra, puede que los investigadores sean capaces de justificar una tasa de respuesta más baja.

Cuadro 5.15 Repercusión de los datos perdidos

- Los datos perdidos influyen en la magnitud y el sentido de la asociación entre la exposición y la enfermedad. Es importante comprender el patrón de los datos perdidos, ya que podría suponer una amenaza para la validez. Los datos perdidos, ¿se producen al azar o existe un patrón (p. ej., en las personas sanas se pierden más datos analíticos que entre las que presentan una enfermedad)?

¿Cuánto dura el seguimiento?

Para determinar la incidencia, todos los sujetos del estudio deben ser objeto de seguimiento y determinaciones para evitar los sesgos durante un periodo de tiempo acorde con la latencia estimada del efecto del tratamiento o de sus efectos secundarios, como el doble de la vida media de la exposición (o, en el caso de una posible neoplasia maligna, los casos expuestos a una intervención farmacológica deben ser objeto de un seguimiento de hasta 10 años). Si las personas fallecen durante el estudio, hay que determinar la causa de la muerte. Es necesario seguir a los sujetos durante un periodo clínicamente razonable, que dependerá de la enfermedad de estudio y de la edad de la población.

¿Cómo se interpretan los resultados (cuadro 5.16)?

Los resultados discordantes identificados en los estudios de una revisión bibliográfica pueden deberse a varios factores, como las diferencias en las poblaciones estudiadas (diferencias subyacentes en las comorbilidades y las exposiciones sin relación con el fármaco), el periodo de estudio, los diseños de los estudios, las variaciones en la técnica utilizada para obtener los resultados en salud, los métodos empleados para clasificar la exposición o los resultados en salud y la medición de la fiabilidad y validez. Estos factores influirán en si se identifica o no una asociación estadísticamente significativa. Los factores de confusión también pueden influir en la interpretación de los resultados. Un factor de confusión es una variable que distorsiona la estimación del riesgo al alza, a la baja o hacia su ausencia. Por ejemplo, en un estudio observacional de cohortes sobre el riesgo cardiovascular, no se observó ningún riesgo (tras realizar el ajuste en función de los factores de confusión) asociado al uso de sibutramina en las poblaciones de estudio de dos países, mientras que en un ensayo abierto aleatorizado se observó un aumento del riesgo^{11,12}. Por estos motivos, es importante tomar nota de las

estimaciones puntuales, los IC de las estimaciones puntuales y el grado de precisión de las estimaciones puntuales. Los IC representan el valor mínimo y máximo de las estimaciones puntuales previsibles después de obtener determinaciones repetidas, habitualmente expresado como IC al 95%. Esto significa que, en el 95% de las ocasiones, el verdadero valor de la medida (p. ej., incidencia, riesgo relativo) está incluido dentro de ese intervalo. Las muestras pequeñas y los acontecimientos raros pueden dar lugar a IC muy amplios. Como regla general, cuando se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el resultado, el valor máximo y mínimo del IC al 95% no se solaparán entre los grupos expuestos y no expuestos, y el IC de la razón o diferencia no incluirá el valor de 1, o el de 0, que corresponden respectivamente con la hipótesis nula ([cuadro 5.17](#)). Cuando un estudio epidemiológico, aunque tenga un tamaño muestral grande, entra en conflicto con los resultados de estudios previos abiertos, aleatorizados o de otro tipo posteriores a la comercialización, hay que prestar atención a la frecuencia de los acontecimientos de interés o al tamaño muestral de cada uno de los estudios. El análisis de acontecimientos combinados (p. ej., evaluar los «resultados cardiacos» en lugar de la «prolongación del QTc») tal vez no profundice lo suficiente en el concepto médico como para determinar la significación estadística de un posible acontecimiento de seguridad como para adoptar medidas¹³. Esto limitaría la capacidad de controlar el riesgo de las iniciativas dirigidas a reducir estos riesgos. En la [figura 5.2](#) se presenta un esquema para evaluar e interpretar los resultados del contraste de hipótesis. Una vez completada la valoración crítica de un artículo, hay que asignarle un nivel de evidencia. En las [tablas 5.7](#) y [5.8](#) se presentan propuestas para efectuar esta asignación. Esto ayudará a seleccionar los artículos revisados en función de su valor para evaluar la seguridad.

Cuadro 5.16 Las conclusiones discordantes entre los estudios se deben a diferencias en:

- Las características de la población.
- El periodo de estudio.
- Los diseños de los estudios.
- Cambios en la clasificación de las enfermedades.
- Acceso de la población al diagnóstico.
- Métodos y criterios para establecer el diagnóstico.
- Medidas de la exposición.
- Recogida de datos entre distintos evaluadores.

Cuadro 5.17 Interpretación del intervalo de confianza

- Cuando el intervalo de confianza para un cociente de riesgos o un riesgo relativo incluye el valor 1, o cuando el intervalo de confianza para una diferencia de riesgo incluye el valor 0, respalda la hipótesis nula de ausencia de asociación.

Resumen de la interpretación del contraste de hipótesis epidemiológico

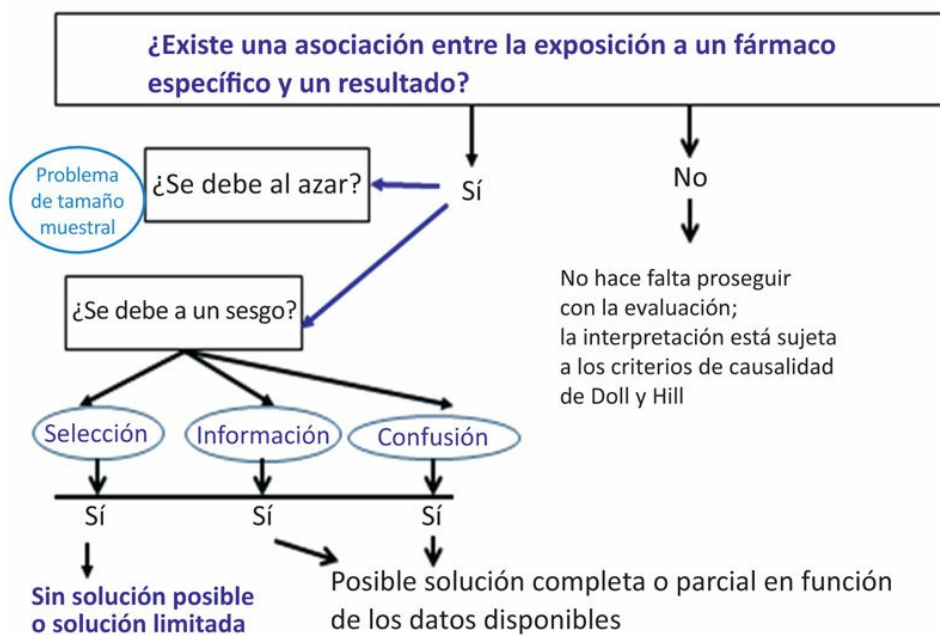


FIG. 5.2 Diagrama de flujo para interpretar los resultados del contraste de hipótesis.

Tabla 5.8

Niveles de evidencia

Nivel	Tipo de evidencia
I	Ensayo clínico aleatorizado
II	Estudio de intervención bien diseñado y controlado sin aleatorización de los pacientes (cuasiexperimental)
III	Estudio observacional longitudinal prospectivo bien diseñado (estudio de cohortes)
IV	Estudio histórico (de cohortes retrospectivas) o de casos y controles
V	Serie de casos
VI	Opiniones de expertos

Adaptado de Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–310.

Fuentes de datos para la práctica de la epidemiología en la industria farmacéutica

Las evaluaciones cuantitativas de la seguridad pueden perfeccionarse mediante el uso de datos, especialmente datos sanitarios informatizados, que aporten contexto. La fuente de datos elegida para esta finalidad depende de cómo se defina la señal (p. ej., valor analítico, concepto médico) y de la población en la que se ha originado (p. ej., ancianos, pacientes con insuficiencia renal). Algunas fuentes de datos utilizadas habitualmente por los epidemiólogos en FV son las siguientes:

- Estadísticas demográficas.
- Datos demográficos poblacionales.
- Sistemas de vigilancia de salud pública.
- Encuestas de población.
- Registros de pacientes.
- Bases de datos de las aseguradoras médicas sobre las visitas de los pacientes.
- Historias clínicas electrónicas.
- Bases de datos de prescripción.

El acceso a los datos puede ser a través de Internet, previo pago o mediante un acuerdo contractual con terceras partes. En algunas situaciones es posible enlazar distintas fuentes de datos. Por ejemplo, los datos de las aseguradoras médicas pueden cruzarse con un archivo electrónico de fallecimientos a fin de determinar la tasa de mortalidad entre los que han utilizado un medicamento con receta específico. Puede que la asociación de estos conjuntos de datos deba ser realizada a través de terceros por motivos de confidencialidad. Se recomienda tener precaución al extraer conclusiones a partir de las bases de datos de salud informatizadas, ya que las diferencias en las poblaciones incluidas (tamaño, región geográfica, financiación de tratamientos, tiempo-persona en la base de datos) y las prácticas asistenciales locales podrían repercutir en las conclusiones. Esto queda ilustrado por el estudio de Oleske y cols.¹⁵, en el que las diferencias en las tasas de artroplastia por edad y sexo eran sorprendentemente diferentes entre Estados Unidos y Reino Unido con la misma indicación ([fig. 5.3](#)). Esto podría deberse a diferencias en el acceso a la asistencia sanitaria, la exposición a los factores de riesgo y las distintas formas de tratamiento, entre otros factores. En el [capítulo 3](#) se exponen con más detalle los usos de las bases de datos sanitarias electrónicas al realizar estudios observacionales para evaluar una posible señal de seguridad.

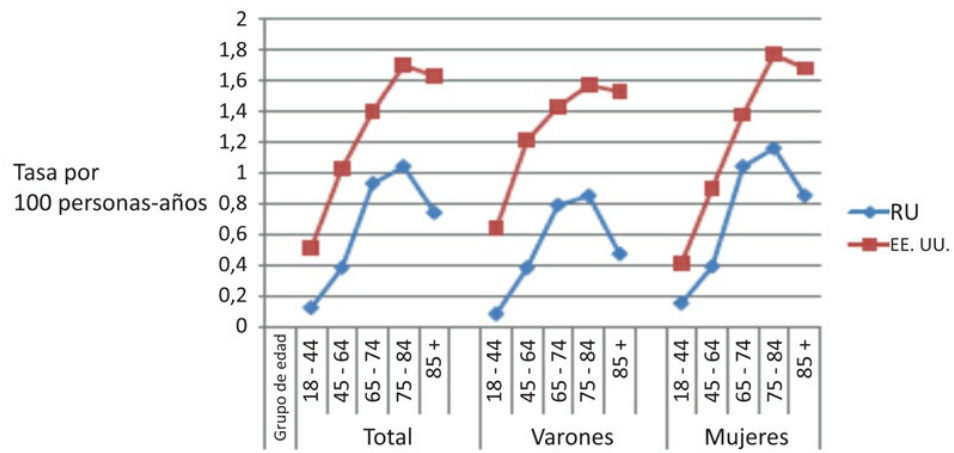


FIG. 5.3 Ejemplo de diferentes bases de datos que proporcionan diferentes tasas de artroplastia primaria de cadera por 100 personas-años en pacientes con artrosis de rodilla por sexo, edad, y país. (Reproducido a partir de: Oleske y cols., 2014¹⁵.)

Competencias y criterios del epidemiólogo en la industria farmacéutica

El puesto jerárquico formal que ocupe un epidemiólogo puede ser distinto en cada empresa farmacéutica, dependiendo de su tamaño y cartera de productos. Por lo general, el grupo epidemiológico forma parte de los departamentos de FV o economía sanitaria e investigación de resultados en salud, aunque también puede encontrarse en el de registro u otros departamentos comerciales y de planificación o en varias secciones de la misma empresa.

Independientemente de la posición que ocupe el epidemiólogo en la estructura de la compañía farmacéutica, debe tener unas competencias básicas necesarias mínimas. Para ello, es necesario contar con unas habilidades y conocimientos técnicos mínimos relacionados con la epidemiología, como el conocimiento acreditado de métodos estadísticos epidemiológicos avanzados, experiencia con la elaboración de propuestas y la gestión de proyectos complejos, aptitudes con el uso de programas estadísticos y uso práctico de grandes bases de datos informatizadas. Esta formación técnica y educativa es esencial por muchos motivos. Dado el veloz ritmo que sigue la industria biofarmacéutica, el epidemiólogo debe aprehender rápidamente el problema científico dentro de un contexto más amplio, contextualizar las preguntas de interés, poner en práctica las preguntas de interés detallando el problema y la estrategia que seguir para resolverlo, y orientar la toma de decisiones para lograr un enfoque proactivo. Otros requisitos son la excelencia en las habilidades de comunicación tanto oral como escrita, especialmente para dirigirse a públicos con distintos perfiles profesionales. Se espera que las colaboraciones y aportaciones traspasen las divisiones de la empresa, como las dedicadas a aspectos de FV, comerciales, reglamentarios, estadísticos, de desarrollo clínico, asuntos médicos, legales y relaciones públicas. Por esta razón, además de contar con unas competencias técnicas en epidemiología, el farmacoepidemiólogo debe demostrar su capacidad para trabajar en equipo como líder y como participante y adoptar el valor de que su función gira en torno a los pacientes y su seguridad. Es muy conveniente que cuente con habilidades de gestión de personal. También es fundamental participar y ser miembro de grupos profesionales y de las áreas terapéuticas pertinentes para profundizar en el conocimiento de los nuevos métodos y avances conseguidos en la biología de la indicación de interés, como la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología, la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados, alguna organización profesional de especialidades clínicas (p. ej., la Sociedad Americana de Oncología Clínica), así como mantenerse actualizado en cuanto a las prácticas habituales, directrices y normativas que influyen en el ejercicio de la epidemiología. El

conocimiento de las tendencias en salud a nivel mundial, aun en el caso de que la empresa pretenda obtener la autorización de comercialización en un solo país, puede obtenerse siendo miembro de estas sociedades, a través de propuestas e interconexiones.

El futuro de la farmacoepidemiología

El modelo epidemiológico de la industria farmacéutica experimentará un cambio evolutivo, pasando de una función exclusivamente de apoyo a desempeñar un papel de liderazgo en todas las fases del ciclo vital biofarmacéutico. Esto se deberá a la complejidad cada vez mayor de los conocimientos acerca de una enfermedad, sus factores de riesgo y la aparición de nuevos métodos para investigarlos; al aumento del número y disponibilidad de bases de datos sanitarias informatizadas (incluidas bases de datos moleculares y genéticas) y de las herramientas utilizadas para realizar búsquedas en estas bases de datos, y en el reconocimiento de la naturaleza multifactorial de los riesgos que pueden derivar del tratamiento. La utilización de nuevas técnicas y métodos de análisis (p. ej., procesamiento de lenguajes naturales) para explorar datos sin estructurar como las redes sociales, así como la capacidad de integrar fuentes de datos nuevas y diferentes, facilitará en gran medida la aplicación de la epidemiología a la práctica de la FV. Por último, la aparición y aceptación de nuevos diseños para los estudios, como el diseño pragmático utilizado en el estudio Salford Lung¹⁶ y otros diseños de estudio aprobados mediante la Ley de Curas del Siglo XXI, dirigida a abordar simultáneamente la seguridad y la eficacia de los medicamentos en contextos poblacionales, precisarán conceptos y métodos epidemiológicos para el diseño, la implementación e interpretación de los estudios.

Bibliografía

1. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 federal food, drug and cosmetic act. *Ann Intern Med*. 1995;122:456–461.
2. Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and clioquinol an epidemiological case-history for diagnosis. *Br J Prev Soc Med*. 1975;29:157–169.
3. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbesterol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878–881.
4. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015;12:14: <http://dx.doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>.
5. US Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: Possible Increased Risk of Fractures of the Hip, Wrist, and Spine with the Use of Proton Pump Inhibitors*; March 23, 2011.
6. Hernandez-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78:1692–1699.
7. Dreyer NA, Velentgas P, Westrich K, Dubois R. The GRACE checklist for rating the quality of observational studies of comparative effectiveness: a tale of hope and caution. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(3):301–308.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
9. The Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000;55:66–73.
10. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *NEJM*. 2016;374:523–532.

11. James WPT, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905–917.
12. Tyczynski JE, Oleske DM, Klingman D, Ferrufino CP, Lee W-C. Safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine) a Retrospective Cohort Study. *Drug Saf*. 2012;35(8):629–644.
13. Strom BL, Eng SM, Faich G, et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-World use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry*. 2011;168:193–201.
14. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305–310.
15. Oleske DM, Bonafede MM, Jick S, Ji M, Hall JA. Electronic health databases for epidemiological research on joint replacements: considerations when making cross-national comparisons. *Ann Epidemiol*. 2014;24:660–665.
16. Woodcock A, Bakerly NA, New JP, et al. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomized phase III real-world effectiveness trial in asthma. *BMC Pulm Med*. 2015;15:160: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0150-8>.

CAPÍTULO 6

Estudios epidemiológicos de la vida real y registros de pacientes

Jerzy Edward Tyczynski, PhD

Ryan Kilpatrick, PhD

Fuentes de datos para los estudios observacionales

Fuentes de datos de la vida real

A pesar del acuerdo general de que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son el «patrón de referencia» para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos candidatos a fármacos en el proceso de desarrollo de los medicamentos, se sabe que los ECA tienen limitaciones a la hora de proporcionar un perfil exhaustivo de la eficacia y la seguridad. Estas limitaciones son las siguientes: población de estudio restringida (definida por los criterios de inclusión y exclusión), seguimiento breve tras finalizar el tratamiento y limitación del tamaño muestral. Por lo tanto, la autorización de comercialización de los medicamentos en investigación está respaldada por datos que aportan información sobre la eficacia y la seguridad con una elevada validez interna, pero cuya extrapolación a una población general de pacientes podría ser limitada^{1,2}. En muchas ocasiones, los ensayos clínicos para el registro consisten en estudios con un solo grupo sin datos comparativos que permitan evaluar la eficacia y la seguridad del producto respecto a otros tratamientos o al placebo. Por esta razón, es necesario evaluar el uso de los medicamentos en la vida real mediante estudios observacionales ([cuadro 6.1](#)).

Cuadro 6.1 Datos de la vida real

- Los datos de la vida real (DVR) desempeñan un papel fundamental al complementar los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
- El uso de DVR permite valorar los resultados de los ECA en el contexto más amplio de la población general.

Los estudios observacionales (epidemiológicos) pueden utilizar datos obtenidos de manera prospectiva para un estudio particular (recogida de datos *de novo*), es decir, una recogida de datos primarios, o utilizar datos que ya se habían recogido con otra finalidad (p. ej., como parte de registros administrativos o sanitarios), que se denominan datos secundarios².

Existen varios tipos de datos de la vida real (DVR) (fuentes de datos secundarios) que pueden utilizarse para realizar estudios observacionales. En general, existen dos amplias categorías de fuentes de datos de este tipo: las historias clínicas y los datos administrativos de seguros médicos². Las distintas fuentes de datos presentan características diferentes en cuanto a su alcance, seguimiento o capacidad de cruzarlas con otras fuentes. En la [tabla 6.1](#) se exponen las principales características de los dos tipos principales

de datos secundarios.

Tabla 6.1

Características de las bases de datos utilizadas en las investigaciones observacionales

	Bases de datos de historias clínicas electrónicas	Bases de datos administrativos de seguros médicos
Fuente	Historias clínicas, sistema de peticiones	Datos/recibos de los seguros médicos
Población	Pacientes de un centro médico	Beneficiarios
Contenido	Información hospitalaria y ambulatoria, determinaciones analíticas	Datos médicos y de dispensación de medicamentos
Identificación de la enfermedad	Historias clínicas, indicación, código CIE, nombre de la enfermedad	Código CIE, nombre de la enfermedad
Seguimiento	En el centro o en la red de centros	En la red de seguros médicos
Ventajas	Cantidad y exhaustividad de la información, puede cruzarse con registros de enfermedades	Número elevado de pacientes
Ejemplo	CPRD, Kaiser Permanente, Optum-Humedica	MarketScan, Optum, Medicare

CIE, Clasificación Internacional de Enfermedades; CPRD, Clinical Practice Research Datalink.

Adaptado de Tanaka S, Tanaka S, Kawakami K. Methodological issues in observational studies and non-randomized controlled trials in oncology in the era of big data. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(4):323–327.

Además de los dos tipos principales de DVR (historias clínicas electrónicas [HCE] y datos administrativos de seguros médicos), existen otras fuentes de datos utilizadas con menos frecuencia en la investigación observacional. Se trata de los datos de encuestas, registros de medicamentos o de pacientes (en estos registros suelen recogerse datos *de novo* de manera prospectiva) y registros poblacionales de enfermedades. En la [figura 6.1](#) se presenta el espectro de las fuentes de datos para los estudios observacionales y de intervención que se utilizan en el proceso de desarrollo de los medicamentos ([cuadro 6.2](#)).

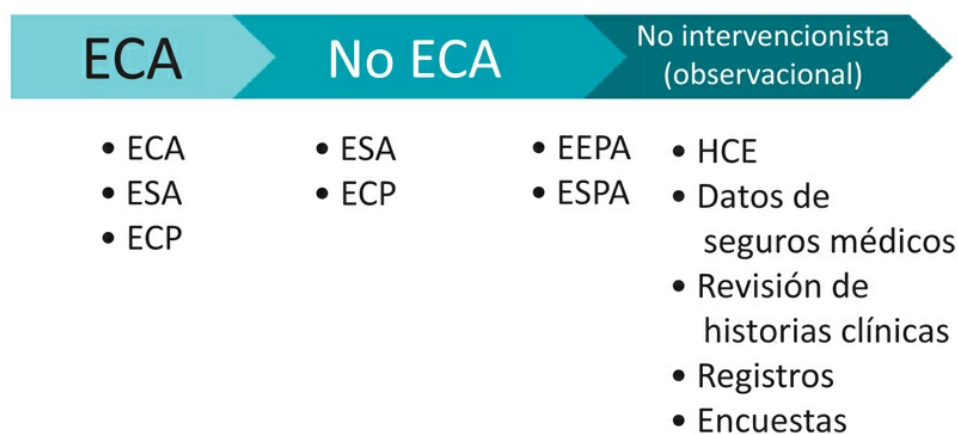


FIG. 6.1 Espectro de datos en relación con las categorías de definición de los datos de la vida real. *ECA*, ensayo clínico aleatorizado; *ECP*, ensayo clínico pragmático; *EEPA*, estudio de eficacia posterior a la autorización; *ESA*, ensayo simple amplio; *ESPA*, estudios de seguridad posteriores a la autorización; *HCE*, historia clínica electrónica.

Cuadro 6.2 Tipos de datos de la vida real

- En las investigaciones observacionales se utilizan varios tipos de datos de la vida real.
- Los más habituales son los datos médicos y farmacéuticos de los seguros y las historias clínicas electrónicas.

Seguidamente, se caracterizan los tipos más frecuentes de fuentes de datos utilizadas para realizar estudios observacionales.

Datos administrativos de seguros médicos

Cuando los beneficiarios de un seguro médico reciben algún servicio asistencial, se generan unos datos administrativos que se envían a la aseguradora para su pago o reembolso. Estos datos pueden enviarse en formato electrónico o en papel. Los seguros de salud generan y almacenan datos que detallan los servicios prestados y si el pago de esos servicios está cubierto por el seguro. En los datos que se originan también se refleja información demográfica acerca de los beneficiarios, como su edad, sexo y código postal. Esta información puede utilizarse con diversos fines de investigación (fig. 6.2)⁴.

Proceso de generación de registros

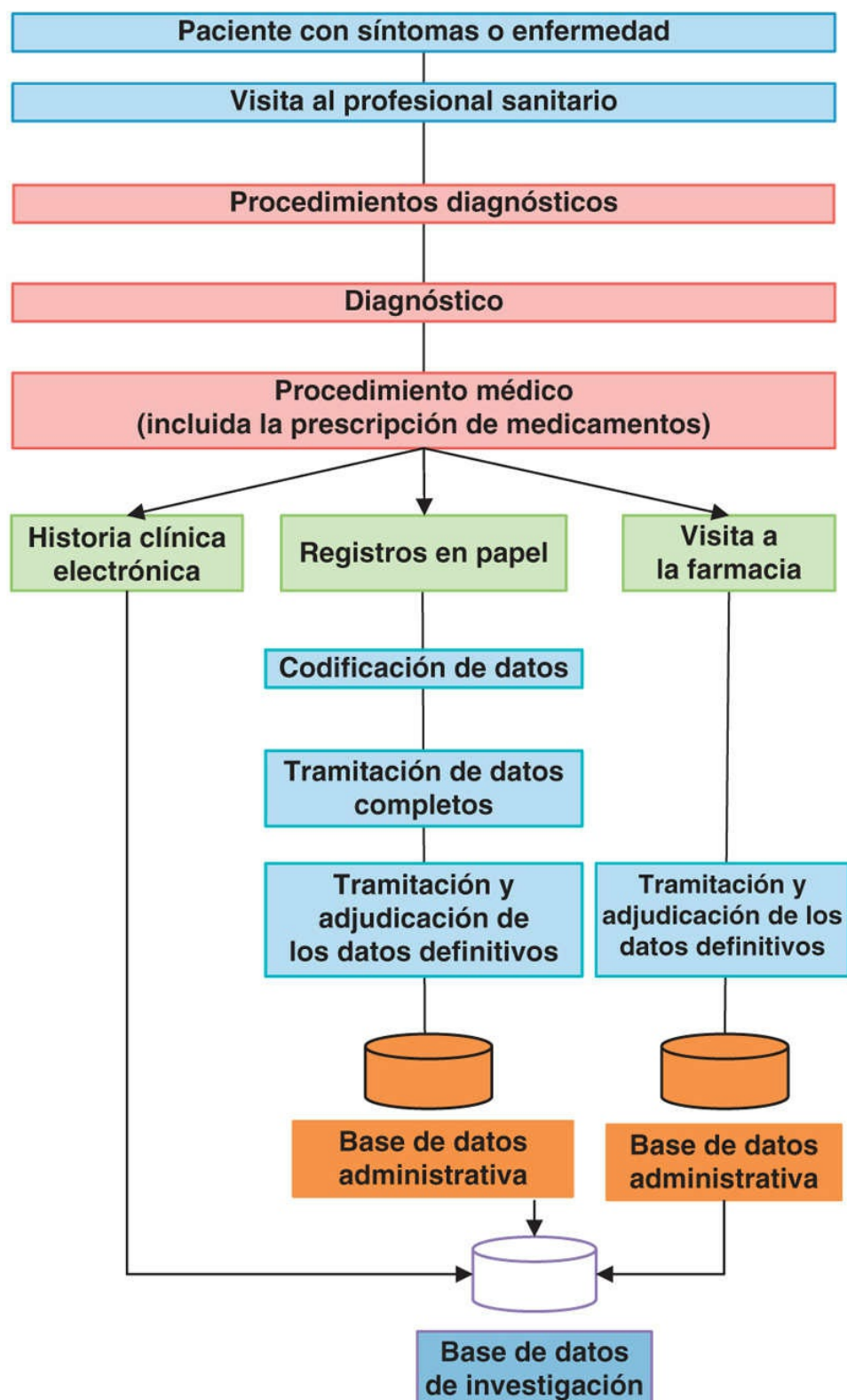


FIG. 6.2 Generación de bases de datos a partir de registros de asistencia sanitaria.

Los datos administrativos de los seguros médicos incluyen los datos médicos ambulatorios y/u hospitalarios de seguros privados o los datos farmacéuticos de organizaciones aseguradoras. Los datos remitidos para el

reembolso de servicios prestados por Medicaid o Medicare son ejemplos de datos del sector público. Los datos administrativos de los seguros médicos pueden incluir una gran variedad de servicios sanitarios distintos, como visitas ambulatorias, hospitalizaciones, prescripción de medicamentos y utilización de equipos médicos⁴.

El uso de datos administrativos de los seguros médicos para la investigación observacional plantea ciertas dificultades. Una de ellas es el movimiento de pacientes entre distintos seguros médicos. Si, por cualquier motivo, una persona cambia de aseguradora médica (p. ej., por cambio de trabajo o porque el empleador cambia el plan de salud contratado), los datos de esa persona dejarán de registrarse y no podrán seguir recogiendo. Para solventar esta dificultad, el investigador debe utilizar unos criterios de selección para identificar entre los datos administrativos a aquellas personas que siguen siendo beneficiarias durante todo el estudio. Otra dificultad puede surgir de los cambios en las prácticas de codificación, lo que tiene especial importancia cuando se trata de estudios longitudinales que precisan datos continuos de varios años. Estos cambios de codificación pueden deberse a cambios en las políticas de reembolso, a cambios en las prácticas de documentación o a cambios en los propios sistemas de codificación de las enfermedades (p. ej., pasar de la versión 9 a la 10 de la CIE⁴) (cuadro 6.3).

Cuadro 6.3 Datos administrativos de los seguros médicos

- Estos datos proceden de las gestiones médicas o farmacéuticas de los seguros médicos.
- Los datos se generan y se remiten a la aseguradora para su pago o reembolso.
- Aunque su finalidad original no es la investigación, son una fuente valiosa de datos de la vida real para las investigaciones observacionales.

Historias clínicas electrónicas

A diferencia de las bases de datos administrativos, los datos de las HCE se registran como parte de la asistencia del paciente y no con fines de facturación. Este tipo de base de datos consiste en datos introducidos por los profesionales sanitarios en formato electrónico y su finalidad es documentar las enfermedades y los tratamientos de los pacientes². Los médicos mantienen un registro de todas las visitas y episodios que incluyen información, como diagnósticos (enfermedades ambulatorias por médicos de atención primaria; enfermedades diagnosticadas por especialistas en el contexto ambulatorio; información relativa a ingresos hospitalarios, incluidos los diagnósticos realizados durante la hospitalización), antecedentes personales del paciente, prescripciones emitidas, peticiones de análisis y resultados de los análisis. En

comparación con las bases de datos administrativos, las bases de datos de las HCE suelen incluir información mucho más detallada de los perfiles de los pacientes, como consumo de alcohol, tabaquismo, estatura y peso, aunque este tipo de información puede faltar en una proporción determinada de los pacientes².

Los datos que contienen las HCE suelen ser bastante complejos, dada la naturaleza longitudinal y el volumen de la información incluida⁴. Las bases de datos de HCE pueden proceder de un centro o ser el producto de la unificación de datos de HCE de varios centros (algunas organizaciones comerciales crean repositorios que albergan datos de múltiples centros). Las bases de datos creadas a partir de diversas fuentes ofrecen ventajas en términos del tamaño de la muestra, pero puede haber problemas acerca de la veracidad de los datos y de la propia estructura de la HCE⁴.

A diferencia de los datos administrativos de seguros médicos, las HCE pueden contener tanto datos estructurados como información no estructurada. La información no estructurada de las HCE se presenta en forma de notas clínicas, listas de problemas o informes de anatomía patológica. A menudo es posible rescatar esta información registrada en texto no estructurado mediante técnicas de extracción de textos, como algoritmos de procesamiento de lenguajes naturales. La exploración de las partes no estructuradas de las HCE permite enriquecer las historias clínicas de los pacientes al añadir información que no se encuentra en los apartados estructurados de la HCE (p. ej., resultados de estudios de genómica, tipos histológicos de tumores sin un código CIE específico, etc.) ([cuadro 6.4](#)).

Cuadro 6.4 Historias clínicas electrónicas

- Los datos de las historias clínicas electrónicas (HCE) se registran como parte de la asistencia clínica.
- Las HCE pueden contener datos tanto estructurados como no estructurados (p. ej., notas de los médicos).
- Los datos de las partes no estructuradas de las HCE podrían explorarse mediante algoritmos de procesamiento de lenguajes naturales.

Cruce entre fuentes de datos

En ocasiones, la información necesaria para realizar un estudio se encuentra en bases de datos distintas. El proceso de identificar a los sujetos entre distintas bases de datos y fusionar su información se denomina cruce de datos⁵. Puede que un solo conjunto de datos no contenga toda la información (variables) necesaria para llevar a cabo un estudio. La integración de dos o más conjuntos de datos puede aumentar la posibilidad de utilizar el conjunto de datos combinados al aumentar el número de variables disponibles en la base de datos (p. ej., al añadir el estado vital a la HCE) o aumentar la

profundidad de los datos disponibles (p. ej., al añadir los valores analíticos de las HCE a la base de datos del seguro médico).

El cruce de registros se refiere a la unión de los datos relativos al mismo individuo procedentes de archivos de origen independientes. El sistema para cruzar los datos puede ser determinista, probabilístico o mixto (híbrido). Ante cualquier proyecto con cruce de datos es necesario tener en cuenta algunos aspectos básicos:

- ¿Cuál es la mejor forma de conseguir una tasa elevada de cruce de datos que resulte coste-efectiva?
- ¿Qué método técnico es viable para cruzar los datos?
- ¿Cuál es la tasa de cruce de datos adecuada para los registros cruzados?
- ¿Está legalmente permitido el cruce de los datos?

El cruce determinista de registros puede definirse como la correspondencia de unos atributos especificados del conjunto de datos «A» con los mismos atributos especificados en el conjunto de datos «B». Los atributos utilizados para establecer correspondencias entre los registros de dos o más conjuntos de datos pueden ser el número de la seguridad social, el código postal, el nombre, el sexo y la fecha de nacimiento. Esta modalidad está sujeta a errores de codificación, a la introducción de valores incorrectos o nombres mal escritos o al uso por duplicado de un mismo valor para individuos diferentes. Sin embargo, el cruce determinista se caracteriza por una especificidad elevada, es decir, el número de correspondencias verdaderas entre los pares de datos cruzados es elevado, siempre que la exactitud de las variables sea lo suficientemente alta y las tasas de error no sean excesivas. Al mismo tiempo, el proceso determinista puede tener una escasa sensibilidad, ya que no identifica demasiadas correspondencias verdaderas, aunque las tasas de error por variable sean bajas (fig. 6.3).

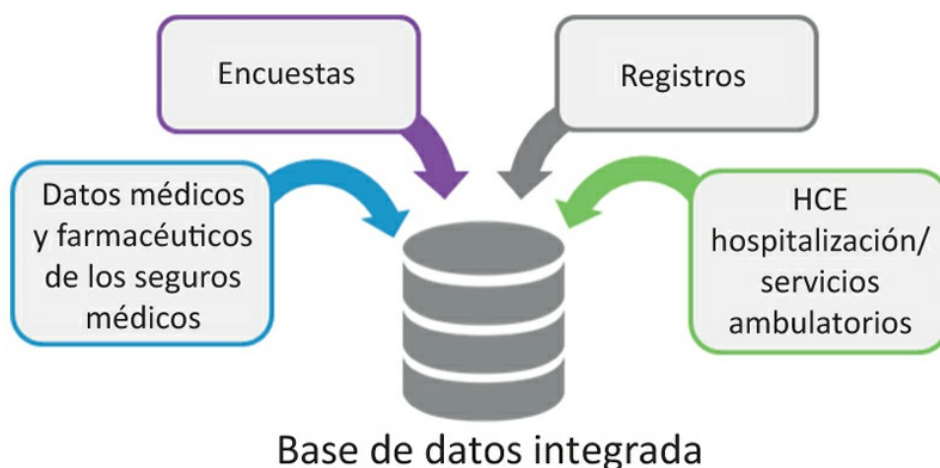


FIG. 6.3 Creación del registro de pacientes completo en todos los niveles asistenciales. HCE, historias clínicas electrónicas.

El cruce de registros probabilístico consiste en establecer una correspondencia entre algunos de los atributos del conjunto de datos «A» y algunos de los atributos del conjunto de datos «B», especificando que el nivel de concordancia debe superar un umbral determinado. Para todos los posibles emparejamientos entre los registros, el procedimiento asigna una de dos «ponderaciones del cruce» posibles para cada variable de cruce, en función de si las variables de esa pareja concuerdan o no. Se asigna una ponderación positiva cuando la variable concuerda en este registro y una ponderación negativa cuando las variables no concuerdan. Para cada pareja de registros posible, la ponderación del cruce se asigna para cada variable del cruce y se suman las de todas las variables, de manera que la suma refleja la probabilidad de que estos dos registros pertenezcan al mismo sujeto⁶ (cuadro 6.5).

Cuadro 6.5 Cruce de bases de datos

- El cruce de registros es un proceso dirigido a identificar a los sujetos en distintas bases de datos y unificar su información en un solo conjunto de datos.
- El cruce de registros se refiere a enlazar los datos relativos a un mismo individuo procedentes de fuentes distintas.
- Existen dos métodos principales para cruzar datos: el cruce de registros determinista y el cruce de registros probabilístico.

El cruce de datos de varias fuentes distintas también plantea limitaciones y desafíos, siendo los más destacados: 1) los silos de información (estructura de diferentes bases de datos que se origina a partir de sistemas sanitarios particulares), 2) la falta de armonización (no hay un organismo que regule unas terminologías unificadas), 3) la privacidad y seguridad del paciente y 4) la ausencia de solapamiento de pacientes entre los distintos sistemas.

El cruce de registros desempeña un importante papel en el ámbito de la oncología, donde los estudios basados en datos de los seguros médicos suelen carecer de información relativa a las características clínicas del tumor, que son los factores predictivos más robustos del tratamiento y el pronóstico⁷⁻⁹.

Encuestas

Otra fuente de DVR que puede utilizarse para la investigación observacional son las encuestas de salud, realizada principalmente por organismos gubernamentales, como los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) o el Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS)⁴.

Los CMS realizan encuestas periódicas entre los beneficiarios de Medicare a través del sistema Medicare Current Beneficiary Survey. Esta encuesta

analiza el estado de salud y de actividad, las fuentes de gastos y pagos sanitarios y la cobertura del seguro entre los beneficiarios de Medicare. También se pueden realizar búsquedas en un conjunto mínimo de datos de centros de larga estancia. Estos datos reflejan una amplia evaluación de todos los residentes en centros de larga estancia que reciben reembolsos de Medicare y Medicaid⁴.

La Agencia para la Investigación y Calidad de la Asistencia Sanitaria (AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality) es la encargada de mantener dos fuentes de datos útiles: el proyecto de costes y utilización de la asistencia sanitaria (HCUP, Healthcare Cost and Utilization Project) y el grupo de encuestas sobre gastos médicos. El HCUP es un conjunto de bases de datos, programas informáticos y productos relacionados desarrollado a través de una colaboración entre el Gobierno federal, los Gobiernos estatales y la industria de Estados Unidos y subvencionado por la AHRQ. Las bases de datos del HCUP proceden de los datos administrativos y contienen información clínica y no clínica referente a las visitas médicas, como todos los diagnósticos y procedimientos realizados, si el paciente ha recibido el alta de cada episodio, los datos demográficos del paciente y los costes cargados a todos los pacientes, con independencia del pagador (p. ej., Medicare, Medicaid, seguros privados, pacientes sin seguro), a partir de 1988. Estas bases de datos permiten realizar búsquedas acerca de una amplia variedad de aspectos de política sanitaria, como el coste y la calidad de los servicios asistenciales, los patrones de práctica médica, el acceso a los programas sanitarios y los resultados de los tratamientos a nivel nacional, estatal y local.

El NCHS elabora un conjunto de encuestas sobre salud entre la población estadounidense. Dos de estas encuestas que se utilizan a menudo son la encuesta nacional sobre asistencia médica ambulatoria y la encuesta nacional sobre asistencia médica ambulatoria en el ámbito hospitalario. Ambas se basan en muestras representativas de la población estadounidense y recogen datos sobre la administración y prescripción de medicamentos durante la visita o a consecuencia de la visita realizada por el encuestado. Estos datos también incluyen información sobre el motivo principal de la consulta, los diagnósticos establecidos y otros servicios prestados. Otras bases de datos de encuestas disponibles a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) son la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud o la Encuesta Nacional de Seguros Médicos^{4,10-12}. Para más información acerca de las encuestas del NCHS, consulte la página web de los CDC:

<https://www.cdc.gov/nchs/surveys.htm#tabs-2-1>.

Registros

Registros de pacientes y medicamentos

Un registro es un sistema organizado que utiliza los métodos de los estudios observacionales para recoger datos uniformes relacionados con la salud

(clínicos, demográficos, analíticos, etc.) para evaluar unos resultados especificados en una población definida por una enfermedad, trastorno o exposición particular, y que tiene una o más finalidades científicas, clínicas o políticas predeterminadas¹³. Los registros se clasifican en función de cómo se definen sus poblaciones. Por ejemplo, los registros de medicamentos incluyen a aquellos pacientes que han estado expuestos a determinados biofármacos o productos sanitarios. Los registros de servicios sanitarios constan de pacientes que tienen en común un mismo procedimiento, visita clínica u hospitalización. Los registros de enfermedades (o de pacientes) están definidos por pacientes con un mismo diagnóstico, como la fibrosis quística o el cáncer de pulmón¹³.

La complejidad de los registros es variable, desde el simple registro del uso de un producto como requisito para el reembolso hasta iniciativas más sistemáticas para recopilar datos prospectivos sobre muchos tipos de tratamientos, factores de riesgo y episodios clínicos en una población definida. El seguimiento de los pacientes puede ser prospectivo, retrospectivo o una combinación de ambos. La modalidad y duración del seguimiento puede variar entre días y décadas, en función de las preguntas de la investigación y de la enfermedad de interés¹⁴. Los registros se utilizan para cubrir lagunas importantes en la evidencia, poner los datos de los ensayos clínicos en el contexto de la vida real y comprender cómo pueden aplicarse los resultados de los ensayos en la práctica. Los datos de los registros también se utilizan para fundamentar las decisiones oportunas adoptadas por los organismos reguladores acerca de la seguridad y ayudar a las aseguradoras a tomar decisiones sobre la cobertura (financiación) de los medicamentos¹⁴ (cuadro 6.6).

Cuadro 6.6 Registros

- Un registro es un sistema organizado que utiliza los métodos de los estudios observacionales para recoger datos uniformes relacionados con la salud.
- Existen dos tipos principales de registros: los registros de medicamentos y los registros de pacientes.
- Los registros cubren lagunas de la evidencia y extrapolan los datos de los ensayos clínicos al contexto de la práctica real.

Registros poblacionales de cáncer

A pesar de que los registros de pacientes y medicamentos recogen datos de sujetos incluidos al azar entre un grupo de pacientes con unas determinadas características predefinidas, por lo general no se pueden extrapolar a una parte específica de la población general que reside en un país o región determinados. Esto se debe a que la población abarcada por estos registros no

suele estar definida de manera que permita calcular las tasas de incidencia, prevalencia o mortalidad. Por el contrario, esta limitación no afecta a los registros poblacionales, que abarcan una población bien definida con un tamaño y una estructura etaria bien definida.

La función original del registro poblacional de cáncer fue el cálculo de tasas de incidencia para poder comparar el riesgo de distintos tipos de cáncer en poblaciones diferentes. Aunque esta sigue siendo su función más básica, las actividades de los registros de cáncer se han ampliado mucho más allá de esto para incluir estudios de la causa y la prevención del cáncer¹⁵.

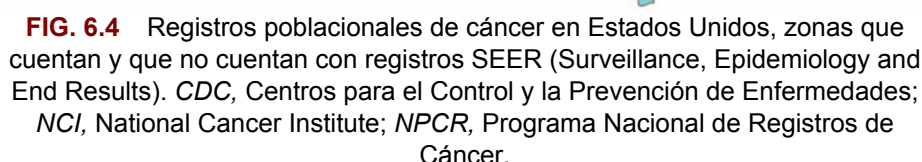
Los datos de los registros de cáncer pueden utilizarse en numerosos aspectos del control del cáncer, como la investigación etiológica, la prevención primaria y secundaria, la planificación sanitaria y la evaluación de la asistencia. Aunque la mayoría de los registros de cáncer no están obligados a nada más que proporcionar la base para estos usos de los datos, la información que recogen permite desarrollar y respaldar importantes programas de investigación¹⁶.

El objetivo principal del registro de cáncer es recoger y clasificar información sobre todos los casos de cáncer para elaborar estadísticas sobre la aparición del cáncer en una población definida y establecer un marco para la evaluación y control del impacto del cáncer en la población. No obstante, la recogida de información sobre los casos de cáncer y la elaboración de estadísticas sobre el cáncer solo están justificadas si se utilizan los datos obtenidos. La información de los registros de cáncer puede emplearse en un número inmenso de áreas, y el valor de los datos aumenta si es posible comparar su evolución¹⁶.

Es evidente la necesidad de contar con otras fuentes de datos para evaluar la seguridad de los tratamientos oncológicos en contextos posteriores a la comercialización, en las que grandes cantidades de pacientes se hayan expuesto a determinadas pautas terapéuticas o a tratamientos específicos. Los datos de los registros poblacionales de cáncer contienen información importante (como las características histológicas, el grado, el estadio y el comportamiento del tumor) necesaria para analizar la seguridad de un tratamiento oncológico concreto en un grupo determinado de pacientes con cáncer (p. ej., la toxicidad puede variar en función de la histología o el estadio del tumor); sin embargo, por lo general no ofrecen detalles clínicos. Por otra parte, los conjuntos de datos administrativos de los seguros médicos y de las HCE contienen detalles clínicos cruciales (p. ej., información sobre el proceso terapéutico en conjunto, reacciones adversas al tratamiento o comorbilidades preexistentes), pero no suelen contener información específica sobre el propio tumor¹⁷.

Los datos de los registros poblacionales de cáncer suelen utilizarse para evaluar los patrones de incidencia y prevalencia de determinados tipos de tumores. Sin embargo, al cruzarlos con otras fuentes de datos, también pueden utilizarse para evaluar los perfiles de seguridad basales de pautas terapéuticas específicas y para vigilar prospectivamente la seguridad de los

Un ejemplo de este tipo de cruce de datos es la base de datos estadounidense SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)-Medicare, que cruza los datos de los registros de cáncer de SEER con los datos administrativos de Medicare. Desde hace décadas, los registros SEER constituyen la base de la investigación poblacional del cáncer. Además, las bases de datos SEER-Medicare cruzadas también se utilizan sistemáticamente en estudios oncológicos relacionados con pacientes a partir de 65 años. Los investigadores han podido acceder a estos datos gracias a ciertos acuerdos sobre el uso de datos y se han utilizado en numerosos estudios sujetos a revisión científica externa desde hace décadas¹⁸. En la actualidad, los registros SEER abarcan más del 28% de la población estadounidense (fig. 6.4).



217

Diseños de estudios observacionales de la vida real

Como ya se ha comentado, los estudios observacionales de la vida real (o pragmáticos) pueden ser una fuente muy valiosa de información acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos en seres humanos. Algunos estudios observacionales de la vida real pretenden estimar la prevalencia de una enfermedad o tratamiento, describir patrones terapéuticos o caracterizar la carga de una enfermedad. En otras ocasiones, la finalidad del estudio es comparativa; por ejemplo, evaluar la eficacia o seguridad relativa de un fármaco con respecto a otra intervención. Igual que los ECA, los estudios observacionales de la vida real tratan de estimar la relación causal entre la exposición a un fármaco y el desenlace de interés. Sin embargo, a diferencia de los ECA, en los estudios observacionales el investigador no asigna el tratamiento. Esto tiene unas implicaciones fundamentales, ya que si no se puede dar cuenta de los motivos *por los que* los pacientes reciben determinados tratamientos (p. ej., indicación clínica, influencia de aspectos económicos o de calidad, etc.), la estimación de cualquier efecto de un fármaco sobre un desenlace podría estar sesgada, pudiendo dar lugar a decisiones incorrectas y potencialmente perjudiciales. Esto deja clara la gran importancia de un planteamiento cuidadoso en este tipo de estudios, dentro del contexto clínico en investigación, de elegir un diseño y unos métodos analíticos adecuados para el estudio, y de cómo interpretar sus resultados teniendo en cuenta las posibles fuentes de sesgo. En los apartados siguientes se explican con detalle los modelos más frecuentes de diseños para los estudios observacionales de la vida real ([cuadro 6.7](#)), junto con sus principales puntos fuertes y débiles. En un apartado posterior se comenta la interpretación y las posibles fuentes de sesgo de los estudios observacionales de la vida real.

Cuadro 6.7 Diseño de los estudios observacionales

- El diseño de los estudios observacionales de la vida real depende del tipo de pregunta que se investigue y del tipo de datos disponibles para el estudio.
- Los estudios observacionales de la vida real pretenden evaluar la relación causal entre la exposición a un medicamento y un resultado de interés.
- A diferencia de los ECA, en los estudios observacionales el investigador no asigna el tratamiento.

Tipos de estudios

Estudios transversales

En este tipo de estudio observacional se evalúan las exposiciones y los resultados en salud de una población de estudio en un mismo momento o en un momento semejante¹⁹. Los estudios transversales pueden utilizar una recogida de datos primarios (p. ej., a través de encuestas, exploraciones o análisis de muestras biológicas obtenidas), secundarios (p. ej., historias clínicas o datos administrativos de seguros médicos) o de ambos tipos. Los estudios transversales con un diseño de muestreo adecuado constituyen una manera eficaz de estimar la prevalencia de conductas relacionadas con la salud (p. ej., tabaquismo), situaciones relacionadas con la salud (prevalencia de vacunación contra el sarampión) y resultados en salud, especialmente de las enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes). Con los datos resultantes, se pueden estimar las asociaciones entre las exposiciones y las características de los pacientes o la prevalencia de una enfermedad (en forma de *odds ratio* de prevalencia). Además, la repetición de estudios transversales en una misma población permite establecer tendencias temporales; por ejemplo, para evaluar el efecto de una intervención de salud pública o un cambio de política sanitaria. Un ejemplo de ello es la NHANES, que lleva realizando entrevistas y exploraciones transversales entre la población estadounidense desde principios de la década de 1960 con el fin de conocer la prevalencia y los factores de riesgo de las enfermedades²⁰.

Una de las principales limitaciones de los estudios transversales es inherente a su ambigüedad temporal: la incapacidad para separar los factores de riesgo de las consecuencias de la enfermedad (es decir, para determinar la causa y el efecto). Además, las encuestas transversales muchas veces utilizan los datos sobre la salud o la exposición facilitados por los encuestados, que adolece del posible sesgo de recuerdo (diferencial), de manera que los participantes con determinados resultados en salud son más propensos a recordar una exposición que los que no presentan esos resultados. Por último, en los estudios transversales habrá una mayor prevalencia de pacientes con una mayor duración de la enfermedad de interés²¹.

Estudios de cohortes

En los estudios de cohortes se identifican dos o más grupos que no presentan el desenlace de interés y se agrupan en función de su distinto grado (magnitud, presencia/ausencia) de una exposición (p. ej., una enfermedad o un tratamiento)¹⁹. Es posible que al comenzar el estudio se desconozca la situación respecto a la exposición, por lo que, mientras exista la heterogeneidad prevista en cuanto a la exposición, pueden obtenerse dos o más cohortes con posterioridad. Algunos ejemplos son el Nurses' Health Studies²², que incluyó a los participantes de la cohorte original en función de su profesión (enfermeros titulados), y el Framingham Heart Study²³, que

incluyó a participantes que residían en una localidad (Framingham, Massachusetts). A partir de estas poblaciones de estudio se han obtenido muchas cohortes con diversas exposiciones (p. ej., tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, hiperlipidemia, uso de estatinas), lo que ha permitido identificar numerosos factores de riesgo y las correspondientes oportunidades de intervenciones en salud pública^{24,25}. En los estudios que utilizan datos secundarios, las cohortes expuestas y no expuestas a menudo se obtienen a partir de pacientes con una misma póliza de seguros (es decir, estudios con bases de datos administrativos de seguros médicos), un mismo profesional sanitario (estudios con historias clínicas electrónicas [HCE]) o simplemente a partir de un conjunto de centros participantes.

Por lo general, los estudios de cohortes son prospectivos (lo que significa que la información sobre la exposición se obtiene antes que la relativa a la enfermedad), lo cual es fundamental para minimizar ciertos tipos de sesgo (p. ej., sesgo de recuerdo y clasificación diferencial incorrecta)²¹. Esta definición se aplica tanto si un estudio utiliza datos de un periodo contemporáneo o histórico como si no (p. ej., un estudio puede ser histórico y prospectivo)²¹.

El estudio de cohortes «con grupos paralelos» suele utilizarse en los estudios de la vida real que evalúan la eficacia y seguridad de un medicamento, de manera que se compara una cohorte de pacientes que empiezan a tomar un medicamento con otro grupo de pacientes que empiezan a tomar otro medicamento en cuanto a los resultados clínicos de interés posteriores^{26,27}. Los estudios de cohortes permiten estimar tanto las tasas absolutas (p. ej., por 1.000 años- persona) como las medidas relativas (p. ej., riesgo relativo, cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*]) de un acontecimiento²¹. Esto es importante, ya que es necesario conocer el riesgo o la tasa absolutos para determinar la repercusión sobre la población, como el número de pacientes que es necesario tratar para que se produzca un acontecimiento adverso o el número de acontecimientos previsibles a consecuencia del uso de diversos tratamientos.

Estudios de casos y controles

En los estudios de casos y controles, los pacientes se seleccionan en función de la presencia (casos) o ausencia (controles) del desenlace de interés. A continuación, se compara la prevalencia de la exposición entre los casos y los controles para calcular una medida de la asociación (a menudo, el cociente de posibilidades u *odds ratio*). En general, los estudios deben incluir casos incidentes (diagnosticados recientemente), ya que las poblaciones de pacientes prevalentes presentarán una mayor proporción de aquellos con una mayor duración de la enfermedad, y en caso de que la exposición se asocie con la recuperación o la supervivencia, se introducirán sesgos²¹.

Estos estudios son idóneos para estudiar desenlaces raros y cuando existe un periodo de inducción prolongado entre la exposición y el desenlace²⁸. Por

ejemplo, se utilizó un estudio de casos y controles para identificar la asociación entre el uso de dietilestilbestrol por parte de la madre y la aparición de carcinoma de células claras en niñas y mujeres jóvenes (14-22 años) expuestas a la exposición intrauterina²⁹. La prolongada latencia entre la exposición y la aparición del cáncer y la rareza del desenlace hacen que este diseño de estudio sea ideal. Para que un estudio de casos y controles tenga éxito, es fundamental una selección adecuada de los controles²¹.

Teóricamente, los controles deben ser representativos de la población de la que se han extraído los casos (es decir, deben reflejar la prevalencia de la exposición en la población en la que aparecieron los casos). Con frecuencia, se utiliza el emparejamiento para garantizar que los casos y los controles son semejantes en una serie de características conocidas que podrían influir en la prevalencia de la exposición. En los estudios de casos y controles hospitalarios, los casos se identifican en el hospital y los controles se seleccionan a partir de un grupo de pacientes hospitalizados por otros problemas. Los estudios de casos y controles anidados se realizan dentro de estudios de cohortes; los casos son los que aparecen durante el seguimiento, mientras que los controles pueden seleccionarse a partir de un grupo de miembros de la cohorte que no presentan el desenlace ([cuadro 6.8](#)). Para ello existen varios mecanismos; los controles se pueden seleccionar al final del estudio, al mismo tiempo que se identifica un caso o a partir de un grupo en riesgo al inicio del estudio (llamados estudios de casos en una cohorte). Los estudios de casos y controles anidados tienen sentido sobre todo cuando hace falta información adicional sobre la exposición que requiere una cantidad considerable de gastos o recursos. En lugar de recoger estos datos (p. ej., secuenciación del genoma completo) en toda la cohorte, se limita a los casos y a un grupo de controles, lo que permite un uso más eficiente de los recursos.

Cuadro 6.8 Tipos de estudios observacionales

- Los diseños de estudios utilizados con más frecuencia son los transversales, de cohortes y de casos y controles.
- Los estudios transversales evalúan las exposiciones y los resultados de salud en un momento determinado (el mismo o parecido).
- Los estudios de cohortes son prospectivos, lo que significa que la información sobre la exposición se recoge antes que la información sobre el resultado, independientemente de si el estudio utiliza datos de un periodo contemporáneo o histórico.
- En los estudios de casos y controles se compara la prevalencia de la exposición entre los casos y los controles a fin de calcular una medida de asociación (p. ej., cociente de posibilidades u *odds ratio*).

Metaanálisis de estudios observacionales

Un metaanálisis consiste en contrastar, analizar las diferencias o sintetizar los resultados de distintos estudios individuales. El primer paso de este proceso es realizar una búsqueda bibliográfica sistemática dirigida a aplicar un método coherente y transparente para identificar y abstraer las publicaciones que abarcan el tema de estudio. La realización de una revisión sistemática suele conllevar el desarrollo de un método de búsqueda (p. ej., bases de datos específicas, publicaciones o literatura gris, etc.), uno o varios algoritmos de búsqueda (términos, palabras clave y operadores), un conjunto de criterios de inclusión/exclusión en los estudios y un modelo de abstracción para garantizar una recogida coherente de los elementos de datos necesarios. Un principio fundamental subyacente al metaanálisis es que la síntesis cuantitativa de los resultados de los distintos estudios solo debe realizarse si se hubiera esperado el mismo resultado en cada uno de los estudios incluidos²¹. Específicamente, en el contexto de los estudios observacionales, el tema del metaanálisis resulta a veces controvertido. Esto se debe a la heterogeneidad de los estudios observacionales, aunque giren en torno al mismo tema, en cuanto a su diseño, la definición de poblaciones, exposiciones o casos, los métodos analíticos y la calidad del estudio. Por lo tanto, es necesario evaluar rigurosamente los estudios incluidos para comprender bien cada estudio y las fuentes de heterogeneidad y determinar si es más adecuado un análisis de estudios individuales que una síntesis de resultados de distintos estudios. En el caso de los estudios que se consideran lo bastante homogéneos o cuando se puede utilizar la metarregresión para tener en cuenta la heterogeneidad, se puede proceder con un metaanálisis. En general, esto conlleva el uso de un modelo de efectos fijos o aleatorios para estimar la media ponderada de la estimación del efecto al combinar los estudios incluidos. Se utilizan comparaciones indirectas mediante metaanálisis en red para establecer comparaciones entre dos tratamientos incluidos en diferentes estudios, aunque lo habitual es utilizar estudios aleatorizados y no observacionales para esta finalidad (cuadro 6.9).

Cuadro 6.9 Metaanálisis de estudios observacionales

- El metaanálisis permite sintetizar los resultados de varios estudios individuales.
- Se puede realizar un metaanálisis si los estudios incluidos son lo bastante homogéneos o si se utiliza la metarregresión para tener en cuenta la heterogeneidad.

Aspectos del diseño con bases extensas de datos secundarios

El uso de fuentes secundarias de datos (HCE, datos administrativos de seguros médicos) es cada vez más frecuente en las investigaciones

farmacoepidemiológicas. En este caso, los datos ya existen y no hay posibilidad de influir en cómo o qué datos se han recogido. Por lo tanto, en lugar de al diseño del estudio, la cuestión debe ser relativa al diseño analítico en el contexto de la pregunta clínica y cuál es la mejor forma de hacerla considerando las fuentes de sesgo y teniendo en cuenta los puntos fuertes y débiles de los datos disponibles. Como ya se ha comentado, estas bases de datos suelen incluir grandes cantidades de pacientes, por lo que la potencia o la precisión del estudio no son motivo de preocupación. También suele haber muchos datos sobre cada persona, aunque tal vez se hayan recogido con fines distintos de la investigación y por ello no sean tan detallados o específicos de la pregunta del estudio. Teniendo en cuenta estas propiedades, un posible método para seleccionar un diseño analítico es considerar la fuente primaria de la variabilidad del tratamiento²⁷. Por ejemplo, si la exposición a un fármaco varía con el tiempo en una persona y tiene un periodo de lavado (*washout*) corto, y además el desenlace de interés es de aparición aguda, resultaría útil un diseño de casos cruzados³⁰. Según este diseño analítico, los pacientes actúan como sus propios casos y controles, lo que resulta útil en el sentido de que los factores de confusión estables (p. ej., sexo, edad, comorbilidades, perfil genético) están inherentemente equilibrados (fig. 6.5)³¹. El uso de un método con variables instrumentales puede ser viable si los profesionales o los centros sanitarios tienden a utilizar tratamientos diferentes por motivos distintos de la naturaleza de sus poblaciones de pacientes (p. ej., preferencias, listas cerradas de medicamentos)³² (cuadro 6.10).

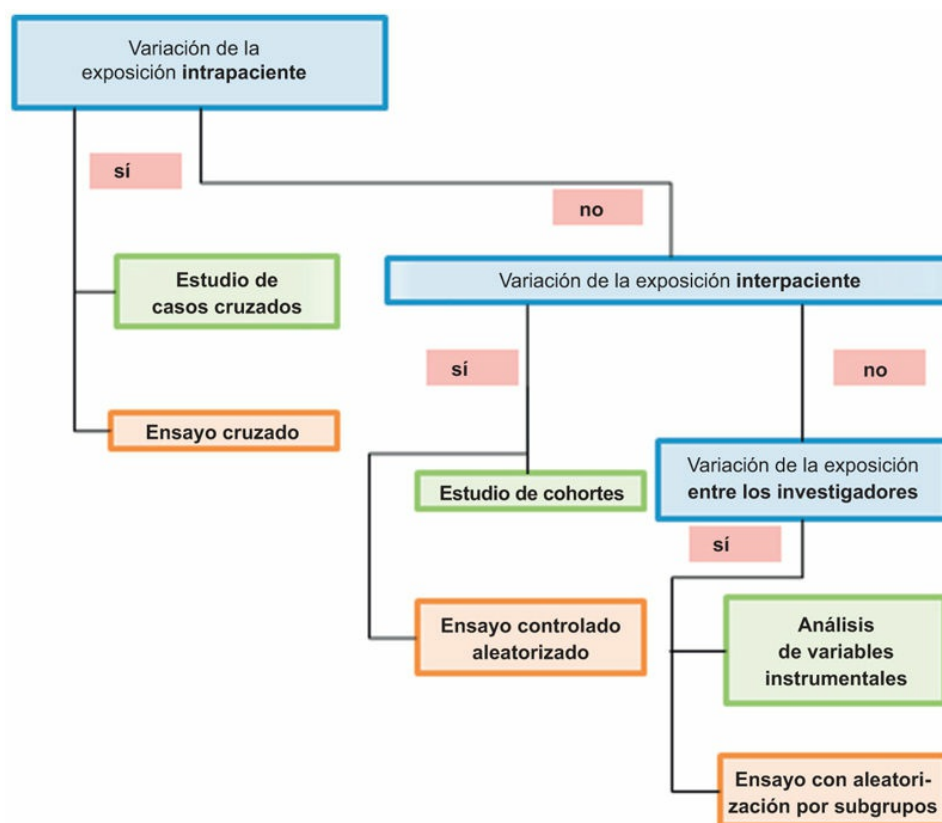


FIG. 6.5 Elección del diseño del estudio en función de la variación de la exposición.

Cuadro 6.10 Aspectos del diseño que tener en cuenta con bases extensas de datos secundarios

Al diseñar un estudio observacional hay que recordar que los datos ya existen y no es posible influir en qué datos se recogieron ni en cómo se recogieron.

Algunos aspectos de la presentación e interpretación de los resultados de los estudios

Existen varios factores ambientales importantes que facilitan la generación de evidencias más eficientes y generalizables que las obtenidas exclusivamente de los ECA. Por ejemplo, la Ley de Curas del Siglo XXI³³, aprobada en diciembre de 2016, regula el desarrollo de una estructura para el uso de los DVR con el fin de respaldar no solo la seguridad, sino también la autorización de nuevas indicaciones terapéuticas, sin comprometer los rigurosos criterios establecidos para la toma de decisiones fundamentadas en la evidencia. La capacidad de utilizar estudios de la vida real para tomar decisiones clínicas, económicas y establecer normativas, se basa en la capacidad de generar evidencia de gran calidad (es decir, válidas) de una manera ética, transparente y reproducible. No obstante, se han planteado numerosas dudas acerca del estado actual de los estudios de la vida real, como la incertidumbre sobre su validez interna, la frecuente falta de claridad relativa a las decisiones metodológicas y analíticas, la posibilidad de realizar «análisis exploratorios» y publicaciones selectivas y la posibilidad de que una mala calidad de los datos pueda repercutir en los resultados. Incluso aunque se utilice el método científico más riguroso, habrá limitaciones, incertidumbres y posibles fuentes de sesgo. Recientemente, una comisión conjunta formada por la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología y la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados publicaron unas recomendaciones de prácticas óptimas para hacer frente a estos aspectos de los estudios de contraste de hipótesis, especialmente los necesarios para tomar este tipo de decisiones³⁴ (v. [fig. 6.2](#)). Estas recomendaciones están en consonancia con las expectativas para la realización de estudios experimentales ([fig. 6.6](#)).

Determinar y declarar de antemano que se trata de una evaluación de hipótesis dirigida a evaluar la eficacia del tratamiento (HETE) o un estudio exploratorio según las condiciones descritas a continuación

Publicar un protocolo de estudio HETE y un plan de análisis en una página pública de registro de estudios antes de realizar el análisis del estudio

Publicar los resultados del estudio HETE con una certificación de conformidad y/o desviación del protocolo y el plan de análisis original. Algunas posibilidades para ello son en una revista médica o una página web pública

Posibilitar la reproducción de los estudios HETE (para que otros investigadores puedan comprobar si se obtienen los mismos resultados al utilizar el mismo conjunto de datos y método analítico). En el documento complementario de la ISPE se enumera información que debe presentarse para que las decisiones operativas y de diseño subyacentes a un estudio con DVR sean lo bastante transparentes como para que otros investigadores puedan reproducir la realización del estudio

Realizar estudios HETE con fuentes de datos y poblaciones distintas de las utilizadas para generar las hipótesis a contrastar, salvo en caso de que no sea viable (p. ej., no se incluye otro conjunto de datos)

Los autores del estudio original deben esforzarse por hacer frente públicamente a las críticas metodológicas que reciba su estudio una vez publicado

FIG. 6.6 Recomendaciones para unas buenas prácticas procedimentales para la evaluación de hipótesis dirigidas a evaluar la eficacia del tratamiento (HETE, *hypothesis evaluating treatment effectiveness*). DVR, datos de la vida real; ISPE, Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología. (Adaptado de Berger ML, y cols. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26[9]: 1033-1039. <https://doi.org/10.1002/pds.4297>.)

Conclusión

En resumen, los estudios epidemiológicos de la vida real cada vez desempeñan un papel más estratégico a lo largo del ciclo vital del medicamento. La evidencia de la vida real se ha utilizado y seguirá utilizándose para tomar decisiones que repercutan en la salud pública. Como sucede con cualquier disciplina que evoluciona rápidamente, un pensamiento científico de vanguardia y la observación de unas prácticas óptimas permitirán convertir en realidad la promesa de una evidencia eficiente y válida obtenida a partir de estudios de la vida real ([cuadro 6.11](#)).

Cuadro 6.11 Presentación e interpretación de los resultados de un estudio

- La Ley de Curas del Siglo XXI, aprobada en diciembre de 2016, regula el desarrollo de una estructura para utilizar los datos de la vida real que sirva para la autorización de nuevas indicaciones terapéuticas.
- Al diseñar, presentar e interpretar un estudio observacional, es muy importante seguir las recomendaciones de buenas prácticas que han sido publicadas por la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología y la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados para hacer frente a las limitaciones, la incertidumbre y las posibles fuentes de sesgo.

Bibliografía

1. Makady A, et al. What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value Health*. 2017;20(7):858–865.
2. Torre C, Martins AP. Overview of pharmacoepidemiological databases in the assessment of medicines under real-life conditions. In: Lunet N, ed. *Epidemiology -Current Perspectives on Research and Practice*. InTech; 2012:208.
3. Tanaka S, Tanaka S, Kawakami K. Methodological issues in observational studies and non-randomized controlled trials in oncology in the era of big data. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(4):323–327.
4. Harpe SE. Chapter 4. Using secondary data in pharmacoepidemiology. In: Yang Y, West-Strum D, eds. *Understanding Pharmacoepidemiology*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
5. Selby JV. Linking automated databases for research in managed care settings. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 2):719–724.
6. Meray N, et al. Probabilistic record linkage is a valid and transparent tool to combine databases without a patient identification number. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(9):883–891.
7. Dore DD, et al. Linkage of routinely collected oncology clinical data with health insurance claims data—an example with aromatase inhibitors, tamoxifen, and all-cause mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(suppl 2):29–36.
8. Herk-Sukel MP, et al. Record linkage for pharmacoepidemiological studies in cancer patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(1):94–103.
9. van Herk-Sukel MP, et al. New opportunities for drug outcomes research in cancer patients: the linkage of the Eindhoven Cancer Registry and the PHARMO Record Linkage System. *Eur J Cancer*. 2010;46(2):395–404.
10. Parsons VL, et al. Design and estimation for the national health interview survey, 2006-2015. *Vital Health Stat*. 2014;2(165):1–53.
11. Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital*

- Health Stat.* 2014;10(260):1–161.
12. NCHS, Technical Notes for Summary Health Statistics Tables: National Health Interview Survey. CDC.
 13. Gliklich RE, Dreyer NA. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. 2nd ed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
 14. Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA*. 2009;302(7):790–791.
 15. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(2):102–111.
 16. Jensen OM, Storm HH. Purposes and uses of cancer registration. In: Jensen OM, ed. *Cancer Registration. Principles and Methods*. Lyon: IARC; 1991:7–21.
 17. Tyczynski JE. Pharmacoepidemiology and population-based cancer registries: should there be a link?. In: *PharmacoEpi & Risk Management Newsletter*. . ; 2010:3–5.(6).
 18. Kuo TM, Mobley LR. How generalizable are the SEER registries to the cancer populations of the USA? *Cancer Causes Control*. 2016;27(9):1117–1126.
 19. Coggon D, Barker DJP, Rose G. *Epidemiology for the Uninitiated*. 5th ed. London: BMJ Books; 2003.
 20. *National Health and Nutrition Examination Survey, C.f.D.C.a.P.N.H.a.N.E..* ; 2017. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm.
 21. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. United States: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 22. *Nurses' Health Studies*. ; 2017. Disponible en: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/nurses-health-study/>.
 23. Framingham Heart Study: A Project of the National Heart, Lung, and Blood Institute and Boston University [fecha de último acceso: 13 de diciembre de 2017]. <https://www.framinghamheartstudy.org/>.
 24. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(1):10–14: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2010.1001.1001>.
 25. Colditz GA, Philpott SE, Hankinson SE. The impact of the nurses' health study on population health: prevention,

- translation, and control. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1540–1545:
<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2016.303343>. Epub 2016 Jul 26.
26. Johnson ES, et al. The incident user design in comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(1):1–6: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3334>. Epub 2012 Oct 1.
 27. Schneeweiss S. A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(8):858–868.
 28. Silva IDS. *Cancer epidemiology: principles and methods*. France: International Agency for Research on Cancer; 1999.
 29. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284(15):878–881:
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>.
 30. Kilpatrick RD, et al. The association of vitamin D use with hypercalcemia and hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(9):914–921.
 31. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133(2):144–153.
 32. Streeter AJ, et al. Adjusting for unmeasured confounding in nonrandomized longitudinal studies: a methodological review. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:23–34:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.022>. Epub 2017 Apr 28.
 33. Kesselheim AS, Avorn J. New “21st century cures” legislation: speed and ease vs science. *JAMA*. 2017;317(6):581–582:
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.20640>.
 34. Berger ML, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033–1039:
<http://dx.doi.org/10.1002/pds.4297>.

SECCIÓN III

Temas de Interés y Poblaciones Especiales

Capítulo 7: Farmacovigilancia de las vacunas

Capítulo 8: Farmacovigilancia en el embarazo

Capítulo 9: Farmacovigilancia en pediatría

Capítulo 10: Farmacovigilancia en poblaciones especiales: ancianos

Capítulo 11: Control y vigilancia poscomercialización de los productos sanitarios

Capítulo 12: Aplicación de los factores humanos y la educación sanitaria a la farmacovigilancia

CAPÍTULO 7

Farmacovigilancia de las vacunas

Fabio Lievano, MD

Marietta Vazquez, MD, FAAP

Jeremy D. Jokinen, PhD, MS

Introducción

Las vacunas son una de las intervenciones en salud pública más eficaces, coeste-efectivas y que permiten un mayor ahorro¹ y han obtenido un notable éxito en todo el mundo al reducir considerablemente la morbilidad y mortalidad por enfermedades que en su momento fueron habituales (cuadro 7.1)²⁻⁵. A pesar de ser muy eficaces y contar con una relación beneficio-riesgo favorable, el perfil de seguridad de todas las vacunas debe vigilarse como se hace con cualquier otro producto farmacéutico⁶. En las últimas décadas, la disponibilidad y el uso de determinadas vacunas han aumentado enormemente en todo el mundo, reduciendo considerablemente la incidencia de las enfermedades evitables. En algunos casos, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas parece más frecuente y destaca más que la propia enfermedad. En estas situaciones, podría parecer que las vacunas ya no son necesarias, pero se ha observado que si la tasa de vacunación disminuye o se acumulan grandes cohortes de personas sin vacunar, la enfermedad acaba por reaparecer y provocar importantes epidemias^{7,8}. En algunas situaciones, las falsas afirmaciones y los rumores acerca de la seguridad de una vacuna también reducen las tasas de vacunación, con los consiguientes brotes de la enfermedad^{9,10}. Estas consecuencias han provocado un gran perjuicio a las iniciativas mundiales para la vacunación, como es el caso de las campañas de erradicación y vacunación contra la poliomielitis que tuvieron lugar en África a comienzos de la década de 2000^{11,12}.

Cuadro 7.1 Importancia de la seguridad de las vacunas

- Las vacunas son una de las intervenciones en salud pública más coste-efectivas.
- El uso de las vacunas ha aumentado enormemente en muchas partes del mundo, reduciendo la incidencia de enfermedades evitables.
- Los rumores y los falsos argumentos pueden obstaculizar los programas de vacunación.
- La vigilancia de las vacunas es fundamental para mantener la confianza de la población general.

La vigilancia oportuna de los acontecimientos adversos relacionados con las vacunas es crucial para que las iniciativas de vacunación sean eficaces y para evitar que la población y los Gobiernos pierdan la confianza en las vacunas. Los temores infundados acerca de la seguridad de una vacuna podrían tener importantes consecuencias para la salud pública y provocar

una pérdida de confianza entre la población¹³. También pueden dar lugar a demandas, una falta de financiación para la investigación y desarrollo de las vacunas y pérdida del interés por parte de los fabricantes de vacunas.

La vigilancia de la seguridad de las vacunas se ve complicada tanto por la prevalencia como por la epidemiología de la enfermedad. Por ejemplo, la vacuna antigripal se utiliza sobre todo en las estaciones frías, las vacunas contra el cólera y el dengue se usan en zonas endémicas y la vacuna contra el herpes zóster se administra a personas de edad avanzada. En cada situación, siempre es fundamental sopesar los riesgos y los beneficios de una vacuna determinada para una población específica. Los organismos reguladores garantizan que las investigaciones sobre la seguridad de las vacunas se lleven a cabo adecuadamente, desde su desarrollo hasta las fases posteriores a la comercialización. En la actualidad, los ensayos clínicos incluyen a decenas de miles de personas en todas las fases de la investigación y aprobación de las vacunas. Sin embargo, incluso después de que se autorice una vacuna, sigue siendo objeto de vigilancia mediante extensos estudios epidemiológicos de cohortes para identificar posibles lagunas y minimizar el riesgo de acontecimientos adversos (cuadro 7.2).

Cuadro 7.2 Monitorización de la seguridad de las vacunas

- Los riesgos y beneficios de cada vacuna deben sopesarse teniendo en cuenta la prevalencia y la epidemiología de la enfermedad.
- Por lo general, las vacunas se administran a personas sanas y, por tanto, deben ser muy eficaces frente a las enfermedades y no producir apenas efectos adversos.
- Algunos acontecimientos adversos no se observan durante el programa de desarrollo y los ensayos clínicos.
- Por tanto, es necesario realizar grandes estudios epidemiológicos una vez comercializada la vacuna para evaluar la verdadera incidencia de las reacciones adversas.

A diferencia de otros productos farmacéuticos, el acuerdo general es que las vacunas deben ser muy eficaces frente a la enfermedad y tener pocos o ningún efecto adverso. Además, es posible que algunos acontecimientos adversos no se observen durante el programa de desarrollo clínico y solo aparezcan después de administrar miles, cientos de miles o millones de dosis. Asimismo, dado que la eficacia de la vacuna reduce la amenaza de la enfermedad, la relación beneficio- riesgo solo se mantiene en la medida en que su seguridad se vea confirmada por la vasta experiencia obtenida después de la comercialización¹⁴. En estas condiciones, para identificar una señal de seguridad sería necesaria la participación de muchos miles de

pacientes en un estudio epidemiológico dirigido a evaluar la verdadera incidencia de la reacción adversa.

Algunos ejemplos de estudios epidemiológicos extensos realizados en Estados Unidos después de la comercialización de determinadas vacunas para conocer mejor la relación entre las vacunas y algunas señales importantes de acontecimientos adversos son:

- Autismo y vacuna triple vírica (SRP, sarampión, rubéola y parotiditis), con más de 90.000 participantes en Estados Unidos con un seguro médico privado; demostró que la administración de la vacuna SRP no se asociaba a un mayor riesgo de trastornos del espectro autista¹⁵.
- Aumento de la incidencia de convulsiones febriles con la vacuna SRPV (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela) en comparación con la administración por separado de las vacunas SRP y de la varicela. En el estudio participaron más de 83.000 receptores de la vacuna SRPV que se compararon con más de 370.000 receptores de las vacunas SRP y de la varicela. Los resultados demostraron que, entre los individuos de entre 12 y 23 meses de edad que recibieron la primera dosis de la vacuna contra el sarampión, se observaron episodios de fiebre y convulsiones entre 7 y 10 días después de la vacunación. La administración de la vacuna SRPV da lugar a una convulsión febril adicional por cada 2.300 dosis administradas¹⁶.
- Vigilancia para detectar la aparición de 16 trastornos autoinmunitarios preespecificados, identificados durante un estudio observacional de la seguridad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH4) entre 189.629 mujeres afiliadas a dos seguros médicos que recibieron al menos una dosis de VPH4, estableciéndose un seguimiento durante 180 días después de recibir cada dosis¹⁷.

Las vacunas prometen seguir contribuyendo en enorme medida a la salud pública. Sin embargo, la naturaleza epidemiológica de la enfermedad y el uso previsto de las vacunas (que se administran tradicionalmente a personas sanas) plantean la necesidad de unas prácticas de farmacovigilancia sólidas y cuidadosamente diseñadas para garantizar que se asegura la seguridad de la población.

Historia moderna de las vacunas en relación con la farmacovigilancia

Vacuna contra el rotavirus: un ejemplo de vigilancia de la seguridad

En 1988 se autorizó el uso de una vacuna contra el rotavirus en Estados Unidos. Los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos, Finlandia y Venezuela demostraron una eficacia del 80-100% para prevenir la diarrea grave causada por el rotavirus A ([cuadro 7.3](#)); los investigadores no habían detectado ningún efecto adverso grave estadísticamente significativo¹⁸. Sin embargo, el fabricante de la vacuna la retiró del mercado en 1999 tras varias publicaciones que indicaban que la vacuna podría haber contribuido a un mayor riesgo de invaginación intestinal u obstrucción intestinal en uno de cada 4.670-9.474 lactantes vacunados. Tras 8 años de demora, otros fabricantes pudieron lanzar unas vacunas de nueva generación contra el rotavirus que habían demostrado una mayor seguridad y eficacia en niños¹⁹.

Cuadro 7.3 Vigilancia de la seguridad: vacuna contra el rotavirus y lactantes

- En 1998, se autorizó una vacuna contra el rotavirus después de que en los ensayos clínicos se demostrase una eficacia del 80-100% sin efectos adversos significativos.
- Sin embargo, la vacuna se retiró en 1999 tras descubrir que podría haber aumentado el riesgo de invaginación intestinal en uno de cada 4.670-9.474 lactantes vacunados.
- Ocho años más tarde, otros fabricantes pudieron lanzar unas vacunas más seguras y eficaces.

Vacuna triple vírica: controversia sobre su relación con el autismo

En el Reino Unido, la vacuna SRP fue motivo de controversia tras la publicación en 1998 de un artículo en *The Lancet* por Andrew Wakefield y otros colaboradores en el que se presentaban los casos de 12 niños con trastornos del espectro autista que debutó poco después de la administración de la vacuna⁹. En una rueda de prensa celebrada en 1998, Wakefield sugirió que la administración de las vacunas en tres dosis independientes sería más seguro que la vacuna combinada. Esta sugerencia no recibió el apoyo de la publicación, y numerosos estudios extensos y supervisados, realizados

posteriormente, no lograron demostrar ninguna asociación entre la vacuna y el autismo²⁰. Más tarde, salió a la luz que Wakefield había recibido financiación por parte de demandantes de los fabricantes de vacunas y que no había declarado ante sus colaboradores ni ante las autoridades sanitarias ningún posible conflicto de interés²¹; de haberse sabido, el artículo probablemente no se habría aceptado jamás para su publicación en *The Lancet*. Wakefield fue desacreditado por motivos científicos, al haber influido en un descenso de las tasas de vacunación en muchos países mediante estos datos inventados (las tasas de vacunación en Reino Unido descendieron un 80% en los años siguientes al estudio)²², y por motivos éticos debido a la forma en que se llevó a cabo la investigación²³. En 2004, los coautores de Wakefield se retractaron formalmente de la interpretación entre la vacuna SRP y el autismo establecida en el artículo²⁴, y en 2010 los editores de *The Lancet* revocaron el artículo por completo (cuadro 7.4)²⁵.

Cuadro 7.4 «Las vacunas provocan autismo»: la polémica de la triple vírica

- En 1998, Andrew Wakefield y otros colaboradores publicaron un artículo en el que se asociaba la administración de la vacuna triple vírica (SRP, sarampión, rubéola y parotiditis) con la aparición de trastornos del espectro autista en 12 niños.
- Después de la publicación, se supo que Wakefield había recibido financiación por parte de demandantes de los fabricantes de vacunas. Estudios posteriores con evaluadores externos no han logrado demostrar ninguna asociación entre la vacuna SRP y el autismo.
- A pesar de ello, las tasas de vacunación en Reino Unido descendieron un 80% en los años siguientes al «estudio» de Wakefield.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)²⁶ y el comité de revisión de la seguridad de las vacunaciones del Institute of Medicine²⁰ han concluido que no existen evidencias de una asociación entre la vacuna SRP y el autismo. Además, una revisión sistemática realizada por la Biblioteca Cochrane también reconoció que la vacuna SRP había prevenido enfermedades que todavía producían complicaciones e incluso muertes; la falta de confianza en la vacuna SRP ha tenido una repercusión negativa para la salud pública y para el programa de vacunaciones.

Los padres que creyeron en la existencia de una relación entre la vacuna y el autismo demandaron a las empresas farmacéuticas, pero la cantidad cada vez mayor de evidencia que indicaba lo contrario procedente de numerosas iniciativas de seguimiento de la seguridad fue concluyente. Las demandas fueron revisadas por un tribunal especial convocado en Estados Unidos por el programa nacional de indemnizaciones por los daños ocasionados por las

vacunas, que el 12 de febrero de 2009 dictaminó que los padres de niños autistas no tenían derecho a ninguna indemnización por su alegación de que determinadas vacunas causaron autismo a sus hijos²⁸.

Erradicación de la poliomielitis: el boicot en el norte de Nigeria

La confianza de la población es esencial para la promoción de la salud pública, ya que la confianza desempeña un importante papel en el cumplimiento de la población con las intervenciones en salud pública propuestas, especialmente los programas de vacunación. Si la confianza de la población se ve minada, como en el ejemplo de la vacuna SRP explicado anteriormente, el resultado puede ser el rechazo de unas intervenciones seguras y eficaces.

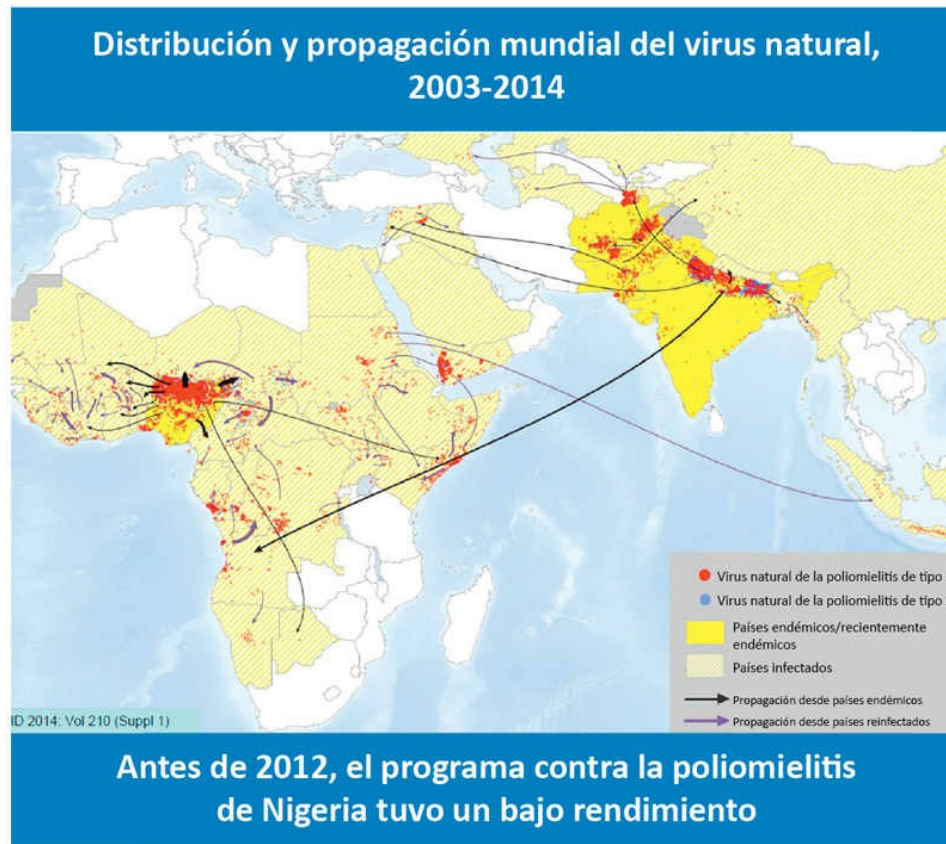
En 2003, los líderes políticos y religiosos de Kano y otras regiones del norte de Nigeria paralizaron la campaña de vacunación contra la poliomielitis instando a los padres a que no permitiesen que se vacunase a sus hijos²⁹. El argumento de estos líderes era que la vacuna podía estar contaminada con sustancias que reducían la fertilidad, VIH y agentes cancerígenos.

Aparentemente, este boicot se produjo como respuesta a los rumores, avalados por figuras públicas destacadas, que afirmaban que la vacuna de la poliomielitis era una conspiración estadounidense con la finalidad de propagar el VIH y producir infertilidad entre las niñas musulmanas³¹. Sin embargo, había otros factores complejos en juego. La respuesta internacional a este boicot fue impresionante y tras las consiguientes negociaciones se logró restablecer los programas de vacunación (cuadro 7.5)³². La dinámica interna del boicot de la campaña de vacunación todavía no se ha analizado a fondo. Determinados factores sociales permitieron la propagación de estos rumores por las bases de la sociedad, entre ellos la importante opinión de varias personas clave que avivaron la polémica en aquel momento. Las dificultades de la sociedad, la política y las personalidades de Kano indican más evaluaciones y aprendizajes que podrían aplicarse en la actualidad (fig. 7.1)²⁹.

Cuadro 7.5 Boicot en el norte de Nigeria: la polémica de la vacuna contra la poliomielitis

- En 2003, los principales líderes políticos y religiosos de Nigeria instaron a los padres a que no permitiesen que sus hijos recibieran la vacuna contra la poliomielitis con el argumento de que podría estar contaminada con el VIH y sustancias nocivas.
- Estos boicots se produjeron en respuesta a complejos factores sociales, como los rumores de que la vacuna de la poliomielitis era una conspiración estadounidense para propagar el VIH.

- Tras diversas negociaciones satisfactorias, se acabó reinstaurando el programa de vacunación.



- **Boicot a las vacunas en el estado de Kano en 2003**
 - Dio lugar a la propagación por todo el norte del país, exportaciones
- **Desde 2006 es el único país de África en el que nunca se ha interrumpido la transmisión de la poliomielitis**
- **Numerosos desafíos en múltiples dimensiones**
 - Bajo rendimiento del sistema de vacunación habitual
 - Mala calidad de las campañas de vacunación
 - Ineficacia y falta de responsabilidad

FIG. 7.1 Reparición mundial de la poliomielitis tras el boicot temporal a la vacunación en Nigeria, 2003³⁰.

Control de la seguridad de la vacuna antes de obtener la licencia

Ensayos clínicos

Las vacunas, al igual que otros productos farmacéuticos, pasan por estudios exhaustivos y extensos, tanto de laboratorio como en animales, para evaluar su eficacia y seguridad ([cuadro 7.6](#)). Los ensayos de fase I suelen incluir pocos participantes y es probable que solo detecten acontecimientos adversos de aparición frecuente; en los estudios de fase I normalmente se determina la producción de anticuerpos. En la fase II se incluyen cientos de participantes, y los estudios están dirigidos a evaluar diferentes concentraciones, componentes, técnicas de formulación y números de dosis, así como a identificar la mejor dosis. En la fase III, el tamaño de la muestra depende de las estimaciones de la eficacia. En cuanto a la seguridad, se identifican las reacciones locales y sistémicas más frecuentes. Al mismo tiempo que se evalúa la seguridad y la eficacia en cualquier fase del desarrollo, se garantiza que las vacunas cumplen con las prácticas correctas de fabricación y que se analizan suficientes lotes para determinar la eficacia y la seguridad ([fig. 7.2](#)).

Cuadro 7.6 Las tres fases de los ensayos clínicos

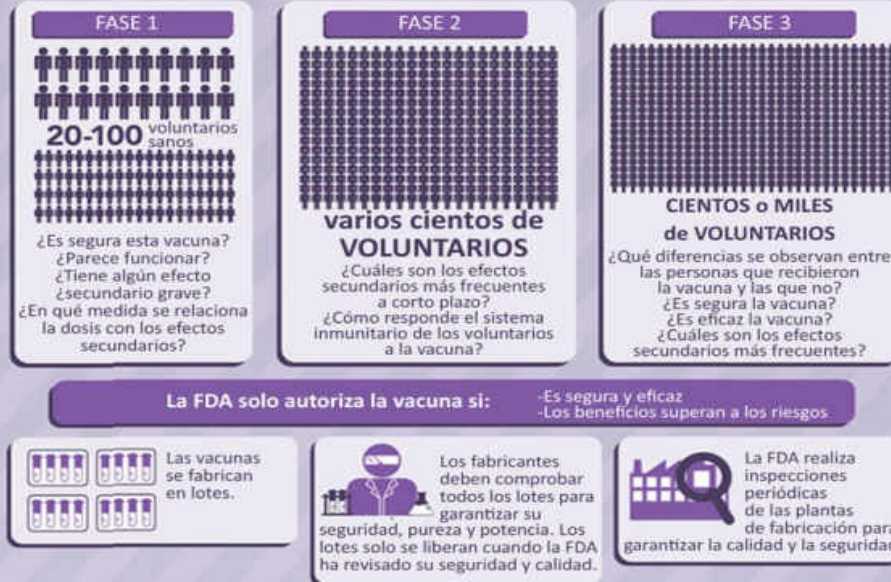
- Fase 1: pocos participantes; se mide la producción de anticuerpos; lo más probable es que solo se identifiquen los acontecimientos adversos más frecuentes.
- Fase 2: cientos de participantes; se estudian e identifican los componentes, la técnica de formulación, el número de dosis y la dosis óptima.
- Fase 3: el número de participantes (a menudo miles) depende de la eficacia estimada; se recogen datos sobre la seguridad a medida que se identifican reacciones locales y sistémicas.

EL RECORRIDO DE LA VACUNA DE SU HIJO

Para poder llegar a administrar una vacuna nueva a las personas, es necesario llevar a cabo extensos estudios de laboratorio que pueden tardar años en completarse. Cuando empieza a probarse en seres humanos, pueden pasar varios años más antes de que se completen los estudios clínicos y la vacuna se autorice.

CÓMO SE DESARROLLA, AUTORIZA Y FABRICA UNA VACUNA NUEVA

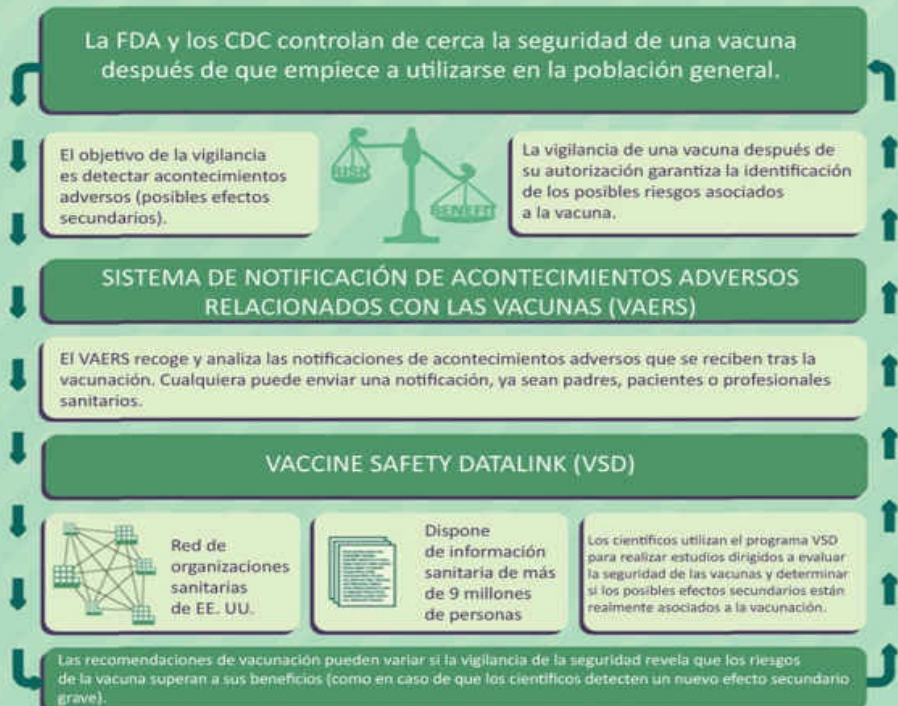
La Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) establece unas normas para las tres fases de los ensayos clínicos dirigidas a garantizar la seguridad de los voluntarios. Los investigadores prueban las vacunas con adultos en primer lugar.



PARA MÁS INFORMACIÓN, VISITE [HTTP://WWW.FDA.GOV/CBER](http://www.fda.gov/cber)

Si una vacuna recibe la autorización de la FDA, los expertos podrán considerar añadirla al programa de vacunación recomendado.

CÓMO SE SIGUE VIGILANDO LA SEGURIDAD DE UNA VACUNA



PARA MÁS INFORMACIÓN, VISITE [HTTP://WWW.CDC.GOV/VACCINESAFETY](http://www.cdc.gov/vaccinesafety)

En la actualidad, los Estados Unidos cuentan con el suministro más seguro de vacunas de la historia. Estas vacunas protegen a los niños, familias y poblaciones de enfermedades graves.



FIG. 7.2 El recorrido de una nueva vacuna: desde el desarrollo hasta la autorización para su uso³³.

Proceso de autorización de las vacunas

El Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) de la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense es el responsable de la regulación de las vacunas en Estados Unidos.

Cada promotor que desee que se autorice una nueva vacuna debe seguir un proceso compuesto por múltiples etapas, que suelen ser las siguientes:

- Solicitud de nuevo fármaco en investigación (IND, *Investigational New Drug*).
- Ensayos clínicos con la vacuna previos a la licencia.
- Solicitud de licencia de producto biológico (BLA, *Biologics License Application*).
- Inspección de la planta de fabricación.
- Presentación de los resultados al comité consultivo sobre vacunas y productos biológicos relacionados de la FDA (VRBPAC, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee).
- Prueba de utilización del etiquetado del producto.

El desarrollo clínico de las vacunas sigue la misma vía general que los fármacos y otros productos biológicos. Si un promotor desea comenzar a realizar ensayos clínicos con una vacuna, debe enviar una solicitud de IND a la FDA ([cuadro 7.7](#)). En esta solicitud se describe la vacuna, su método de fabricación y los controles de calidad aplicados para su liberación. También se incluye información relativa a la seguridad de la vacuna y a su capacidad de provocar una respuesta inmunitaria protectora (inmunogenicidad) en estudios con animales, así como el protocolo clínico propuesto para su estudio en seres humanos.

Cuadro 7.7 Autorización de las vacunas: un proceso con múltiples pasos

- El promotor de una nueva vacuna debe presentar una solicitud de nuevo fármaco en investigación, que describe el método de producción, la seguridad y la eficacia de la vacuna, a la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos.
- Durante los ensayos clínicos o después de su finalización (fases 1, 2 y 3), la FDA puede interrumpir los estudios o solicitar información o estudios adicionales.
- Si las tres fases se completan con éxito, el promotor puede presentar una

solicitud de licencia de producto biológico, en la que se comunica a la FDA la evaluación de la relación beneficio-riesgo en función de la información de seguridad y eficacia. Las instalaciones propuestas para la fabricación también deben superar una inspección antes de la autorización.

- Tras la valoración por parte de la FDA, la FDA y el promotor deben presentar sus conclusiones al comité consultivo sobre vacunas y productos biológicos relacionados.
- Por último, si se obtiene la autorización, es necesario elaborar una ficha técnica adecuada de la vacuna.

Los ensayos clínicos con una vacuna antes de su comercialización (antes de obtener la licencia) suelen llevarse a cabo en tres fases, igual que cualquier fármaco o producto biológico. Los estudios iniciales en seres humanos, denominados de fase 1, analizan la seguridad e inmunogenicidad en un número reducido de individuos sometidos a una vigilancia rigurosa. Los estudios de fase 2 son estudios de búsqueda de dosis y pueden incluir cientos de participantes. Por último, los ensayos de fase 3 suelen incluir miles de individuos y proporcionan la documentación fundamental sobre la eficacia e importantes datos adicionales sobre la seguridad, necesarios para obtener la licencia. En cualquier etapa de los estudios clínicos o con animales, si aparecen datos que susciten reservas acerca de la seguridad o la eficacia, la FDA podrá solicitar información o estudios adicionales, o bien interrumpir los estudios clínicos en curso.

Si estas tres fases de desarrollo se completan con éxito, a continuación se puede remitir una BLA. Para que se tenga en cuenta, la solicitud de licencia debe facilitar al equipo de revisión multidisciplinario de la FDA (compuesto por inspectores médicos, microbiólogos, químicos, bioestadísticos, etc.) la información sobre la eficacia y la seguridad necesaria para evaluar la relación beneficio-riesgo y emitir un dictamen favorable o desfavorable acerca de la autorización de una vacuna. Durante esta etapa, la planta de fabricación propuesta debe superar una inspección previa a la autorización, en la que se analiza con detalle el proceso de producción de la vacuna.

Tras la revisión por parte de la FDA de una solicitud de licencia para una nueva indicación, el promotor y la FDA pueden presentar sus datos al VRBPAC. Este comité de expertos no depende de la FDA (compuesta por científicos, médicos, bioestadísticos y un representante de los consumidores) y asesora a la agencia acerca de la seguridad y eficacia de la vacuna para la indicación propuesta.

Para la aprobación de una vacuna también es necesario aportar una ficha técnica adecuada que permita a los profesionales sanitarios comprender el uso correcto de la vacuna, sus posibles beneficios y riesgos, cómo comunicarse con los pacientes y con los padres y cómo administrar la vacuna a la población de forma segura³⁴.

Tras obtener la licencia

Después de haber aprobado la vacuna y los procesos de fabricación, la FDA sigue supervisando la producción de las vacunas para garantizar su seguridad de manera continua ([cuadro 7.8](#)). Tras obtener la licencia, debe proseguir el seguimiento de la vacuna y de las actividades para producirla, lo que incluye inspecciones periódicas de las instalaciones, mientras el fabricante sea el titular de la autorización de comercialización del producto. Si la FDA lo solicita, los fabricantes están obligados a presentar los resultados de sus propios ensayos de potencia, seguridad y pureza de cada lote de vacuna. También se les puede solicitar que envíen muestras de cada lote de vacuna para que la FDA realice sus propios ensayos. Sin embargo, si el promotor describe un procedimiento alternativo que garantiza la seguridad, la potencia y la pureza de forma continua, el CBER puede determinar que no es necesario el envío sistemático de los protocolos de liberación de los lotes (en los que se muestran los resultados de los ensayos realizados) ni de muestras.

Cuadro 7.8 Requisitos tras la obtención de la licencia

- El producto y el proceso de fabricación estarán sujetos al control de la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense mientras el fabricante sea el titular de la autorización de comercialización del producto.
- A menos que se apruebe un procedimiento alternativo, los fabricantes tienen que presentar los resultados de sus propios ensayos realizados en los lotes de las vacunas (y, si es posible, muestras de cada lote) a la FDA cuando se les solicite.
- Incluso una vez comercializadas, muchas vacunas se someten a estudios de fase 4 para seguir identificando acontecimientos adversos.
- El sistema de notificación de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas ayuda al gobierno a identificar problemas.

Hasta que una vacuna no se administra a la población general, no es posible prever todos sus posibles acontecimientos adversos. Por esta razón, muchas vacunas son objeto de estudios de fase 4, que son un tipo de estudios formales guiados por un protocolo en los que se analiza una vacuna tras su comercialización. También se ponen en práctica sistemas de vigilancia para seguir detectando los efectos adversos. El sistema de notificación de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas (VAERS) es un sistema de vigilancia de notificación pasiva que se utiliza para identificar problemas tras la comercialización³⁵.

El CBER dependiente de la FDA estadounidense regula los productos biológicos y garantiza su seguridad y eficacia ([cuadro 7.9](#)). Los productos biológicos engloban la sangre y los hemoderivados, las vacunas y los tratamientos celulares, tisulares y génicos. El CBER evalúa la seguridad durante todo el ciclo vital del producto y ha integrado los siguientes programas en sus procesos de toma de decisiones normativas³⁶ ([fig. 7.3](#)):

1. Vigilancia rápida de la seguridad de las vacunas tras la obtención de la licencia (PRISM; Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring): se trata de un subcomponente del sistema Sentinel centrado en la vigilancia de la seguridad de las vacunas. El programa PRISM se ha implementado para perfeccionar y evaluar las posibles señales de seguridad identificadas durante las revisiones previas y posteriores a la comercialización. Una característica del programa Sentinel es que permite al CBER evaluar de manera proactiva la seguridad de los productos biológicos, en condiciones de la vida real que reflejan la asistencia de los pacientes en Estados Unidos. Esta función mejora la vigilancia de la seguridad y permite al CBER evaluar sistemáticamente las señales de seguridad identificadas en el transcurso de los estudios previos a la comercialización, así como las que aparecen una vez comercializados los productos³⁷.
2. Las evaluaciones del sistema Sentinel utilizan las herramientas automatizadas del sistema de identificación activa y análisis de riesgos³⁸ ([fig. 7.4](#)). Este método mejora la eficacia de la vigilancia de la FDA y garantiza la confidencialidad del paciente al utilizar la base de datos distribuida de Sentinel.
3. Además de las actividades de vigilancia de la seguridad llevadas a cabo por el fabricante de la vacuna y las autoridades sanitarias, existe una vigilancia adicional gestionada por los CDC. En 1990, los CDC crearon el proyecto Vaccine Safety Datalink (VSD) para cubrir lagunas en los conocimientos científicos acerca de los acontecimientos adversos raros y graves que se producían después de las vacunaciones (AEFI, *adverse events following immunizations*). Este programa conlleva la asociación con extensos planes de salud para vigilar la seguridad de las vacunas³⁹.

Cuadro 7.9 Tres programas de vigilancia

- El Centro para la Evaluación de Investigación de los Productos Biológicos y el programa de vigilancia rápida de la seguridad de las vacunas tras la obtención de la licencia permiten evaluar de manera proactiva las señales de seguridad durante las revisiones previas y posteriores a la comercialización.

- Las evaluaciones del sistema Sentinel utilizan herramientas automatizadas para mejorar la privacidad del paciente y controlar la eficacia.
- El proyecto Vaccine Safety Datalink de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades consiste en una asociación con grandes seguros médicos con la finalidad de controlar y conocer los acontecimientos adversos raros y graves.

Se ha desarrollado una serie de herramientas automatizadas de seguimiento activo de la seguridad para su uso en el programa Sentinel de la FDA. Entre ellas, se incluyen herramientas de consulta habituales como tablas resumen, programas modulares y conjuntos de programas informáticos que pueden utilizarse rápidamente en un entorno de datos distribuido. El conjunto de estas herramientas constituye el [programa de identificación activa y análisis de riesgos \(ARIA\) de la FDA](#).

Competencia	Tabla resumen	Consulta de nivel 1	Consulta de nivel 2	Consulta de nivel 3
Análisis descriptivos				
Calcular tasas de prevalencia e incidencia	✓	✓	✓	✓
Evaluar la exposición a un medicamento y definir el tiempo de exposición		✓	✓	✓
Permitir unos criterios opcionales de inclusión y/o exclusión en la cohorte		✓	✓	✓
Definir conceptos clínicos mediante algoritmos complejos		✓	✓	✓
Definir conceptos clínicos a partir de los valores de los resultados analíticos		✓	✓	✓
Análisis ajustados con control avanzado de los factores de confusión				
Identificación y extracción de covariables			✓	✓
Estimación del índice de propensión y emparejamiento			✓	✓
Diseño de intervalo de riesgo con autocontroles (SCRI)			✓	✓
Análisis secuenciales ajustados con control avanzado de los factores de confusión				
Análisis secuencial binomial maximizado del cociente de probabilidades				✓

Para más información sobre las herramientas de vigilancia ARIA y Sentinel, haga clic en los enlaces siguientes.

- [Identificación activa y análisis de riesgos \(ARIA\)](#)
- [Herramientas de consulta habituales](#)
- [Biblioteca programas informáticos](#)
- [Validaciones y revisiones bibliográficas sobre resultados en salud de interés](#)

Hay que tener en cuenta que la información obtenida a través de Sentinel pretende complementar otros tipos de datos e información recogidos por los científicos de la FDA, como notificaciones de acontecimientos adversos, resultados de los estudios publicados y ensayos clínicos, que pueden combinarse con los datos de Sentinel y ser utilizados por la FDA para fundamentar las decisiones normativas respecto a la seguridad de los medicamentos. La FDA podría acceder a los datos disponibles a través de Mini-Sentinel por una serie de motivos además de la evaluación de los posibles riesgos de un medicamento específico (p. ej., para determinar la tasa general de resultados en salud, analizar el uso de un producto y evaluar los métodos de investigación)

FIG. 7.3 Herramientas de vigilancia.

El sistema de identificación activa y análisis de riesgos (ARIA) poscomercialización de la FDA consiste en unas herramientas de consulta habitual predefinidas, parametrizadas y reutilizables que permiten supervisar la seguridad en el programa Sentinel. A diferencia de un estudio farmacoepidemiológico tradicional, no tiene un protocolo y no puede programarse de manera personalizada. ARIA cumple con las disposiciones de la Ley de Enmiendas de la FDA para la realización de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios.



FIG. 7.4 Identificación activa y análisis de riesgos (ARIA).

Relación beneficio-riesgo a nivel del proveedor y del consumidor

La administración de vacunas difiere considerablemente de la administración de medicamentos, ya que las vacunas se administran a poblaciones de niños y adultos mayormente sanos. El margen de tolerancia para los acontecimientos adversos es escaso o nulo ([cuadro 7.10](#)). Además, la reducción de la aparición de la enfermedad infecciosa a consecuencia del uso de la vacuna a largo plazo puede dar lugar a un exceso de confianza. Este exceso de confianza podría provocar la reaparición de brotes, como quedó demostrado por los brotes de sarampión que se registraron en Europa y Estados Unidos tras eliminar la enfermedad. La reaparición de la enfermedad es consecuencia del descenso de la cobertura de la administración⁴⁰. Los rumores alarmistas sobre las vacunas, como los que asociaban la triple vírica con el autismo y la vacuna de la tosferina de célula entera con la encefalopatía, reducen la cobertura de vacunación y, cuando se acumulan suficientes personas predispuestas, la enfermedad acaba por reaparecer.

Cuadro 7.10 Niveles de las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo

- En el control de la seguridad de las vacunas intervienen las autoridades sanitarias, las universidades, el colectivo médico, la industria farmacéutica y la población general.
- El profesional sanitario y el proveedor de la vacuna desempeñan un papel fundamental en la prevención, identificación y control de los acontecimientos adversos que se producen después de las vacunaciones (AEFI).
- Los estudios, las guías y los algoritmos ayudan a determinar la relación entre el AEFI y la vacuna.

La evaluación de los beneficios y riesgos de las vacunas debe analizarse de forma continua y ser exhaustiva. Además de vigilar los acontecimientos adversos como se hace con los medicamentos, la evaluación debe incluir los atributos básicos de pureza, estabilidad y esterilidad en todas las fases del desarrollo clínico y después de la comercialización.

Las evaluaciones de seguridad llevadas a cabo por las autoridades sanitarias, la industria y las universidades aumentan la confianza en las vacunas a medida que se acumulan los datos disponibles y permite identificar los posibles riesgos. Los profesionales sanitarios que intervienen en el proceso de vacunación y los proveedores de vacunas desempeñan un

papel importante en la prevención, identificación temprana, investigación y control de los riesgos de los AEFI. Los profesionales sanitarios deben investigar los AEFI y notificarlos de conformidad con las directrices vigentes para evaluar y notificar AEFI. El objetivo final de todos los implicados es garantizar que las vacunas tengan un perfil beneficio-riesgo favorable⁴⁰.

El futuro

Vigilancia activa

Es necesario establecer una vigilancia exhaustiva de los AEFI para detectar los posibles acontecimientos adversos graves que podrían no haberse identificado en los ensayos clínicos realizados con las vacunas antes de la obtención de la licencia. Los sistemas de vigilancia, que tradicionalmente han sido pasivos y dependían de las notificaciones espontáneas, en la actualidad incluyen estrategias de vigilancia activa y complementaria incorporadas a los programas de seguridad de las vacunas. Algunas de estas estrategias son el cribado activo dirigido a las enfermedades de interés (p. ej., hospitalización), el control de las nuevas fuentes de datos y metodologías en tiempo real para detectar cambios de los datos de seguridad de las vacunas en estas fuentes⁴¹.

Datos de la vida real

La vigilancia de la seguridad después de la comercialización basada en datos científicos es fundamental para garantizar la confianza de la población en las vacunas. Además, estas prácticas acaban reduciendo la morbilidad y la mortalidad por enfermedades evitables mediante las vacunas. La infraestructura y los métodos científicos de la vigilancia de la seguridad después de la comercialización han experimentado mejoras constantes en las últimas décadas. El apoyo y la mejora continuos de este sistema seguirán siendo importantes a medida que aumente el número de personas vacunadas⁴².

La investigación continua de la seguridad forma parte de los programas de salud pública. Estos programas garantizan que las autoridades sanitarias reciban la información necesaria para tomar decisiones acerca de los programas actuales y futuros. Las autoridades solicitan esta información para hacer frente a las dudas y rumores tan pronto como surgen, antes de que se generalicen y puedan perjudicar a los programas de vacunación. Los sistemas de monitorización de la seguridad establecidos en Estados Unidos y Europa, entre otros, con métodos como el análisis rápido de ciclo para la detección inmediata de posibles problemas de seguridad y la planificación de extensos estudios observacionales, han demostrado su utilidad para detectar estos problemas de seguridad. Sin embargo, la prueba de fuego es la monitorización de acontecimientos adversos en poblaciones grandes durante varios meses o incluso años. Para esto último, es necesario cruzar diversas bases de datos para que el sistema sea más eficiente y permita detectar señales con rapidez. La conexión de estas bases de datos es tecnológicamente compleja, pero imprescindible para evitar la notificación de un mismo caso varias veces, lo que daría lugar a una sobrestimación de la magnitud del riesgo. A medida que la tecnología evolucione y mejore, las actividades

concertadas en todo el mundo permitirán que la monitorización de la seguridad de las vacunas se convierta en una actividad proactiva en tiempo real⁴³.

Vacunación materna (cuadro 7.11)

La vacunación materna es una estrategia de salud pública que ha demostrado ser capaz de prevenir enfermedades potencialmente graves para las madres y sus hijos. El anticuerpo de la madre se transfiere al feto a través de la placenta y le protege de las infecciones durante el periodo en que más lo necesita. Aunque la vacunación materna pueda ser beneficiosa, muchas vacunas siguen clasificándose dentro de la categoría B porque no se ha establecido su seguridad y eficacia durante el embarazo o la lactancia en los ensayos clínicos previos a la obtención de la licencia⁴⁴. Hacen falta esfuerzos renovados para generar evidencias y nuevas vías de autorización para que esta estrategia pueda avanzar.

Cuadro 7.11 Vacunación durante el embarazo

- Aunque la vacunación materna puede contribuir a proteger a los lactantes, muchas vacunas se clasifican como fármacos de categoría B porque solo se dispone de información inconcluyente sobre su seguridad y eficacia durante el embarazo o la lactancia.
- Los registros de exposición durante el embarazo se utilizan para recopilar datos sobre el desenlace del embarazo después de la vacunación y los efectos de los fármacos y vacunas administrados durante el embarazo o la lactancia.
- Son necesarios más estudios al respecto.

Sistemas para controlar la seguridad de la vacunación materna

La monitorización de la seguridad de las vacunas tras la obtención de la licencia permite identificar rápidamente nuevos acontecimientos adversos y posibles aumentos de la aparición de acontecimientos adversos conocidos. Existen varios métodos para medir la seguridad de las vacunas ya comercializadas durante el embarazo.

Los registros de exposición durante el embarazo recopilan y mantienen datos de seguridad tras la obtención de la licencia relativos a los efectos de los medicamentos y vacunas administrados durante el embarazo o la lactancia. Algunas empresas como Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, CSL Biotherapies, Merck & Co y Novartis Vaccines and Diagnostic Research mantienen este tipo de registros, que recopilan datos sobre el desenlace del embarazo y la salud del recién nacido después de la vacunación.

Sin embargo, a excepción de las notificaciones de administración

accidental, se han publicado pocos estudios que utilicen estos datos.

Los sistemas pasivos como el VAERS se han utilizado para controlar la seguridad después de la obtención de la licencia de las vacunas administradas a la población general. Estos sistemas permiten a los profesionales sanitarios, y en algunos casos a la población, notificar los AEFI identificados. Estos sistemas son útiles para controlar la seguridad de las vacunas en poblaciones enteras y para recoger información sobre acontecimientos que aparecen después de la vacunación.

También se han implantado sistemas de vigilancia activa para recoger directamente información sobre determinados acontecimientos que aparecen después de la vacunación en mujeres embarazadas vacunadas recientemente. Estos sistemas de vigilancia activa suelen reclutar a las embarazadas en el momento de la vacunación y realizan un seguimiento prospectivo durante un periodo de tiempo definido. Este método es útil para identificar la reactividad de las vacunas y registrar los desenlaces específicos del embarazo en una muestra grande. Una revisión reciente realizada en 47 países indicó que los 30 países que contaban con un programa nacional de vacunación dirigido a las embarazadas utilizan un sistema pasivo de vigilancia de la seguridad, pero solo 11 (23%) de estos países contaban con sistemas de vigilancia activa para detectar AEFI graves en mujeres embarazadas, y muy pocos países habían publicado sus hallazgos.

Los estudios observacionales también pueden aportar información importante sobre la aparición de AEFI en mujeres embarazadas ([cuadro 7.12](#)). Por ejemplo, el proyecto VSD, creado en la década de 1990, consiste en una cohorte retrospectiva que incluye datos sanitarios procedentes de 9 organizaciones sanitarias que atienden a 9 millones de estadounidenses al año. Una de las iniciativas del proyecto VSD fue la creación de una «plataforma de embarazo», un conjunto de datos utilizado para controlar la seguridad de las vacunas administradas durante el embarazo. Este conjunto de datos incluye información demográfica, información sobre el parto, registros de vacunación e información sobre hospitalizaciones, asistencias en el servicio de urgencias y consultas ambulatorias, entre otros. También permite realizar un seguimiento a largo plazo de cohortes de nacimiento durante varios años.

Cuadro 7.12 El futuro de la vigilancia

- La vigilancia de los acontecimientos adversos que se producen después de la vacunación ayuda a identificar acontecimientos adversos graves que podrían no haberse identificado durante los ensayos previos a la obtención de la licencia.
- Las estrategias activas de vigilancia están sustituyendo a las pasivas, dependientes de la notificación espontánea.
- Algunas estrategias de vigilancia activa son el cribado de las

enfermedades de interés, el control de las nuevas fuentes de datos y la detección de cambios en los datos sobre la seguridad de las vacunas en tiempo real.

La utilidad de los estudios observacionales, como el VSD, radica en que suelen incluir muestras grandes y, por tanto, cuentan con una mayor potencia para identificar AEFI menos frecuentes. Sin embargo, están sujetos a ciertos sesgos, como los de confusión y clasificación incorrecta.

Los avances en los métodos de vigilancia activa y en las infraestructuras, junto con la insistencia en la vacunación materna, ofrecen una oportunidad única para prevenir enfermedades potencialmente mortales en poblaciones vulnerables. Los profesionales sanitarios desempeñan una función crucial en la promoción de la vacunación materna. Las mujeres que se niegan a vacunarse durante el embarazo alegan sus reservas acerca de la seguridad de las vacunas para el feto; los resultados de los estudios que evalúan los desenlaces adversos del embarazo deberían tranquilizar a las pacientes embarazadas en cuanto a la seguridad de la vacunación materna para el feto. Tal vez sea de ayuda para los profesionales sanitarios disponer de los resultados de estudios que miden la reactogenicidad de la vacunación durante el embarazo para explicar a las embarazadas lo que cabe esperar tras la vacunación. Para apoyar esta estrategia de salud pública potencialmente revolucionaria, son fundamentales la monitorización continua y la comunicación de la información sobre la seguridad a los profesionales sanitarios.

Bibliografía

1. World Bank. *World Development Report 1993. Investing in Health*. New York: Oxford University Press; 1993.
2. WHO. *Wkly Epidemiol Rec*. 1980;55:121–128.
3. Deria A, Jezek Z, Markvart K, Carrasco P, Weisfeld J. The world's last endemic case of smallpox: surveillance and containment measures. *Bull WHO*. 1980;58:279–283.
4. Progress towards regional measles elimination – worldwide, 2000-2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(43): 649–660.
5. Surveillance systems to track progress towards polio eradication worldwide, 2015-2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(14):165–179.
6. Matthew M. *Biologic Development: A Regulatory Overview*. Waltham, MA: Parexel; 1993.
7. The resurgence of measles in the United States, 1989-1990. *Annu Rev Med*. 1992;43:451–463.
8. Measles outbreak—California, December 2014-February 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;20(64): 153–154.
9. Wakefield AJ, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637–641.
10. Brown FK, et al. U. K. parents' decision-making about measles-mumps-rubella (MMR) vaccine 10 years after the MMR-autism controversy: a qualitative analysis. *Vaccine*. 2012;30:1855–1864.
11. Mitka M. Vaccine rumors, funding shortfall threaten to derail global polio eradication efforts. *JAMA*. 2004;291(16):1947–1948.
12. Rey M, Girard MO. The global eradication of poliomyelitis: progress and problems. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2008;31(2–3):317–325.
13. Khetsuriani N, et al. Impact of unfounded vaccine safety concerns on the nationwide measles-rubella immunization campaign, Georgia. 2008. *Vaccine*. 2010;28(39):6455–6462.
14. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med*. 2005;11(suppl 4):S5–S11.
15. Jain A, et al. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without

- autism. *JAMA*. 2015;313(15):1534–1540.
16. Klein NP, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1–e8.
 17. Chao C, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271(2):193–203.
 18. American Academy of Pediatrics Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 1998;102(6):1483–1491.
 19. Trudy V. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344:564–572.
 20. Meadows M. IOM report: no link between vaccines and autism. *FDA Consum*. 2004;38(5):18–19:
<https://permanent.access.gpo.gov/lps1609/www.fda.gov/fdac/>
 21. Deer B. Secrets of the MMR scare. How the vaccine crisis was meant to make money. *BMJ*. 2011;342:c5258.
 22. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield’s article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ*. 2011;342:c7452.
 23. Godlee F. Institutional research misconduct. *BMJ*. 2011;343:d7284.
 24. Murch SH. Retraction of an interpretation. *Lancet*. 2004;363(9411):750.
 25. Eggertson L. Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines. *CMAJ*. 2010;182(4):E199–E200.
 26. DeStefano F, Thompson WW. MMR vaccine and autism: an update of the scientific evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2004;3(1):19–22.
 27. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004407.
 28. National Vaccine Information Center. *Autism & Vaccines: U. S. Court of Claims*. February 12, 2009:
<http://www.uscfc.uscourts.gov/omnibus-autism-proceedings>.
 29. Ghinai I, Willott C, Dadari I, Larsonb HJ. Listening to the rumours: what the northern Nigeria polio vaccine boycott can tell us ten years on. *Glob Public Health*. 2013;8(10):1138–1150.
 30. CDC. *Global Polio Eradication: Reaching Every Last Child*. February 17, 2015:

- <https://www.cdc.gov/cdcgrandrounds/pdf/archives/2015/februH.pdf>.
31. Raufu A. Polio cases rise in Nigeria as vaccine is shunned for fear of AIDS. *BMJ*. 2002;324(7351):1414.
 32. Kaufmann JR, Feldbaum H. Diplomacy and the polio immunization boycott in Northern Nigeria. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(4):1091–1101.
 33. CDC. *The Journey of Your Child Vaccine*. 2018: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/infographics/journey-of-child-vaccine.html>.
 34. FDA. *Vaccine Product Approval Process*. 2017: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/developmentapp>.
 35. HHA. *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*. 2017: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/developmentapp>.
 36. FDA. *Vaccines and Biologics*. 2017: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm>.
 37. FDA. *Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM)*. 2017: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/news>.
 38. Sentinel. *Active Risk Identification and Analysis System (ARIA)*. 2017: <https://www.sentinelinitiative.org/active-risk-identification-and-analysis-aria>.
 39. CDC. *Vaccine Safety Datalink*. 2017: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring>.
 40. Di Pasquale A. Vaccine safety evaluation: practical aspects in assessing benefits and risks. *Vaccine*. 2016;34:6672–6680.
 41. Crawford N, et al. Active surveillance for adverse events following immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:265–276.
 42. Ball R. Perspective on the future of postmarket vaccine safety surveillance and evaluation. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(4):455–462.
 43. Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. *Biologicals*. 2012;40(5):393–397.
 44. Regan AK. The safety of maternal immunization. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(12):3132–3136.

CAPÍTULO 8

Farmacovigilancia en el embarazo

Gweneth Levy, MD

Introducción

Los agentes teratógenos pueden alterar el desarrollo del embrión y del feto, y la exposición por parte de una mujer embarazada puede provocar anomalías congénitas, muerte fetal o alteraciones del crecimiento y el desarrollo. El agente teratógeno puede ser un medicamento u otro tipo de sustancia química (alcohol, nicotina), un agente infeccioso (rubéola, citomegalovirus), una enfermedad (diabetes), una toxina ambiental o un trastorno genético. Los teratógenos causan alrededor del 10% de todas las anomalías congénitas (cuadro 8.1)¹. Este capítulo se centra principalmente en la exposición a fármacos durante el embarazo y en la evaluación del riesgo de malformaciones congénitas; no obstante, otros resultados adversos en el embarazo de interés para los médicos son el aborto espontáneo, la muerte intrauterina, el parto prematuro y recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional (PEG).

Cuadro 8.1 Introducción

- Las anomalías congénitas pueden deberse a agentes teratógenos.
- La mayoría de los medicamentos que se prescriben a las embarazadas no se han evaluado suficientemente.

La mayoría de los medicamentos disponibles con receta no se han evaluado suficientemente para determinar su riesgo durante el embarazo en seres humanos². Se realizan estudios preclínicos de toxicidad para el desarrollo y la función reproductora, pero los resultados de estos estudios no siempre predicen el riesgo en el ser humano. Por tanto, cuando se autoriza la comercialización de un medicamento, a menudo se carece de datos en humanos en cuanto a la exposición intrauterina al fármaco durante el embarazo. Cuando se concede la autorización de un nuevo fármaco, se exige a las empresas farmacéuticas que lleven a cabo una vigilancia poscomercialización optimizada, un registro de embarazos u otro tipo de estudio bien diseñado para evaluar los efectos teratógenos del medicamento y otros desenlaces adversos del embarazo.

Uso de medicamentos en embarazadas

Muchas de las mujeres que se quedan embarazadas padecen enfermedades previas, y algunas experimentan enfermedades durante el embarazo (cuadro 8.2). Aproximadamente el 90% de las mujeres estadounidenses toman al menos un medicamento en algún momento del embarazo y el 70% de los medicamentos se toman durante el primer trimestre³. Alrededor de la mitad de todos los embarazos que se producen en Estados Unidos no se planifican⁴. Esto aumenta las probabilidades de que una mujer tome algún medicamento durante el primer trimestre del embarazo, el periodo más crítico del desarrollo embrionario y fetal, antes de saber que está embarazada.

Cuadro 8.2 Uso de medicamentos en embarazadas

- Aproximadamente la mitad de todos los embarazos que se producen en Estados Unidos no se planifican. Por lo tanto, es posible que las embarazadas tomen algún medicamento durante el primer trimestre, el periodo más crítico del desarrollo embrionario y fetal, antes de saber que están embarazadas.
- Es importante conocer los efectos de los medicamentos sobre el feto en desarrollo y la mujer embarazada.

A pesar del uso relativamente extendido de los medicamentos durante el embarazo, existen pocos datos acerca de su riesgo para la función reproductora en mujeres de edad fértil (MEF) y de sus repercusiones sobre el feto en desarrollo⁵. Por lo general, cuando un medicamento se comercializa por primera vez, los únicos datos de la ficha técnica que informan a los pacientes y a los profesionales sanitarios sobre el riesgo para la función reproductora son los obtenidos a partir de estudios preclínicos en animales. De este modo, la responsabilidad de la evaluación del riesgo del uso del medicamento durante el embarazo se traslada al paciente y al profesional sanitario o prescriptor. Esto pone de manifiesto la importancia de comprender los efectos de los medicamentos sobre el feto en desarrollo y la mujer embarazada.

Etapas del desarrollo embrionario y fetal

La susceptibilidad a los agentes teratógenos varía en función de la etapa del desarrollo en que se encuentre el feto en el momento de la exposición (cuadro 8.3). El periodo más vulnerable del feto al agente teratógeno va de la tercera a la octava semana del primer trimestre, también conocido como periodo de organogénesis o periodo embrionario. Se sabe que la mayoría de las anomalías congénitas del feto se deben a la exposición a un agente teratógeno durante el periodo de organogénesis. En esta etapa, en la que las células se dividen rápidamente, existen unos periodos cruciales para el desarrollo de cada órgano y durante los cuales la exposición a un agente teratógeno puede provocar graves malformaciones (defectos del tubo neural, labio leporino) (v. figs. 8.1 y 8.2).

Cuadro 8.3 Etapas del desarrollo embrionario y fetal

- Se sabe que la mayoría de las anomalías congénitas del feto se deben a la exposición a un agente teratógeno durante el periodo de organogénesis.

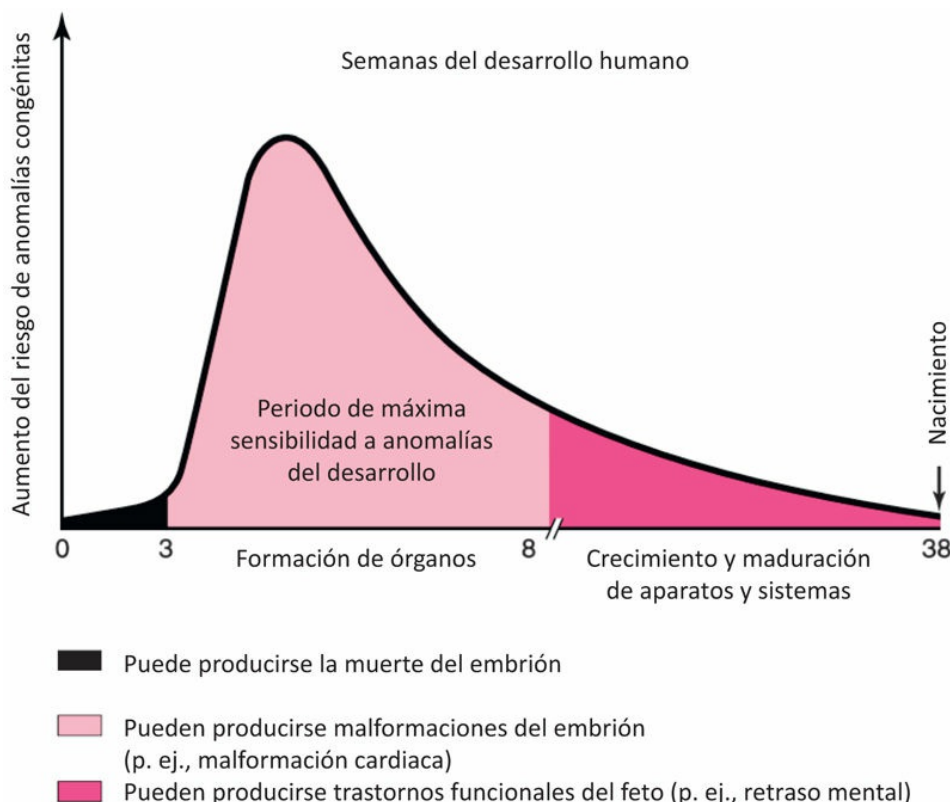


FIG. 8.1 El riesgo de anomalías congénitas aumenta durante la organogénesis. (Tomado de Moore and Persaud. The Developing Human, 10.^a edición, cap. 20, pág. 474.)

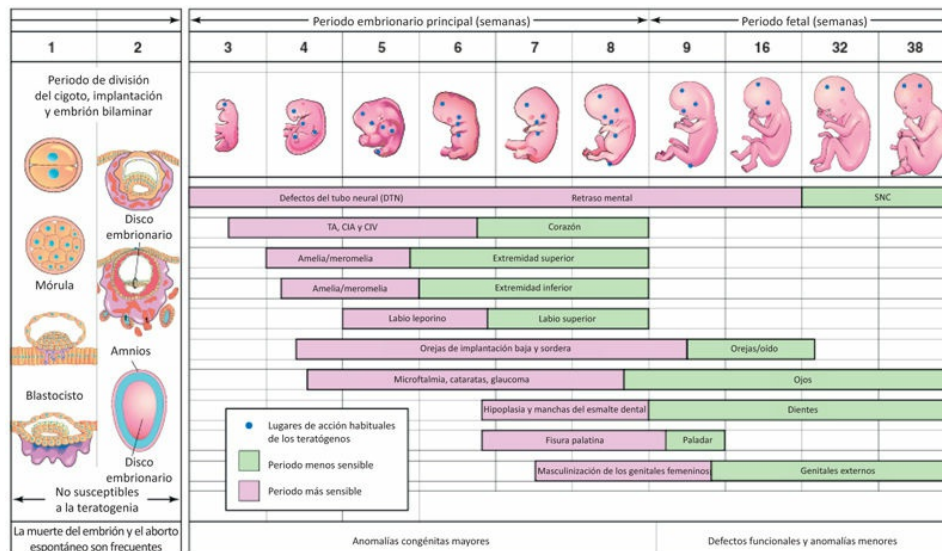


FIG. 8.2 Periodos críticos del desarrollo prenatal humano. Durante las dos primeras semanas del desarrollo, el embrión no suele ser sensible a los teratógenos; el agente teratógeno daña todas o la mayor parte de las células, provocando la muerte del embrión, o daña solo unas pocas células, permitiendo que el producto de la concepción se recupere y que el embrión se desarrolle sin presentar anomalías congénitas. Durante los periodos de gran sensibilidad (*rosa*), pueden producirse anomalías congénitas mayores (p. ej., amelia o ausencia de extremidades, defectos del tubo neural, espina bífida quística). En las etapas menos sensibles a los teratógenos (*verde*), se pueden incluir las anomalías menores (p. ej., hipoplasia del pulgar). CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; SNC, sistema nervioso central; TA, tronco arterioso. (Tomado de Moore and Persaud. The Developing Human, 10.^a edición, cap. 20, pág. 474.)

No se han descrito defectos congénitos atribuibles a la exposición a teratógenos hasta la segunda semana después de la concepción, ya que con frecuencia produce un efecto de «todo o nada», lo que significa que, en esta fase preembrionaria (segmentación e implantación), la exposición provoca la muerte del embrión o la recuperación completa del producto de la concepción. La exposición a un agente teratógeno durante el periodo fetal (desde la 9.^a semana hasta el nacimiento) puede producir malformaciones menores (clinodactilia) o defectos funcionales, como retraso del crecimiento.

Talidomida e historia de la regulación

La talidomida fue el primer fármaco al que se atribuyeron defectos congénitos en seres humanos ([cuadro 8.4](#)). A finales de la década de 1950, la talidomida se utilizaba como tratamiento de las náuseas del embarazo. Alrededor de 10.000 niños nacieron en Europa, Australia y Japón con focomelia (acortamiento de las extremidades) a los pocos años de su uso por parte de mujeres embarazadas⁶. Posteriormente, cuando los científicos demostraron que la exposición intrauterina a la talidomida causaba la focomelia, se prohibió su comercialización (en 1961) en la mayoría de los países. También se descubrió que la talidomida causaba malformaciones cardíacas, oculares y del aparato auditivo. En 1960, la Dra. Frances Oldham Kelsey, de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense, impidió que la talidomida se autorizase en Estados Unidos por temor a que pudiera causar neuropatía periférica. Desde entonces, se han identificado numerosos agentes teratógenos que provocan anomalías congénitas en el ser humano⁶ (v. [tabla 8.1](#)).

Cuadro 8.4 Talidomida e historia de la regulación

- La talidomida fue el primer fármaco al que se atribuyeron defectos congénitos en seres humanos.
- A raíz de la tragedia de la talidomida, los organismos reguladores desarrollaron un método sistemático para estudiar la toxicidad sobre la función reproductora.

Tabla 8.1

Teratógenos que provocan anomalías congénitas en humanos

Agentes	Anomalías congénitas más frecuentes
FÁRMACOS/DROGAS	
Ácido valproico	Malformaciones craneofaciales, DTN, trastornos cognitivos, hidrocefalia frecuente, malformaciones cardíacas y óseas
Alcohol	Fetopatía alcohólica: RCIU, retraso mental, microcefalia, anomalías oculares, anomalías articulares, hendiduras palpebrales estrechas
Aminopterina	RCIU; defectos óseos; malformaciones del SNC, sobre todo meroencefalia (ausencia de la mayor parte del cerebro)
Carbamazepina	DTN, defectos craneofaciales, retraso del desarrollo
Carbonato de litio	Diversas anomalías, por lo general con afectación del corazón y los grandes vasos
Cocaína	RCIU, prematuridad, microcefalia, infarto cerebral, defectos genitourinarios, trastornos neuroconductuales
Dietilestilbestrol	Anomalías del útero y la vagina, erosiones y pliegues del cuello uterino
Fenitoína	Síndrome hidantoínico fetal: RCIU, microcefalia, retraso mental, rugosidad de la sutura frontal, epicantero, ptosis palpebral, puente nasal ancho y hundido, hipoplasia falángica

Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico)	Malformaciones craneofaciales; DTN como espina bífida quística; malformaciones cardiovasculares; fisura palatina; aplasia tímica
Metotrexato	Numerosas anomalías, sobre todo óseas, con afectación de cara, cráneo, extremidades y columna vertebral
Misoprostol	Anomalías de las extremidades, defectos oculares y de los nervios craneales, trastornos del espectro autista
Progestágenos en dosis altas y andrógenos	Diversos grados de masculinización de los fetos de sexo femenino: genitales externos ambiguos con fusión de los labios e hipertrofia del clítoris
Talidomida	Anomalías del desarrollo de las extremidades, como meromelia (ausencia parcial) y amelia (ausencia completa); malformaciones faciales; anomalías sistémicas con defectos cardíacos, renales y oculares
Tetraciclina	Pigmentación dental, hipoplasia del esmalte
Trimetadiona	Retraso del desarrollo, cejas en forma de V, orejas de implantación baja, labio leporino y/o fisura palatina
Warfarina	Hipoplasia nasal, punteado epifisario, falanges hipoplásicas, anomalías oculares, retraso mental
SUSTANCIAS QUÍMICAS	
Bifenilos policlorados	RCIU, discromías de la piel
Metilmercurio	Atrofia cerebral, espasticidad, convulsiones, retraso mental
INFECCIONES	
Citomegalovirus	Microcefalia, coriorretinitis, sordera neurosensorial, retraso del desarrollo psicomotor/mental, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, parálisis cerebral, calcificación cerebral (periventricular)
Parvovirus humano B19	Anemia fetal, eritroblastosis fetal, muerte fetal
<i>Toxoplasma gondii</i>	Microcefalia, retraso mental, microftalmia, hidrocefalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, sordera, trastornos neurológicos
<i>Treponema pallidum</i>	Hidrocefalia, sordera congénita, retraso mental, anomalías dentales y óseas
Virus de la encefalitis equina venezolana	Microcefalia, microftalmia, agenesia cerebral, necrosis del SNC, hidrocefalia
Virus de la hepatitis B	Parto prematuro, bajo peso al nacer, macrosomía fetal
Virus de la rubéola	RCIU, retraso del crecimiento posnatal, malformaciones cardíacas y de los grandes vasos, microcefalia, sordera neurosensorial, cataratas, microftalmia, glaucoma, retinopatía pigmentaria, retraso mental, hemorragia neonatal, hepatoesplenomegalia, osteopatía, defectos dentales
Virus de la varicela	Cicatrices cutáneas (distribución por dermatomas), defectos neurológicos (p. ej., paresia [parálisis incompleta] de extremidades), hidrocefalia, convulsiones, cataratas, microftalmia, síndrome de Horner, atrofia óptica, nistagmo, coriorretinitis, microcefalia, retraso mental, anomalías óseas (p. ej., hipoplasia de extremidades, dedos de manos y pies), anomalías genitourinarias
Virus del herpes simple	Vesículas cutáneas que dejan cicatriz, coriorretinitis, hepatomegalia, trombocitopenia, petequias, anemia hemolítica, hidranencefalia
RADIACIÓN	
Radiación ionizante en dosis altas	Microcefalia, retraso mental, anomalías óseas, retraso del crecimiento, cataratas

DTN, defecto del tubo neural; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; SNC, sistema nervioso central. (Tomado de Moore and Persaud. The Developing Human, 10.ª edición, [cap. 20](#), pág. 473, tabla 20-6.)

La tragedia de la talidomida aumentó la concienciación acerca de la importancia de realizar análisis rigurosos de la seguridad de los

medicamentos antes de autorizar su comercialización y de evaluar los fármacos analizando los beneficios y los riesgos. El riesgo para la función reproductora se convirtió en el centro de interés de nuevas comisiones, sociedades y normativas que se implantaron respecto al análisis de los medicamentos. Se reconoció que había diferencias en la sensibilidad entre las distintas especies animales y que los estudios de toxicidad para el desarrollo debían realizarse en dos especies distintas. A consecuencia de ello, Estados Unidos y varios organismos reguladores internacionales elaboraron un método sistemático para analizar la toxicidad de los medicamentos para la función reproductora.

Toxicología del desarrollo y la función reproductora

Los estudios de toxicología del desarrollo y la función reproductora (TDFR) en animales se llevan a cabo de conformidad con las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización ([cuadro 8.5](#)). La finalidad de los estudios TDFR es identificar riesgos para la seguridad, posibles efectos adversos en el sistema reproductor y el desarrollo fetal del animal y los efectos perinatales y posnatales en la descendencia después de la exposición a un fármaco a través de la placenta y la lactancia materna. La realización de estudios en animales es fundamental para evaluar la trascendencia para el ser humano.

Cuadro 8.5 Toxicología del desarrollo y la función reproductora

- La finalidad de los estudios de toxicología del desarrollo y la función reproductora (TDFR) es identificar los riesgos para la seguridad y los posibles efectos adversos para el aparato reproductor del animal, el desarrollo fetal y los efectos perinatales y posnatales en la descendencia después de la exposición a un fármaco a través de la placenta y la lactancia.
- La realización de estudios en animales es fundamental para evaluar la trascendencia para el ser humano.
- Los estudios de TDFR con macromoléculas (inmunoglobulinas) difieren de los realizados con fármacos compuestos por moléculas pequeñas en que existe una reactividad cruzada limitada en ratas y conejos.
- La transferencia placentaria de inmunoglobulinas durante el primer trimestre es baja.
- La determinación de la dosis que debe estudiarse es un paso crucial.

En cuanto a los medicamentos consistentes en moléculas pequeñas, la realización de tres estudios en animales es suficiente para comprobar la toxicidad para la función reproductora. Dado que la susceptibilidad a los agentes teratógenos varía en función de la etapa del desarrollo en el momento de la exposición, los estudios se prolongan durante todas las etapas del proceso reproductor. Los tres estudios se describen a continuación^{7,8}:

1. Estudio de la fertilidad y del desarrollo embrionario inicial: este estudio está diseñado para detectar los efectos de un medicamento sobre la foliculogénesis y el desarrollo de los espermatozoides, la

eficacia del apareamiento y el desarrollo de los óvulos fecundados hasta la etapa de implantación. El estudio de la fertilidad suele realizarse en roedores o conejos^{7,8}.

2. Desarrollo embrionario y fetal: este estudio está diseñado para evaluar los efectos de un medicamento sobre el desarrollo fetal hasta el periodo de la organogénesis (embriogénesis). El estudio del desarrollo embrionario y fetal se realiza en dos especies, una de roedores (preferiblemente ratas) y otra de no roedores (preferiblemente conejos)^{7,8}.
3. Evaluación perinatal y posnatal: este estudio está diseñado para evaluar los efectos de un medicamento sobre la madre y sus crías cuando la exposición tiene lugar entre la implantación y las últimas etapas de la gestación, el parto, la lactancia, el destete y el desarrollo de las crías. La evaluación perinatal y posnatal se realiza en una especie, preferiblemente ratas^{7,8}.

Para los estudios TDFR, deben elegirse unas especies de animales adecuadas. Deben utilizarse especies bien caracterizadas en cuanto a la fertilidad y a las tasas generales de malformaciones y de muerte embrionaria y fetal⁸. El medicamento estudiado debe poseer actividad farmacológica en las especies de animales utilizadas. Si el medicamento (de molécula pequeña) es farmacológicamente activo en roedores y conejos, deben utilizarse ambas especies para los estudios de desarrollo embrionario y fetal (DEF), a no ser que ya se haya identificado la muerte embrionaria o fetal o la teratogenicidad en una de las especies.

Los estudios TDFR con macromoléculas (p. ej., inmunoglobulinas) difieren de los realizados con moléculas pequeñas en la existencia de una reactividad cruzada limitada en ratas y conejos. A menudo, las inmunoglobulinas solo poseen actividad farmacológica en primates no humanos (PNH). Se pueden plantear varios diseños de estudios para los medicamentos que solo son activos en PNH. El promotor puede justificar la realización de estudios DEF y de evaluación perinatal y posnatal (EPNPN) independientes en caso de que existan reservas acerca de que el mecanismo de acción pueda provocar un efecto adverso sobre el desarrollo embrionario y fetal o un aborto⁹. Sin embargo, a menudo se realiza un estudio bien diseñado en PNH llamado estudio EPNPN optimizado (EPNPN_o) en el que se administra el fármaco desde el día 20 de gestación (día de implantación) hasta el parto⁹. Normalmente, en el estudio EPNPN_o se evalúa un número menor de simios que al realizar los estudios DEF y EPNPN por separado, lo que en general es preferible, siempre que sea lo adecuado. El momento del desarrollo clínico en el que se realizan estos estudios varía en función de la especie utilizada y de si es posible controlar la prevención del embarazo durante los ensayos clínicos en los que participan MEF⁹.

La exposición embrionaria y fetal durante el embarazo también debe

tenerse en cuenta. Las proteínas de alta masa molecular (más de 5.000 Da), como las inmunoglobulinas, no atraviesan la placenta por difusión simple⁹, sino que necesitan el receptor Fc neonatal (FcRn) para atravesar la placenta. El momento en que tiene lugar el transporte de inmunoglobulinas mediante este receptor varía en las distintas especies¹⁰. En el ser humano, dado que el FcRn apenas es detectable en el sincitiotrofoblasto placentario antes de la 14.^a semana de gestación, la transferencia placentaria de IgG es mínima en el primer trimestre en humanos (y en PNH)¹⁰, lo que limita la transferencia de fármacos consistentes en macromoléculas al feto durante el periodo de la organogénesis. La transferencia placentaria de IgG aumenta al principio del segundo trimestre, alcanzando sus niveles máximos a finales del tercer trimestre¹⁰.

Además, la determinación de la dosis es un paso crucial de los estudios TDFR. La dosis máxima y los intervalos de dosis inferiores deben elegirse en función de los estudios farmacocinéticos y toxicológicos realizados previamente, preferiblemente en la misma especie. En cuanto a los estudios DEF, pueden surgir dificultades de interpretación cuando se observa toxicidad fetal en dosis que también fueron tóxicas para la madre, ya que muchas veces no se puede dar por sentado que la toxicidad fetal fue secundaria a la toxicidad materna⁸.

Genotoxicidad

Los medicamentos se someten a estudios de genotoxicidad para detectar si son capaces de inducir daños genéticos que puedan afectar a las células germinales (cuadro 8.6). El daño del ADN puede provocar mutaciones genéticas, recombinaciones cromosómicas o lesiones cromosómicas a mayor escala. Si un medicamento es genotóxico y está dirigido a células que se dividen con gran rapidez, se presupone que produce teratogenia o letalidad embrionaria o fetal. En el caso de un fármaco con genotoxicidad demostrada, puede que no sea necesario realizar estudios DEF. Los estudios de genotoxicidad realizados habitualmente con medicamentos consistentes en moléculas pequeñas no son necesarios en los productos biológicos, ya que no es previsible que estos medicamentos interactúen directamente con el ADN u otro material cromosómico¹¹.

Cuadro 8.6 Genotoxicidad

- El estudio preclínico de la genotoxicidad es fundamental en los medicamentos compuestos por moléculas pequeñas.
- En las mujeres, los medicamentos genotóxicos pueden dañar el ADN de los ovocitos o afectar directamente al embrión o al feto.
- En los varones, los medicamentos genotóxicos pueden dañar el ADN de

los espermatozoides, lo que puede provocar efectos adversos en el producto de la concepción con su pareja sexual.

Si un producto es genotóxico, puede provocar alteraciones irreversibles del ADN en las células germinales que están realizando o completando la meiosis (espermatoцитos, ovocitos preovulatorios). En las mujeres, los fármacos genotóxicos pueden dañar el ADN de los ovocitos o provocar alteraciones directas del embrión o el feto. En los varones, los fármacos genotóxicos pueden dañar el ADN de los espermatozoides, pudiendo provocar efectos adversos en el producto de la concepción de la pareja sexual femenina.

Se han observado resultados adversos para la reproducción en animales al aparear machos tratados con fármacos genotóxicos con hembras no tratadas¹². El apareamiento de ratas macho expuestas crónicamente a ciclofosfamida en dosis bajas con hembras no tratadas dio lugar a un aumento de la tasa de muerte fetal antes y después de la implantación y a fetos con retraso del crecimiento¹². En vista de estos datos, resulta prudente evitar el embarazo cuando es inevitable el uso de fármacos genotóxicos. En los estudios con productos genotóxicos, se recomienda la adopción de medidas anticonceptivas por parte de los participantes masculinos y femeninos y de las parejas femeninas de los participantes masculinos. Esto permite minimizar el riesgo de posibles efectos adversos embrionarios y fetales derivados de los medicamentos genotóxicos. La ficha técnica del producto probablemente incluirá estas recomendaciones sobre las medidas anticonceptivas.

Medidas anticonceptivas en los ensayos clínicos

En general, se recomienda¹³ «completar todos los estudios de toxicidad para la reproducción femenina y la serie estándar de estudios de genotoxicidad antes de incluir en cualquier ensayo clínico a MEF que no utilicen un método anticonceptivo muy eficaz o de las que se desconozca si están o no embarazadas» (cuadro 8.7). En septiembre de 2014 se publicó la guía del Clinical Trials Facilitation Group (CTFG; grupo de asesoramiento para los ensayos clínicos)¹⁴ titulada «Recomendaciones sobre métodos anticonceptivos y pruebas de embarazo», con la finalidad de ofrecer orientaciones prácticas acerca del uso de anticonceptivos y de la realización de pruebas de embarazo en los ensayos clínicos, centrándose en la teratogenicidad y la fetotoxicidad durante las primeras etapas del embarazo.

Cuadro 8.7 Medidas anticonceptivas en los ensayos clínicos

- Según la guía del grupo de asesoramiento para los ensayos clínicos, existen tres categorías de riesgo para la función reproductora en las mujeres en edad fértil participantes, que deberán utilizar métodos anticonceptivos durante los ensayos clínicos.
- Los participantes varones que reciban medicamentos genotóxicos y que sean sexualmente activos con mujeres en edad fértil deben usar preservativo durante el ensayo clínico, hasta que finalice la exposición sistémica correspondiente, para evitar la posible exposición por parte del embrión o feto.

La guía del CTFG¹⁴ expone tres categorías de riesgo para la función reproductora para las mujeres participantes con posibilidad de quedar embarazadas y los requisitos relativos a los métodos anticonceptivos que deben utilizarse en los ensayos clínicos (para consultar las definiciones y los métodos anticonceptivos específicos, véase la guía):

- Teratogenia/toxicidad fetal presunta o demostrada en humanos al inicio del embarazo.
 - Las MEF deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz durante todo el ensayo clínico y hasta el final de la exposición sistémica correspondiente (otras cinco semividas después de finalizar el tratamiento del estudio). El plazo de cinco semividas es suficiente para que se elimine

- aproximadamente el 97% del medicamento de la circulación antes de volver a permitir la fertilización¹⁵.
- Los métodos muy eficaces se definen como aquellos con una tasa de fracaso inferior al 1% por año cuando se utilizan de forma constante y correcta^{4,14}. Aunque no forma parte de la guía del CTFG, algunas autoridades reguladoras pueden exigir el uso de un método anticonceptivo adicional.
- A lo largo del ensayo clínico deben realizarse pruebas de embarazo mensuales.
- Posible teratogenia/toxicidad fetal en humanos al inicio del embarazo.
 - Las MEF deben utilizar un *método anticonceptivo muy eficaz* durante todo el ensayo clínico y hasta el final de la exposición sistémica.
 - Se deben realizar pruebas de embarazo al menos al final de la exposición correspondiente y se valorará repetirlas en función de la duración del ensayo clínico.
- Teratogenia/toxicidad fetal improbable en humanos al inicio del embarazo.
 - Las MEF deben utilizar al menos un *método anticonceptivo aceptable* y durante un periodo mínimo de tiempo durante el estudio.
 - No es necesario la repetición de pruebas de embarazo durante el ensayo clínico, salvo en el caso de que una mujer sospeche que se ha quedado embarazada.

La guía del CTFG¹⁴ establece que no es necesario el uso de anticonceptivos por parte de los varones en los ensayos clínicos con productos que no son genotóxicos y que no provocan teratogenia ni toxicidad fetal con unos niveles de exposición sistémica subterapéuticos. Se recomienda el uso de anticonceptivos por parte de los participantes varones cuya pareja es una MEF embarazada o no, de manera que deben utilizar preservativos durante el ensayo clínico hasta el final de la exposición sistémica correspondiente para evitar la posible exposición por parte del embrión o feto, en las situaciones siguientes:

- En el caso de medicamentos en investigación no genotóxicos con teratogenia/toxicidad fetal presunta o demostrada en humanos al inicio del embarazo con unos niveles de exposición sistémica subterapéuticos, y con los que es teóricamente posible que se alcancen concentraciones sistémicas importantes en las MEF expuestas al esperma (es decir, algunos fármacos de molécula pequeña): se valorará que los participantes masculinos utilicen preservativo durante todo el estudio y hasta el final de la exposición

sistémica (otras cinco semividas después de terminar el tratamiento del estudio).

- En el caso de medicamentos en investigación genotóxicos, los participantes masculinos deberán utilizar preservativo durante el estudio y 90 días más después de terminar el tratamiento del estudio para cubrir el ciclo de la espermatogénesis (v. más adelante). Si los medicamentos tienen una semivida de más de una semana, habrá que utilizar preservativo durante 90 días más cinco semividas. Se considerarán las mismas recomendaciones anticonceptivas para las parejas de los participantes que sean MEF no embarazadas.

El ciclo de la espermatogénesis dura unos 70 días, 64 de ellos para que las células germinales se desarrollen de espermatogonios a espermatozoides y otros 2-5 días para que los espermatozoides atraviesen el epidídimo¹². Si se suman otras 3 semanas de tiempo de permanencia del semen no eyaculado, se alcanzan 90 días. Por lo tanto, al determinar el plazo de tiempo para el uso de anticonceptivos por parte de los varones que reciben un fármaco genotóxico, la recomendación es que utilicen preservativo durante 90 días más después de haber finalizado la exposición sistémica al medicamento (es decir, 90 días + 5 semividas).

En cuanto a las mujeres que reciben medicamentos en investigación genotóxicos, el CTFG recomienda utilizar un método anticonceptivo durante el estudio y 30 días más después de finalizar el tratamiento del estudio, para así cubrir el ciclo ovulatorio. En el caso de los fármacos con una semivida superior a una semana, deberán utilizarse anticonceptivos durante 30 días más cinco semividas adicionales después de finalizar el fármaco del estudio. En el caso de las mujeres que reciben antineoplásicos genotóxicos, las autoridades reguladoras podrán exigir que se mantenga el uso de métodos anticonceptivos durante plazos de tiempo mucho más largos después de finalizar el tratamiento para cubrir así el periodo de la foliculogénesis.

Exposición al espermatozoides durante el embarazo

Los seres humanos pueden mantener relaciones sexuales durante el embarazo, por lo que es posible que el espermatozoides acceda al aparato reproductor femenino y se absorba, de ahí la posibilidad teórica de que el producto de la concepción pueda verse expuesto a los fármacos presentes en el espermatozoides. Se ha demostrado que la concentración de algunos antibióticos en el espermatozoides es más de diez veces superior a la presente en la sangre¹⁶. Suponiendo la absorción vaginal del 100% de la dosis presente en el semen de un medicamento con un cociente elevado de concentración espermatozoides/sangre, se calcula que la exposición de la pareja sexual femenina sería al menos tres veces inferior a las concentraciones plasmáticas del varón que recibió el medicamento¹⁷. Se ha demostrado la presencia de muchos fármacos en el espermatozoides, aunque la mayoría en concentraciones demasiado bajas como para

ser preocupantes para la pareja embarazada y el feto¹². Además, el autor no ha encontrado ninguna publicación documentada de hallazgos teratógenos por transferencia seminal en seres humanos.

Se han publicado algunos artículos contradictorios en cuanto a la transferencia seminal en animales. Lutwak-Mann (1964)¹⁸ demostró que la presencia de talidomida en el esperma de conejos apareados con hembras no tratadas podía dar lugar a malformaciones en las crías. Recientemente, el comité técnico de toxicología del desarrollo y la función reproductora (TDFR) del Health and Environmental Sciences Institute (HESI) llevó a cabo estudios dirigidos a evaluar el riesgo para la pareja femenina y el producto de la concepción en desarrollo derivado de la transferencia seminal de fármacos tanto consistentes en moléculas pequeñas como en macromoléculas¹⁶. Los datos generados a partir de modelos animales experimentales indican que la transmisión química a través del semen no produce unas exposiciones clínicamente significativas en el producto de la concepción¹⁹. En un estudio realizado por Hui y cols. con conejas gestantes, se descubrió que las concentraciones de talidomida en el plasma de la madre, el líquido de la cavidad del saco vitelino y el embrión tras la administración intravaginal de talidomida fue entre dos y siete veces inferior a las concentraciones respectivas tras la administración oral²⁰. En un estudio DEF realizado posteriormente en conejos a los que se administró talidomida por vía oral e intravaginal en dosis más de 10.000 veces superiores a la cantidad esperada de talidomida en el esperma humano, no se identificaron alteraciones del desarrollo en los fetos de las conejas gestantes²⁰. Estos datos demostraron que no existe un mecanismo preferente de transferencia de la talidomida de la vagina al producto de la concepción, por lo que el riesgo de toxicidad para el desarrollo debido a la exposición a la talidomida por vía vaginal no era evidente²⁰.

En cuanto a los productos biológicos, un estudio realizado con macacos cangrejeros demostró que los anticuerpos monoclonales (inmunoglobulinas o tratamientos consistentes en macromoléculas) transferidos a través del esperma no alcanzaban unas concentraciones plasmáticas farmacológicamente significativas en la madre ni en el feto²¹. Esto fue posteriormente aclarado en un estudio con varones humanos sanos cuyo objetivo era evaluar el riesgo de transmisión de una inmunoglobulina a las parejas embarazadas a través del esperma. El estudio demostró una concentración baja de inmunoglobulinas en el esperma, lo que era indicativo de que el riesgo de exposición fetal a través del esperma transferido a la pareja embarazada era insignificante²². Además, durante el primer trimestre del embarazo no existe ningún receptor placentario que permita la transferencia de inmunoglobulinas¹⁰, lo que impide la transferencia de macromoléculas de fármacos durante el periodo de la organogénesis.

Cuadro 8.8 Exposición al esperma durante el embarazo

- Se ha demostrado la presencia de muchos fármacos en el espermatozoides, aunque la mayoría se encuentran en concentraciones muy bajas.
- Los anticuerpos monoclonales (inmunoglobulinas o macromoléculas terapéuticas) transferidos a través del espermatozoides no alcanzan unas concentraciones plasmáticas farmacológicamente significativas en la madre ni en el feto.

Recogida de información sobre el embarazo en el contexto de los ensayos clínicos

Lo habitual es excluir activamente a las mujeres embarazadas de los ensayos clínicos (cuadro 8.9). A pesar de los estrictos requisitos sobre el uso de anticonceptivos para evitar embarazos durante los ensayos clínicos, algunas mujeres se quedarán embarazadas. Dado que el procedimiento habitual consiste en suspender inmediatamente el tratamiento con el fármaco del estudio en caso de que una participante se quede embarazada, la exposición al fármaco suele limitarse al primer trimestre. Debe realizarse un seguimiento del embarazo hasta su conclusión y recabar su desenlace.

Cuadro 8.9 Recogida de datos en la vigilancia poscomercialización

- Las embarazadas suelen excluirse de los ensayos clínicos.
- La vigilancia poscomercialización es una forma de recoger información sobre el embarazo.
- En la vigilancia poscomercialización debe hacerse todo lo posible por recabar el desenlace del embarazo.
- Las malformaciones congénitas deben describirse con detalle en el contexto de la vigilancia poscomercialización.
- En la vigilancia poscomercialización también debe recogerse información sobre el momento de la exposición, la dosis y la duración del tratamiento con el fármaco.

Recogida de datos en la vigilancia poscomercialización

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó una guía titulada «Guía sobre la exposición a medicamentos durante el embarazo: necesidad de datos posteriores a la autorización» (mayo de 2006)²³, que ofrece orientaciones sobre cómo controlar la exposición a los medicamentos durante el embarazo, los requisitos de notificación del desenlace del embarazo y recomendaciones para presentar los datos recogidos. La vigilancia poscomercialización es una forma de recoger información sobre el embarazo y consta de notificaciones

espontáneas, observaciones clínicas o publicaciones de casos, informes de las autoridades sanitarias u otras empresas farmacéuticas, registros de exposición durante el embarazo (REE), estudios de bases de datos sanitarias y estudios de casos y controles.

En todos los métodos de vigilancia poscomercialización se controla la aparición de acontecimientos adversos durante todo el embarazo. Debe hacerse todo lo posible para recabar el desenlace del embarazo y la edad gestacional para evaluar los partos prematuros y posmaduros. Son importantes tanto los desenlaces normales del embarazo como los anómalos. Los datos recogidos acerca del desenlace incluirán los nacidos vivos con o sin anomalías congénitas, los abortos espontáneos (muerte fetal antes de las 20 semanas de gestación), las muertes intrauterinas con y sin malformaciones fetales (muerte fetal después de las 20 semanas de gestación), los abortos provocados con y sin malformaciones fetales y los embarazos ectópicos.

Las malformaciones congénitas deben describirse con detalle, haciendo constar la gravedad y si está previsto realizar alguna intervención, incluidas las quirúrgicas. Hay que hacer lo posible por obtener las historias clínicas del pediatra o teratólogo. Una anomalía congénita mayor es una alteración estructural potencialmente mortal o que probablemente provocará un deterioro importante de la salud o la capacidad funcional y que requiere alguna intervención médica o quirúrgica²³. Una anomalía congénita menor es una alteración estructural que probablemente no provocará problemas funcionales ni estéticos²³. Las enfermedades que se consideran anomalías congénitas mayores y menores pueden consultarse en la lista de defectos codificados del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). El MACDP utiliza métodos activos de rastreo para detectar y realizar un seguimiento de las anomalías congénitas entre los lactantes y niños de madres residentes en el área metropolitana de Atlanta²⁴. En la lista de defectos codificados del MACDP se incluyen las malformaciones mayores y menores sometidas a seguimiento por el MACDP, así como enfermedades que no se consideran anomalías congénitas (lista de exclusiones) y las que se consideran anomalías congénitas únicamente en determinadas circunstancias²⁴. Las anomalías mayores y menores pueden ser validadas por el promotor, junto con un análisis de cada caso para determinar si la agrupación de dos o más anomalías menores podría constituir en conjunto un síndrome o una constelación de hallazgos.

En los casos de aborto espontáneo y muerte intrauterina, es importante registrar el momento en que se producen y los posibles antecedentes de abortos. Debe intentarse recoger la información sobre los defectos fetales que se observasen en los casos de muerte intrauterina o aborto provocado. Dado que los abortos espontáneos suelen producirse antes del final del primer trimestre (antes de la 13.^a semana de gestación), la información relativa a las anomalías fetales o cromosómicas puede ser difícil de obtener.

La recogida del momento de la exposición, la dosis y la duración del tratamiento con el medicamento es de gran importancia y debe registrarse

con la mayor exactitud posible. La recogida del momento en que se produjo la exposición antes de la concepción también es importante en el caso de los medicamentos genotóxicos o con semividas prolongadas. Para evaluar el momento de la exposición, es obligatorio registrar la fecha de la última menstruación o la fecha de la concepción, así como las fechas exactas del tratamiento con el medicamento. Además, es conveniente realizar una anamnesis detallada de la madre y el hijo para analizar y comprender los casos de embarazo. Si es necesario seguir los casos de exposición paterna a un fármaco de interés, también es importante el desenlace del embarazo y la información relativa al padre biológico y a la madre embarazada. A menudo, los promotores recogen información sobre un lactante hasta una edad determinada para intentar conocer los acontecimientos adversos o sobre el desarrollo que pueda tener un fármaco durante la lactancia o la infancia. Esto puede lograrse mediante un seguimiento en el que se intenta contactar con el paciente o con un profesional sanitario por teléfono o a través de cuestionarios estructurados.

Métodos de vigilancia

En los ensayos clínicos aleatorizados rara vez participan mujeres embarazadas debido a los aspectos éticos de la exposición del feto (cuadro 8.10). Es necesario realizar estudios de seguridad poscomercialización para evaluar el riesgo y obtener datos clínicamente relevantes en humanos, que se incluirán en la ficha técnica, y que aportarán información útil para tratar o asesorar a las pacientes embarazadas o que piensan quedarse embarazadas²⁵. Algunos estudios poscomercialización habituales son los REE, los estudios con bases de datos sanitarias y los estudios de casos y controles (v. cap. 6). Otras formas de obtener información sobre el riesgo teratogénico son a través de notificaciones espontáneas, publicaciones de casos clínicos, métodos de vigilancia poblacionales y los servicios de información teratológica. Todos estos métodos tienen sus puntos fuertes y sus limitaciones.

Cuadro 8.10 Métodos de vigilancia poscomercialización

- Los estudios de vigilancia poscomercialización son necesarios para evaluar el riesgo a fin de obtener datos clínicamente relevantes para los humanos que se incluirán en la ficha técnica y que aportarán información útil para el tratamiento o asesoramiento de las pacientes embarazadas o que planean quedarse embarazadas.
- Los estudios poscomercialización más habituales son los registros de exposición durante el embarazo, los estudios de bases de datos sanitarias y los estudios de casos y controles.

Detección de señales por parte del promotor

Los titulares de la autorización de comercialización han establecido unos programas sistemáticos de vigilancia de la seguridad dirigidos a recoger y notificar información relativa a los acontecimientos adversos (v. cap. 2), incluida la relativa a embarazos durante la exposición al fármaco (cuadro 8.11). Las notificaciones espontáneas de exposición a medicamentos durante el embarazo pueden proceder de diversas fuentes, como los usuarios, los profesionales sanitarios, los casos publicados, las autoridades sanitarias y las notificaciones de otras empresas farmacéuticas. Sin embargo, los datos aportados en las notificaciones espontáneas a menudo son limitados, ya que los pacientes no recuerdan bien los acontecimientos que han experimentado o desconocen los detalles médicos relevantes del caso. La infranotificación de los acontecimientos es un problema importante, y la ausencia de un denominador (el número de embarazadas expuestas al fármaco) dificulta el cálculo de las tasas de notificación. Dadas las limitaciones de la notificación

espontánea, a menudo son necesarios estudios adicionales para reunir más datos clínicos significativos respecto al desenlace del embarazo.

Cuadro 8.11 Detección de señales por parte del promotor

- Los titulares de la autorización de comercialización han establecido unos programas de vigilancia de la seguridad sistemáticos para recoger y notificar los acontecimientos adversos, incluidos los debidos a la exposición durante el embarazo.

Registros de exposición durante el embarazo

Según la comisión de la FDA para la información sobre el embarazo en las fichas técnicas, «un registro de exposición durante el embarazo es un estudio observacional prospectivo que recoge activamente información sobre la exposición a medicamentos durante el embarazo y los desenlaces del embarazo asociados»²⁶ (cuadro 8.12). Lo habitual es incluir a las mujeres de forma prospectiva, después de la exposición a un medicamento pero antes de realizar ninguna prueba prenatal que pueda aportar datos acerca del desenlace del embarazo. La información se recoge sistemáticamente durante todo el embarazo y es frecuente que los lactantes sean objeto de seguimiento desde que nacen hasta el primer año de vida o más. Los REE se centran en una enfermedad, un medicamento o un grupo de fármacos utilizados para tratar determinadas enfermedades. Pueden hacerlos el fabricante del medicamento, un grupo de investigación o centros médicos universitarios. La participación es voluntaria, de manera que una mujer embarazada puede proponerse o ser incluida a través de su médico.

Cuadro 8.12 Registros de exposición durante el embarazo

- Un registro de exposición durante el embarazo (REE) es un estudio observacional prospectivo.
- En la mayoría de los REE, el criterio de valoración principal se centra en la incidencia global de malformaciones congénitas mayores.
- Se utilizan unos grupos de comparación (o de «control») internos y externos.
- El REE puede presentar limitaciones en el diseño del estudio.

Los REE recogen el desenlace de los embarazos, incluidos los nacidos vivos con y sin anomalías congénitas, los abortos espontáneos y las muertes

intrauterinas con y sin anomalías congénitas, los partos prematuros y los recién nacidos PEG. En la mayoría de los REE, el criterio de valoración principal se centra en una incidencia global de malformaciones congénitas mayor entre los fetos/neonatos de las mujeres tratados con el fármaco durante el embarazo. Un requisito para la inclusión debe ser que la mujer embarazada estuviera expuesta a un fármaco en un momento del embarazo en el que el riesgo de causar efectos teratógenos u otro tipo de efectos adversos sea máximo. En el caso de las anomalías congénitas, este periodo suele corresponder al primer trimestre, aunque algunos medicamentos pueden producir efectos adversos en trimestres posteriores. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como el captopril, pueden producir oligohidramnios asociado a hipoplasia pulmonar y deformaciones óseas fetales si se utilizan durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo²⁷. La presencia de una combinación de defectos menores y/o mayores puede constituir un síndrome o un patrón, que a veces solo es identificable por un especialista. La duración del seguimiento de los lactantes varía en función de los criterios de valoración del estudio, de manera que algunos REE tienen unos seguimientos más prolongados con la finalidad de evaluar las posibles asociaciones entre la exposición al fármaco y un retraso del desarrollo neurológico en el lactante.

Se utilizan grupos de comparación (o de «control») internos y externos para controlar diversos factores y comprender mejor los efectos observados²⁸. Los grupos de comparación internos pueden consistir en un grupo de pacientes en los que se han recogido los mismos datos que en los pacientes con la característica de interés (es decir, aquellos que tienen en común la exposición a un fármaco específico o una enfermedad particular), en comparación con otro grupo que no presenta la exposición al fármaco o la enfermedad de interés²⁸. Un grupo de comparación externo (o «histórico») consiste en un grupo extenso de pacientes de la población general. Los registros poblacionales, como el MACDP²⁴ y el European Surveillance of Congenital Anomalies²⁹, recogen datos sobre lactantes con anomalías congénitas que viven en una región específica, y también establecen predicciones acerca de la población general. Se puede realizar análisis estadísticos con los desenlaces, estableciendo comparaciones con los grupos de control internos o externos.

Una limitación bien conocida de los REE es que es poco probable que incluyan a un número suficiente de exposiciones durante el embarazo para detectar un aumento moderado del riesgo (p. ej., un incremento del doble o de cinco veces) de un defecto específico²⁶. Debido a la naturaleza prospectiva de los REE, el sesgo de selección también puede plantear problemas, ya que las mujeres que se ofrecen voluntarias para participar pueden presentar un mejor estado de salud y una mayor propensión a seguir el consejo de los médicos (y, por tanto, tener un menor riesgo de padecer desenlaces adversos del embarazo). Se pueden introducir otros sesgos a través de diferencias inherentes a las covariables entre los expuestos al fármaco de interés y los no expuestos, lo que en ocasiones limita las conclusiones que pueden extraerse

de estas investigaciones. Además, los registros pueden adolecer de un bajo grado de inclusión y la posibilidad de que un número importante de pacientes se pierdan para el seguimiento, lo que da lugar a una gran cantidad de datos faltantes. La baja inclusión puede retrasar la extracción de conclusiones definitivas acerca del riesgo teratógico muchos años después de la comercialización, o hacer que el REE sea intrascendente y se cancele.

La guía publicada en 2002 por la FDA «Establecimiento de registros de exposición durante el embarazo»³⁰ aporta un rigor metodológico y un enfoque más estandarizado para el desarrollo de un registro de embarazos. La FDA ha creado una página web³¹ en la que se enumeran los registros de embarazo de los que tienen conocimiento²⁶.

Bases de datos sanitarias electrónicas

Otras fuentes de datos que pueden recogerse tras la autorización y que cada vez se utilizan más en los últimos años son las bases de datos sanitarias electrónicas ([cuadro 8.13](#)). Los países escandinavos (Dinamarca, Suecia, Finlandia, Noruega e Islandia) cuentan con registros poblacionales de nacimientos que asocian la información relacionada con la salud de las madres y los hijos, complementada por los informes de alta hospitalaria tras el parto²⁸. Una de las principales ventajas de este tipo de registro es que casi todas las mujeres acuden a la clínica de maternidad desde el inicio del embarazo hasta después del parto, lo que permite eliminar tanto el sesgo de selección (dado que la inclusión no es voluntaria) como el de recuerdo (no es necesario recabar los antecedentes de la madre, ya que la información ya ha sido registrada por el prescriptor)²⁸. Otras ventajas son el acceso a información más completa y a un mayor número de pacientes (a menos que exista un número relativamente pequeño de mujeres embarazadas expuestas al fármaco de interés). Debido a la formación de los médicos que introducen los datos relativos al desenlace, tal vez sea necesario que un especialista valide estos datos a través de una revisión de las historias clínicas para confirmar que los desenlaces del embarazo se han registrado con exactitud, incluidas las malformaciones mayores y menores y los patrones o síndromes identificados.

Cuadro 8.13 Bases de datos sanitarias electrónicas

- Los países escandinavos (Dinamarca, Suecia, Finlandia, Noruega e Islandia) cuentan con registros poblacionales de nacimientos que asocian la información sanitaria de las madres con la de los hijos, complementada con los informes de alta hospitalaria tras el parto²⁸.
- Otro ejemplo de bases de datos que aportan datos tras la comercialización del medicamento son las bases de datos administrativos de los seguros médicos.

Otro ejemplo de bases de datos que proporcionan datos de fármacos comercializados son las bases de datos administrativos de los seguros médicos. Para poder realizar estudios de exposición a fármacos durante el embarazo con estas bases de datos, es necesario cruzar los datos de la madre con los del hijo. Una posible limitación consiste en que los pacientes asegurados registrados en estas bases de datos pueden no ser representativos de la población general, y que solo se capturan los datos de pacientes concretos mientras están cubiertos por una empresa aseguradora específica. Por tanto, puede ser complicado realizar un seguimiento a largo plazo de las madres emparejadas con sus hijos.

Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles establecen un desenlace de interés específico (es decir, una anomalía congénita específica) y determinan si los casos que presentan el acontecimiento de interés y los controles presentan unas tasas semejantes o distintas de exposición a un fármaco o grupo farmacológico particular ([cuadro 8.14](#)). Los estudios de casos y controles son retrospectivos, ya que el desenlace del embarazo se conoce previamente. Los datos se recogen a través de entrevistas, cuestionarios o revisión de la historia clínica. A menudo, se realizan como parte de estudios de vigilancia continua de casos y controles, como el US National Birth Defects Prevention Study³² o el Slone Epidemiology Center Birth Defects Study³³. Un ejemplo de dos extensos estudios de casos y controles que sirvieron de apoyo a la ficha técnica del medicamento demostraron que el uso de paroxetina por parte de la madre durante el primer trimestre del embarazo se asociaba a un riesgo doble o triple de obstrucciones del tracto de salida del ventrículo derecho^{34,35}.

Cuadro 8.14 Estudios de casos y controles

- Los estudios de casos y controles establecen un desenlace específico de interés (es decir, una anomalía congénita específica) y determinan si las tasas de exposición a un fármaco o grupo de fármacos específicos fueron semejantes o diferentes entre los casos que presentaron el acontecimiento de interés y los controles.

Ficha técnica

La ficha técnica es una forma de transmitir información relativa a la prescripción del medicamento a los profesionales sanitarios y a los pacientes ([cuadro 8.15](#)). Además de otros aspectos de la información sobre el fármaco, la ficha técnica informa a los profesionales sanitarios y a los pacientes de los riesgos asociados a la reproducción y al embarazo.

Cuadro 8.15 Ficha técnica

- La ficha técnica es una forma de transmitir la información relativa a la prescripción de un medicamento a los profesionales sanitarios y a los pacientes.
- Uno de los principales retos del nuevo formato para presentar la información sobre el embarazo y la lactancia (PLLR) es la eliminación de las letras indicativas de la categoría de riesgo durante el embarazo (A, B, C, D y X).
- El formato PLLR actual permite utilizar un vocabulario más normativo y detallado.
- La ficha técnica europea, llamada resumen de las características del producto, cuenta con su propio formato para presentar la información relativa al embarazo.

En diciembre de 2014, la FDA publicó una guía («la regla definitiva») sobre la información que debe recogerse en la ficha técnica sobre el embarazo y la lactancia (PLLR; Pregnancy and Lactation Labeling Rule)³⁶. La PLLR exige un cambio del contenido y el formato de los apartados dedicados al embarazo y la lactancia de la ficha técnica y sustituye las normas previas sobre elaboración de fichas técnicas en Estados Unidos. Uno de los cambios más importantes introducidos con el formato PLLR es la eliminación de las letras indicativas de la categoría de riesgo durante el embarazo (A, B, C, D y X). El sistema de asignación a cada medicamento de una letra indicativa de la categoría de riesgo durante el embarazo se introdujo en 1979 en Estados Unidos para informar del riesgo de efectos en el feto relacionados con el fármaco; sin embargo, estas categorías por letras planteaban problemas de interpretación, en el sentido de que el uso de una letra para designar el riesgo tal vez no pudiera ofrecer una idea exacta o exhaustiva. Por tanto, la guía PLLR para la elaboración de la ficha técnica permite utilizar un vocabulario más normativo y detallado e incorporar secciones como el resumen de riesgos, datos en seres humanos y aspectos clínicos. La ficha técnica cuenta con un nuevo subapartado llamado «Mujeres y hombres en edad fértil» que contiene información sobre los requisitos acerca del uso de métodos anticonceptivos por parte de varones y mujeres, la frecuencia con que deben realizarse las pruebas de embarazo y cualquier dato indicativo de efectos sobre la fertilidad o el aborto previo a la implantación. El apartado de la ficha técnica dedicado al embarazo también contiene los datos de contacto para participar en los REE que estén en funcionamiento, de haberlos.

La ficha técnica utilizada en Europa, llamada resumen de las características del producto, tiene su propio formato para transmitir la información sobre el embarazo. La directriz de la EMA titulada «Guía para evaluar el riesgo de los medicamentos para la reproducción y la lactancia en humanos: desde los datos hasta la ficha técnica» establece que la integración de las evaluaciones

de datos en humanos y animales es fundamental para elaborar la ficha técnica de un medicamento³⁷. La ficha técnica debe incluir información sobre la fertilidad, la experiencia con el embarazo en humanos, los estudios preclínicos con animales sobre la toxicidad para el desarrollo y la función reproductora, la genotoxicidad, los requisitos anticonceptivos y si el medicamento está contraindicado durante el embarazo. Esta directriz también presenta una tabla que permite aplicar una uniformidad entre los distintos fármacos con el fin de integrar los datos en humanos con los datos preclínicos. La tabla se presenta en pasos que reflejan un gradiente en el grado de preocupación, con las correspondientes opciones del texto indicativo del nivel de riesgo.

Minimización de riesgos

El uso de fármacos teratógenos para los humanos se asocia a programas de minimización de riesgos ([cuadro 8.16](#)). El programa de minimización de riesgos consta de unas etapas que deben seguirse para reducir los riesgos asociados a las MEF a las que se prescribe un fármaco con capacidad teratogena conocida. Por ejemplo, la ficha técnica del medicamento deberá destacar la importancia de evitar el embarazo haciendo hincapié en la necesidad del uso de métodos anticonceptivos eficaces y recomendando a las pacientes que se realicen una prueba de embarazo para comprobar que no están embarazadas antes de recoger cada receta³⁸. Otra actividad de minimización de riesgos consiste en desarrollar herramientas educativas para informar a los pacientes acerca de los riesgos teratógenos del medicamento y la importancia de utilizar métodos anticonceptivos³⁸. Otro ejemplo es la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, *risk evaluation and mitigation strategy*) llamada iPLEDGE³⁹, exigida por la FDA para eliminar la exposición fetal a la isotretinoína, un potente teratígeno, a través de un programa de distribución restringida. Este programa comprende todos los medicamentos que contienen isotretinoína, incluidas las versiones genéricas⁴⁰. De acuerdo con este programa de REMS, las pacientes deben cumplimentar un documento de consentimiento informado, someterse a pruebas de embarazo mensuales (incluidas dos pruebas negativas antes de empezar a usar el medicamento) y documentar el uso de dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento. El programa también exige que se documente la realización de una prueba de embarazo negativa antes de que la farmacia dispense el medicamento a la paciente.

Cuadro 8.16 Programas de minimización de riesgos

- El uso de fármacos teratógenos para los humanos se asocia a programas de minimización de riesgos.
- El programa de minimización de riesgos consta de unas etapas que

deben seguirse para reducir los riesgos asociados a las mujeres en edad fértil a las que se prescribe un fármaco con capacidad teratogénica conocida.

Los datos sobre embarazos del programa iPLEDGE de los últimos años han demostrado que el incumplimiento de los requisitos acerca del uso de métodos anticonceptivos (p. ej., no utilizar dos métodos anticonceptivos, no utilizar métodos anticonceptivos el día de la concepción, incumplimiento de la abstinencia) fue el motivo más frecuente de que se produjesen embarazos⁴¹. El asesoramiento por parte del prescriptor acerca del uso adecuado de los métodos anticonceptivos y la educación de las pacientes para insistir en los riesgos del embarazo son medidas razonables para avanzar en el objetivo de salud pública de evitar la exposición fetal a este teratígeno de alto riesgo. Sin embargo, en una encuesta realizada entre médicos internistas, solo el 65% de los participantes parecían conocer las tasas de fracaso de distintos métodos anticonceptivos⁴². Aparte de mejorar el cumplimiento por parte de las pacientes, los especialistas y los médicos de atención primaria que prescriban isotretinoína u otros teratógenos tal vez deban realizar actividades de formación médica continua sobre cómo asesorar a las pacientes acerca de los posibles teratógenos y los métodos anticonceptivos.

Conclusiones

Cuando se comercializa un fármaco por primera vez, a menudo los únicos datos disponibles provienen de estudios de toxicología para la función reproductora en animales, cuya extrapolación al posible riesgo de teratogenia en humanos puede ser complicada para los médicos que prescriben el medicamento ([cuadro 8.17](#)). A pesar de la falta de datos sobre seguridad en humanos, las MEF pueden recibir medicamentos antes de saber que están embarazadas, ya que más de la mitad de los embarazos no se planifican⁴. Las embarazadas a menudo se ven expuestas durante el primer trimestre, que es el periodo crítico para la organogénesis y el que entraña un mayor riesgo de que el embarazo tenga un desenlace anómalo, si el fármaco tiene capacidad teratogénica.

Cuadro 8.17 Conclusiones

- El objetivo consiste en proporcionar, a través de la ficha técnica, los datos pertinentes en humanos sobre los efectos del fármaco en la función reproductora para informar mejor a los pacientes y a los profesionales sanitarios acerca de la seguridad o los riesgos de los medicamentos.
- La elaboración de una ficha técnica adecuada con información relativa a la seguridad del uso de medicamento durante el embarazo es una importante necesidad de salud pública para que los médicos y otros profesionales sanitarios puedan asesorar mejor a los pacientes acerca de los riesgos para el feto.

Debido a la falta de experiencia con humanos al inicio de la comercialización de un fármaco, el seguimiento poscomercialización de su uso durante el embarazo es sumamente importante para intentar detectar los posibles efectos teratógenos. Aunque el promotor está obligado a recoger y analizar las notificaciones espontáneas, el mecanismo pasivo de la notificación espontánea podría considerarse insuficiente para detectar sistemáticamente los desenlaces adversos para el feto o las anomalías congénitas provocados por medicamentos. Por lo tanto, es importante desarrollar otros métodos de vigilancia proactiva para obtener datos en humanos que permitan detectar un riesgo o reafirmar la ausencia de riesgo. El objetivo final es proporcionar, a través de la ficha técnica, los datos pertinentes en humanos sobre los efectos del fármaco en la función reproductora para informar mejor a los pacientes y a los profesionales sanitarios acerca de la seguridad o los riesgos de los medicamentos.

La obtención de datos relativos a la seguridad del uso de un medicamento

durante el embarazo en humanos es una importante necesidad de salud pública para que los médicos y otros profesionales sanitarios puedan asesorar mejor a los pacientes acerca de los riesgos para el feto. Se han formulado numerosas normativas y recomendaciones para evaluar mejor el uso de los medicamentos que se prescriben durante el embarazo y fomentar la presentación de información clínica más útil en las fichas técnicas.

Bibliografía

1. Banholzer M, Buergin H, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partners. *J Transl Med*. 2012;10:129.
2. Chambers C. Over-the-counter medications: risk and safety in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39:541–544.
3. Sinclair S, Miller R, Chambers C, Cooper E. Medication safety during pregnancy: improving evidence-based practice. *J Midwifery & Womens Health*. 2016;61:52–67.
4. Trussell J, Wynn LL. Reducing unintended pregnancy in the United States. *Editorial Contraception*. 2008;77:1–5.
5. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, et al. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:690.e1-e11.
6. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*. 2011;122(1):1–6.
7. Garg R, Bracken W, Hoberman A, Enright B, Tornesi B. In: Gupta R, ed. *Reproductive and Developmental Toxicology*. 2nd ed. Elsevier; 2017. Chapter 6: Reproductive and Developmental Safety Evaluation of New Pharmaceutical Compounds. 101-127.
8. ICH S5 (R3). *Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals*; 2017.
<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>.
9. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry: ICH S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*; May 2012.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>
10. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res (Part B)*. 2009;86:328–344.
11. ICH S6 (R1). *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology Derived Pharmaceuticals*; 2011.
<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety->

[guidelines.html](#).

12. Trasler J, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures—reproductive risks. *Teratology*. 1999;60:161–172.
13. ICH M3 (R2). *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals*; 2009.<http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/guidelines.html>.
14. Clinical Trials Facilitation Group. *Recommendations Related to Contraception and Pregnancy Testing in Clinical Trials*; September 2014.
15. Byers J, Sarver J. *Pharmacology Principles and Practice*. Academic Press; 2009. [chapter 10]
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97801236952>
16. Chen C, Beyer B, Breslin W, et al. Introduction to the HESI DART drugs in semen consortium. *Reprod Toxicol*. 2014;48:113–114.
17. Klemmt L, Scialli A. The transport of chemicals in semen. *Birth Defects Res*. 2005;74:119–131.
18. Lutwak-Mann. Observations of progeny or thalidomide treated male rabbits. *Br Med J*. 1964:1090-1091.
<http://europepmc.org/articles/PMC1814448>
19. Scialli A, Bailey G, Beyer B, et al. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus. *Reprod Toxicol*. 2015;58:213–221.
20. Hui JY, Hoffmann M, Kumar G. Embryo-fetal exposure and developmental outcome of thalidomide following oral and intravaginal administration to pregnant rabbits. *Reprod Toxicol*. 2014;48:115–123.
21. Moffat G, Davies R, Kwon G, et al. Investigation of maternal and fetal exposure to an IgG2 monoclonal antibody following biweekly intravaginal administration to cynomolgus monkeys throughout pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2014;48:132–137.
22. Sohn W, Lee E, Kankam M, et al. An open-label study in healthy men to evaluate the risk of seminal fluid transmission of denosumab to pregnant partners. *Br J Clin Pharmacol*. 2015: 1–8.
23. *Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data*. European

- Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Reg
24. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/macdp.html>.
 25. Howard TB, Tassinari MS, Feibus KB, Mathis LL. Monitoring for teratogenic signals: pregnancy registries and surveillance methods. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157:209–214.
 26. Kennedy D, Uhl K, Kweder S. Pregnancy exposure registries. *Drug Saf*. 2004;27(4):215–228.
 27. *Captopril Prescribing Information*; 2017.
<https://www.drugs.com/pro/captopril-tablets.html>.
 28. Wyszynski D. Pregnancy exposure registries: academic opportunities and industry responsibility. *Birth Defects Res (Part A) Clin Mol Teratol*. 2009;85:93–101.
 29. <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat>.
 30. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries*; 2002.
www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory
 31. <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Womens>
 32. <http://nbdps.org/>.
 33. <http://www.bu.edu/slone/research/studies/phiss/>.
 34. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, Olney R, Friedman J. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356:2684–2692.
 35. Louik C, Lin A, Werler M, Hernández-Díaz S, Mitchell A. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356:2675–2683.
 36. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplia>
 37. *Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labeling*. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2009.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci
 38. *EMA Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use*; November 2005.

39. <https://www.ipledgeprogram.com/>.
40. Berard A, Axoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):196–205.
41. <https://www.ipledgeprogram.com/documents/BC%20Lessons>
42. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ*. 2013 <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.120729>.

CAPÍTULO 9

Farmacovigilancia en pediatría

Ariel Ramirez Porcalla, MD, MPH

Introducción

El uso adecuado de los medicamentos en la edad pediátrica, que abarca desde los recién nacidos hasta los pacientes de 18 años, plantea dificultades debido a la limitada investigación de los fármacos en esta población ([cuadro 9.1](#)). La mayoría de los medicamentos no se han evaluado adecuadamente en niños mediante estudios pediátricos específicos en el momento de su autorización, por lo que no se dispone de suficiente información acerca del metabolismo, la seguridad, la eficacia y la posología en los niños de la mayor parte de los medicamentos autorizados en adultos. Una revisión de las fichas técnicas recogidas en el vademécum electrónico demostró que solo el 46% de los medicamentos presentaban información sobre su uso en la población pediátrica¹. La falta de información pediátrica específica en las fichas técnicas de los medicamentos puede dar lugar a un uso «fuera de ficha técnica» o para indicaciones no autorizadas en la población pediátrica. Esto se convierte en un problema importante en poblaciones específicas de niños, como los lactantes prematuros y los recién nacidos, así como en niños con enfermedades crónicas o raras².

Cuadro 9.1 Uso de medicamentos en niños

- Debido al limitado desarrollo de medicamentos para la población pediátrica, las fichas técnicas de numerosos medicamentos carecen de información suficiente acerca de la seguridad, eficacia y posología en niños.
- Esto predispone a los niños al uso para indicaciones no autorizadas de estos medicamentos.

A falta de información sobre la dosis óptima en niños, la prescripción para indicaciones no autorizadas puede conllevar un riesgo de fracaso del tratamiento, ya que pueden pautarse dosis que no son eficaces o seguras para los niños. Cuando se administran dosis relativamente más altas a los niños, la exposición al fármaco puede ser mayor en comparación con los adultos, con la consiguiente aparición de reacciones adversas. Según la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias de Estados Unidos, se calcula que 211.209 niños de hasta 12 años acudieron a urgencias en 2008 por reacciones adversas a medicamentos o a productos nutricionales³.

Antes de que se implantase la legislación pediátrica actual, había varios factores inherentemente responsables de la falta de actividades de desarrollo de medicamentos para la población pediátrica, a pesar de la elevada carga de las enfermedades pediátricas. Entre estos factores se encontraba la baja prevalencia de enfermedades para las que sí se habían evaluado

medicamentos nuevos con indicaciones en adultos, lo que daba lugar a dificultades de reclutamiento y viabilidad, los dilemas éticos acerca de los estudios clínicos pediátricos y la complejidad de los ensayos. Además, en función de la enfermedad en cuestión, existía la posibilidad de que la rentabilidad de la inversión en medicamentos pediátricos fuese baja. En conjunto, estos factores son responsables del escaso número de ensayos clínicos pediátricos, incluso en enfermedades con una elevada prevalencia en pediatría⁴.

En el contexto de un desarrollo clínico limitado, la ejecución de la farmacovigilancia para controlar el uso de los medicamentos en la población pediátrica e identificar aspectos de seguridad específicos en esta población adquiere una mayor importancia. Diversas partes interesadas impulsan a las empresas farmacéuticas para que planifiquen de manera proactiva la realización de ensayos clínicos pediátricos específicos en un momento más temprano de la investigación clínica de los fármacos y para que implementen procesos firmes de farmacovigilancia aplicables a la población pediátrica. Estas partes interesadas son la población pediátrica y sus padres/cuidadores, las autoridades reguladoras, los profesionales sanitarios y sus organizaciones, la industria farmacéutica y los sistemas sanitarios públicos y privados, entre otras.

Legislación para el desarrollo de fármacos pediátricos

Con el fin de fomentar el desarrollo de fármacos pediátricos, las autoridades reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (USFDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han implementado una legislación impulsada por incentivos que obliga a las empresas farmacéuticas a presentar una estrategia formal de evaluación de los nuevos medicamentos en niños ([cuadro 9.2](#)).

Cuadro 9.2 Promoción del desarrollo de fármacos para niños

- Las autoridades reguladoras de distintos países han promulgado leyes para fomentar el desarrollo de medicamentos pediátricos.
- Estas leyes han promovido la realización cada vez más de ensayos específicos en la población pediátrica al ofrecer incentivos a las empresas farmacéuticas.

Estados Unidos

El Congreso de los Estados Unidos aprobó la Ley de Mejores Medicamentos para Niños (BPCA, Best Pharmaceuticals for Children Act)³ en 2002 y la Ley de Equidad en Investigación Pediátrica (PREA, Pediatric Research Equity Act)³ en 2003. La BPCA reformó una disposición incluida originalmente en la Ley de Modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), promulgada en 1997³.

La PREA exige a las empresas farmacéuticas la presentación de una evaluación pediátrica que proporcione datos sobre seguridad y eficacia en pacientes pediátricos, así como las recomendaciones posológicas, con cada solicitud de registro de un medicamento o producto biológico. La PREA experimentó una reforma permanente en la Ley de Cuota para los Usuarios de Medicamentos con Receta de 2012, también conocida como la Ley de Seguridad e Innovación de la FDA. No obstante, este requisito podía ser objeto de dispensa o aplazamiento, de manera que la mayoría de los fármacos autorizados en Estados Unidos reciben la aprobación inicial sin haber presentado datos pediátricos, siempre que se haya establecido un plan de estudios pediátricos (PSP, Pediatric Study Plan) de común acuerdo por parte de la empresa farmacéutica y la FDA. La empresa farmacéutica que tenga previsto solicitar una autorización de comercialización de un fármaco o producto biológico con un nuevo principio activo, una nueva indicación, una nueva presentación, una nueva pauta posológica o una nueva vía de

administración, debe presentar un PSP a la FDA. Este debe incluir la información pediátrica básica relativa a la indicación propuesta del fármaco o producto biológico, junto con una propuesta y unos plazos para la realización de los estudios pediátricos. El objetivo del PSP es identificar la necesidad de realizar estudios pediátricos de manera que las empresas farmacéuticas puedan empezar a planificar estos estudios en las primeras fases del desarrollo del fármaco.

Otra disposición legislativa referente al desarrollo de medicamentos pediátricos en Estados Unidos es la BPCA, que permite prolongar la patente de la molécula activa durante 6 meses cuando una empresa farmacéutica realiza voluntariamente un estudio pediátrico para una indicación que, a juicio de la FDA, pueda tener importantes repercusiones de salud pública para la población pediátrica⁵.

Estas dos normativas son complementarias. La BPCA («la zanahoria») establece un incentivo económico en forma de exclusividad para el uso pediátrico durante 6 meses extra sobre la patente del medicamento, para las empresas farmacéuticas que evalúen fármacos en pacientes pediátricos. Además, esta ley establece un proceso mediante el cual la FDA y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) puedan colaborar para la realización de estudios con medicamentos, sin protección de patente, en pacientes pediátricos. La PREA («el palo») exige la realización de evaluaciones pediátricas para las solicitudes de autorización de comercialización de cualquier fármaco o principio biológico con un nuevo principio activo, indicación, presentación, pauta posológica o vía de administración. La evaluación pediátrica debe comprender datos suficientes que respalden la autorización de la indicación para uso pediátrico³.

Estas leyes estimulan a la industria farmacéutica a iniciar las investigaciones pediátricas al principio del desarrollo del medicamento. El 21,7% de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre diciembre de 2003 y julio de 2012 habían completado las evaluaciones pediátricas en el momento de su autorización. De los que se autorizaron sin evaluaciones pediátricas, solo el 35% acabaron evaluándose para una indicación pediátrica, que tardaron en completarse una media de 6,5 años desde la autorización, lo que indica que la mayoría de las empresas no fueron capaces de cumplir los plazos acordados con la FDA⁶. A pesar de esto, gracias a la exclusividad del uso pediátrico, la mayoría de los medicamentos (92%) que obtuvieron la exclusividad entre 1998 y 2012 por parte de la USFDA añadieron la información relativa a la población pediátrica en su ficha técnica, y la mayoría de ellos (57%) recibieron una nueva indicación o una ampliación de la indicación previa, lo que demuestra que la legislación ha tenido una repercusión positiva sobre el desarrollo de medicamentos pediátricos en Estados Unidos⁷.

Unión Europea

La Regulación Pediátrica de la Unión Europea (UE)⁸ fue aprobada por el Parlamento Europeo y el Consejo de la UE en diciembre de 2006 para establecer los requisitos normativos que debía exigirse a las empresas farmacéuticas para el desarrollo de medicamentos de uso pediátrico. La Regulación Pediátrica pretende mejorar la salud de los niños mediante la promoción del desarrollo y la disponibilidad de medicamentos para niños, desde que nacen hasta los 18 años. Esto se consigue garantizando que los medicamentos que utilizan los niños sean de gran calidad, se hayan investigado de una manera ética y se hayan autorizado debidamente, así como mejorando la disponibilidad de la información en población pediátrica, lo que facilita el uso de estos medicamentos.

En concreto, la Regulación Pediátrica exige a las empresas la presentación de un plan de investigación pediátrica (PIP) antes de solicitar la autorización de comercialización de un nuevo medicamento, que debe aprobarse de común acuerdo por el Comité Pediátrico (PDCO) de la EMA. El PIP expone la cronología y las medidas propuestas por una empresa farmacéutica para obtener datos para una indicación pediátrica. Específicamente, el PIP describe los estudios previstos para establecer la seguridad y la eficacia del nuevo fármaco en la población pediátrica, incluido el desarrollo de una forma de dosificación adecuada para la edad que pueda utilizarse en la población pediátrica pertinente⁹. Cuando el medicamento se ha autorizado en todos los Estados miembros de la UE y se han incorporado los resultados del estudio pediátrico a la ficha técnica europea, a modo de recompensa, se prolonga durante 6 meses el certificado complementario de protección del medicamento, que proporciona a la empresa un periodo adicional de exclusividad en el mercado¹⁰.

El PDCO es un comité científico multidisciplinario establecido en virtud de la Regulación Pediátrica; es el responsable de evaluar y aprobar los PIP y sus exenciones e interactúa con otros comités de la Agencia, como el Comité de Medicamentos de Uso Humano y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

La Regulación Pediátrica ha tenido una repercusión considerable en el desarrollo de medicamentos pediátricos en la UE, ya que garantiza que el desarrollo del fármaco pediátrico comience en las primeras etapas del desarrollo del medicamento. Para reforzar la eficacia de la Regulación con el tiempo, la EMA admite que su implementación debe mejorarse continuamente¹¹.

En la [tabla 9.1](#) se resumen las estrategias legislativas utilizadas en Estados Unidos y la UE para garantizar que las empresas incluyan la evaluación de la seguridad y la eficacia de los nuevos fármacos en la población pediátrica como parte de la estrategia global de desarrollo de los medicamentos⁵. Debido a estas iniciativas en paralelo por parte de la FDA y la EMA para fomentar el desarrollo de los medicamentos pediátricos, ambas agencias han llegado a un acuerdo para colaborar y garantizar la interacción y el intercambio de información sobre los aspectos pediátricos¹².

Tabla 9.1**Comparación de las semejanzas y diferencias entre la legislación pediátrica de EE. UU. y la UE**

	BPCA/FDASIA de la USFDA, 2012	PREA/FDASIA de la USFDA, 2012	Regulación Pediátrica de la EMA en la UE
Aplicable a	Incentivos	Requisitos	Incentivos y requisitos (obligaciones)
Ámbito del desarrollo pediátrico	Cualquier indicación en la población pediátrica con un posible beneficio terapéutico	Misma indicación que en adultos	Derivado de la indicación en adultos, dentro de la misma enfermedad
Tipos de productos	Todos los medicamentos	Medicamentos nuevos y biosimilares	Medicamentos nuevos; productos autorizados con patente/CCP que solicitan una nueva indicación/vía de administración/presentación
Medicamentos designados como huérfanos	Incluidos en las obligaciones	Excluidos de las obligaciones	Incluidos en las obligaciones
Medicamentos excluidos del alcance de las obligaciones	N/P	Productos de homeopatía, genéricos y tradicionales a base de plantas	Productos homeopáticos, genéricos, híbridos, con uso bien establecido, tradicionales a base de plantas, fármacos biosimilares
Desarrollo pediátrico	Opcional	Obligatorio salvo dispensa	Obligatorio salvo dispensa
Documentación	Solicitud por escrito	Plan de estudios pediátricos	Plan de investigación pediátrica
Dispensa	N/P	4 motivos	3 motivos
Desarrollo cronológico del plan/solicitud de dispensa	En cualquier momento en que haya datos suficientes	Al final de los estudios de fase 2 en adultos	Al final de los estudios de fase 1 en adultos (o durante la fase 2 si se justifica)
Principal incentivo	Ampliación de la patente de la molécula durante 6 meses	Ninguno	Ampliación del CCP (patente) durante 6 meses; 2 años de ampliación en el caso de los medicamentos huérfanos
Dictamen	División de revisión de la FDA (PeRC con funciones consultivas)	División de revisión de la FDA (PeRC con funciones consultivas)	La EMA tras recibir la resolución del PDCCO
Evaluación de la seguridad pediátrica	Sí	Sí	No

a los 18 meses por parte del Comité Consultivo sobre Pediatría			
Asesoramiento científico por parte del organismo regulador	Suele estar incluido en la tarifa global de la licencia	Suele estar incluido en la tarifa global de la licencia	Sin coste para el desarrollo pediátrico

BPCA, Ley de Mejores Medicamentos para Niños; *CCP*, certificado complementario de protección; *EMA*, Agencia Europea de Medicamentos; *FDA*, Administración de Alimentos y Medicamentos; *FDASIA*, Ley de Seguridad e Innovación de la FDA; *N/P*, no procede; *PDCO*, Comité Pediátrico; *PeRC*, comité de revisión en pediatría; *PREA*, Ley de Equidad en Investigación Pediátrica; *UE*, Unión Europea; *USFDA*, Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

Penkov D, Tomasi P, Eichler I, Murphy D, Yao LP, Temeck J. Pediatric medicine development: an overview and comparison of regulatory processes in the European Union and United States. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(3):360–371.

A pesar de estas leyes, los ensayos dedicados a la población pediátrica siguen generando una cantidad limitada de información acerca de la posología, seguridad y eficacia de los medicamentos. Por tanto, es importante controlar el uso adecuado de los medicamentos ya comercializados en los niños.

Aspectos específicos de la población pediátrica

La evaluación de la seguridad en los ensayos clínicos y la ejecución de la farmacovigilancia tanto antes como después de la autorización son distintas entre los niños y los adultos, por lo que es necesario identificar las características y las enfermedades peculiares de la población pediátrica en general o en grupos de edad específicos ([cuadro 9.3](#)). Esto es un reflejo del antiguo principio de la pediatría que establece que «los niños no son adultos pequeños»³. Los grupos de edad pediátricos utilizados en el ámbito sanitario y en la investigación se basan en los cambios evolutivos fisiológicos, morfológicos y neurocognitivos que tienen lugar durante estos periodos. Estos grupos de edad tienen en cuenta los cambios asociados a la edad y favorecen la uniformidad a la hora de presentar los datos. A continuación, las evaluaciones adecuadas a la edad se traducen en unas pautas posológicas óptimas, unas respuestas propias al tratamiento y unos posibles problemas de seguridad específicos para cada grupo de edad. A continuación se muestra una clasificación de grupos de edad pediátricos ([tabla 9.2](#)) elaborada por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los NIH estadounidenses, cuyo uso se recomienda en los ensayos clínicos para realizar la inclusión en el estudio y los análisis por subgrupos¹³.

Cuadro 9.3 Motivos por los que los niños no deben considerarse «adultos pequeños»

- Existen unas características fisiológicas y del desarrollo inherentes y unas enfermedades exclusivas de los grupos de edad pediátricos.
- Estas características cambiantes hacen que la evaluación de la seguridad y eficacia en el contexto de los ensayos clínicos y después de la autorización sea diferente y más compleja en los niños que en los adultos.

Tabla 9.2

Grupos de edad pediátricos

Etapas	Definiciones (publicado el 6 de julio de 2011)
Recién nacido prematuro	Periodo que sigue al parto cuando un neonato nace antes de completar el periodo gestacional
Recién nacido a término	Nacimiento-27 días
Lactante menor	28 días-12 meses
Lactante mayor	13 meses-2 años
Primera infancia	2-5 años

Media infancia	6-11 años
Adolescencia inicial	12-18 años
Adolescencia tardía	19-21 años

Williams K, Thomson D, Seto I, et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 2012;129(suppl 3):S153–S160.

Por todo ello, la evaluación de la seguridad en los niños durante el desarrollo clínico y después de la autorización de los medicamentos debe tener en cuenta las siguientes características exclusivas de la población pediátrica¹⁴:

- Los tipos y la carga de las enfermedades pediátricas difieren respecto a las de los adultos. Al haber posibles diferencias en la respuesta al tratamiento y en los riesgos para la seguridad, el perfil de beneficio-riesgo de un fármaco podría ser distinto entre niños y adultos.
- Determinadas enfermedades solo aparecen en la población pediátrica. Algunos ejemplos son las enfermedades metabólicas o genéticas raras y el síndrome de dificultad respiratoria neonatal de los prematuros. La evaluación de los tratamientos dirigidos a estas enfermedades específicamente pediátricas plantea especial dificultad, ya que todo el programa de desarrollo se realizará con población pediátrica, incluidos los estudios farmacocinéticos, de seguridad y de tolerabilidad iniciales. Además, la rareza de estas enfermedades metabólicas o genéticas dificulta más aún el desarrollo de tratamientos específicos en términos de realización del estudio y de escaso incentivo comercial. Por esta razón, tanto la USFDA como la EMA han implementado varios programas para fomentar la evaluación y desarrollo de medicamentos dirigidos al diagnóstico o tratamiento de estas enfermedades raras. Algunos de ellos son los programas de Medicamentos Huérfanos de la USFDA, como el programa de designación de medicamento huérfano y el programa de cupones para la revisión prioritaria de enfermedades pediátricas raras^{15,16}.
- La vulnerabilidad de los niños a experimentar reacciones adversas a medicamentos o toxicidad varía en función de la edad del paciente y de la etapa de crecimiento y desarrollo¹⁷.
 - *Recién nacidos prematuros*
Estos lactantes forman un grupo heterogéneo, desde los prematuros de bajo peso nacidos con 25 semanas de edad gestacional hasta los nacidos con 30 semanas de edad gestacional, que presentan unas características y susceptibilidades diferentes. Al evaluar las toxicidades en este grupo hay que tener en cuenta varios aspectos importantes: 1) la edad gestacional al nacer y la edad

ajustada (edad después del parto); 2) la inmadurez de los mecanismos renal y hepático de eliminación de fármacos; 3) la unión a proteínas y problemas de desplazamiento de las proteínas (p. ej., bilirrubina); 4) la penetración de los medicamentos en el sistema nervioso central (SNC); 5) las enfermedades exclusivas del periodo neonatal, como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, y las cardiopatías congénitas, como el conducto arterial persistente; 6) la predisposición específica de los prematuros a padecer determinadas enfermedades, como enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad, etc.; 7) la maduración rápida y variable de todos los procesos fisiológicos y farmacológicos, lo que da lugar a la necesidad de distintas pautas posológicas con la exposición crónica, y 8) la absorción transdérmica de los medicamentos.

- *Recién nacidos a término*

A pesar de ser más maduros en cuanto al desarrollo que los prematuros, muchos de los aspectos fisiológicos y farmacológicos comentados antes también se aplican a este subgrupo de niños. La barrera hematoencefálica no se ha desarrollado por completo y los medicamentos y sustancias endógenas (como la bilirrubina) podrían acceder al SNC y provocar toxicidad. La absorción de los medicamentos por vía oral podría ser menos predecible. La mayor susceptibilidad a la toxicidad de los medicamentos por una eliminación limitada (p. ej., síndrome gris por cloranfenicol del recién nacido) también puede observarse en este grupo de edad. Por otro lado, los recién nacidos a término pueden ser menos sensibles a determinados tipos de efectos adversos (p. ej., toxicidad por aminoglucósidos) que los pacientes de mayor edad.

- *Lactantes menores y mayores (de 28 días a 23 meses de edad)*

Durante este periodo tienen lugar la rápida maduración del SNC, el desarrollo del sistema inmunitario y el crecimiento de todo el organismo. La absorción oral es más predecible. Las vías de eliminación hepática y renal siguen madurando. A la edad de 1-2 años, la eliminación de muchos fármacos supera los valores observados en adultos, por lo que se necesitan unas dosis eficaces más elevadas en comparación con los adultos.

- *Niños (de 2 a 11 años)*

La mayoría de las vías de eliminación de medicamentos maduran, de manera que la tasa de eliminación supera

los valores observados en adultos. Durante este periodo se debe valorar el efecto de los medicamentos sobre el crecimiento y el desarrollo, sobre todo porque los niños alcanzan varias etapas importantes del desarrollo psicomotor, que puede verse afectado por los medicamentos con actividad sobre el SNC. En este periodo deben determinarse los efectos de un medicamento sobre el crecimiento óseo, la ganancia de peso, la asistencia a la escuela y el rendimiento escolar. La inclusión de participantes en ensayos clínicos pediátricos debe garantizar que existe una representación suficiente de todos los intervalos de edad comprendidos en este subgrupo. Por último, hay que tener en cuenta el efecto de los medicamentos sobre la pubertad y el efecto de la pubertad sobre el metabolismo de los medicamentos.

- *Adolescentes (de 12 a 18 años)*

Al tratarse de un periodo de maduración sexual, es necesario determinar el efecto de los medicamentos sobre la acción de las hormonas sexuales. Además, hay que tener en cuenta la posibilidad de embarazo. Durante este periodo, las enfermedades también se ven influidas por los cambios hormonales y el crecimiento propios de la pubertad. Algunos de estos cambios son la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus, la recurrencia de las convulsiones en torno a la menarquia y los cambios en la frecuencia y la gravedad de las crisis de migraña y las exacerbaciones del asma. Por último, es necesario establecer el efecto de los medicamentos durante este periodo de crecimiento rápido y desarrollo neurocognitivo. Dado que los adolescentes empiezan a asumir la responsabilidad de su propia salud y tratamientos, el cumplimiento es otro factor que se debe tener en cuenta.

- En las enfermedades pediátricas crónicas que precisan tratamientos prolongados, los niños presentan un mayor riesgo de experimentar toxicidades debido a la exposición prolongada al tratamiento. Además, el efecto de los medicamentos administrados de forma crónica sobre el crecimiento y el desarrollo físico y cognitivo de los niños debe evaluarse mediante estudios a largo plazo. Algunos ejemplos de enfermedades crónicas en las que la exposición al tratamiento podría ser prolongada son los corticosteroides para tratar el asma, los antirretrovirales en los niños infectados por VIH y la inmunoterapia y los inmunomoduladores para tratar las enfermedades reumatológicas.

- A causa de los rápidos cambios evolutivos de la masa, fisiología, morfología y composición del cuerpo del niño en crecimiento, es complicado identificar y seleccionar la posología óptima en niños; esto puede dar lugar a la administración de una dosis insuficiente con el consiguiente fracaso terapéutico o a sobredosis y reacciones adversas. Esta situación se ve agravada por la ausencia de información farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD) específica de la población pediátrica.
 - Por suerte, la eficacia y la respuesta al tratamiento de los medicamentos en la población pediátrica puede extrapolarse a partir de las mismas indicaciones estudiadas y autorizadas en adultos, en situaciones en las que la fisiopatología de la enfermedad es parecida en niños y adultos y en las que se pueden conseguir unas exposiciones al fármaco equivalentes a las de adultos mediante pautas posológicas adecuadas para la población pediátrica. Cuando se recurre a la extrapolación para estimar la eficacia en niños, seguirá siendo necesario realizar estudios farmacocinéticos en los grupos de edad que probablemente recibirán el tratamiento, así como estudios de seguridad en la población pediátrica, ya que la farmacocinética y el perfil de seguridad de un medicamento en niños no es necesariamente extrapolable a partir de los ensayos clínicos realizados con adultos¹⁷. La vulnerabilidad de los niños a experimentar toxicidades depende del grado de maduración de aparatos y sistemas como la piel, los pulmones, los riñones, el hígado y la barrera hematoencefálica.
 - La evaluación de formas farmacéuticas como líquidos, suspensiones y comprimidos masticables, adecuados para pacientes pediátricos de distintos grupos de edad, es fundamental para garantizar una posología precisa y mejorar el cumplimiento del paciente. El uso de determinados sabores y colores también puede aumentar la eficacia de la administración oral de los medicamentos, y por tanto el cumplimiento, por lo que también debe tenerse en cuenta¹⁷.
- Además, debido a la inmadurez de los aparatos y sistemas y de los procesos dirigidos a metabolizar los fármacos y excipientes, los niños más pequeños son más susceptibles a la toxicidad y a las reacciones adversas. Algunos ejemplos de reacciones graves son la depresión respiratoria, la insuficiencia renal, la acidosis metabólica y cambios en el nivel de consciencia, observadas al utilizar medicamentos con excipientes (como propilenglicol y alcohol) a recién nacidos, con una capacidad limitada para metabolizarlos debidamente.

Dificultades específicas para la farmacovigilancia en pediatría

Nunca se insistirá suficientemente en la importancia de un proceso exhaustivo y firme de farmacovigilancia y de metodologías específicas que cubran las necesidades de la población pediátrica. En la [tabla 9.3](#) se resumen las principales dificultades que plantea la vigilancia de la seguridad de los medicamentos utilizados en niños.

Tabla 9.3

Dificultades de la farmacovigilancia en la población pediátrica

Dificultad	Fundamento de la dificultad	Consecuencias y otros comentarios
Las RAM graves y raras pueden ser difíciles de identificar y monitorizar	El tamaño característicamente pequeño de la muestra en los ensayos clínicos pediátricos, sobre todo en enfermedades raras	La identificación y evaluación de la causalidad dependerán de la evidencia para la asociación entre el RAM y el fármaco. Se debe fomentar la notificación de los acontecimientos pediátricos adversos por parte de los interesados
Los resultados de seguridad a largo plazo, como los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo neurocognitivo en niños, así como los de duración de la respuesta, pueden ser difíciles de identificar y monitorizar	El diseño del estudio de los ensayos clínicos pediátricos suele conllevar unos periodos de seguimiento más cortos	Para conocer los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo y la duración de la respuesta, harán falta seguimientos más prolongados
Infranotificación de RAM o toxicidades relacionados con el uso para indicaciones no autorizadas por temor a problemas legales y de responsabilidad civil por parte de los cuidadores y los profesionales sanitarios	El uso para indicaciones no autorizadas en la población pediátrica puede conllevar problemas legales y de responsabilidad civil	El riesgo del uso para indicaciones no autorizadas, muy frecuente en la población pediátrica, podría estar subestimado
Infranotificación de RAM/toxicidades, sobre todo en los grupos de menor edad que aún no hablan, e incapacidad para describir correctamente la RAM/toxicidad por parte de los cuidadores		Subestimación de RAM en el grupo de menor edad
Los prematuros y recién nacidos, que presentan un mayor riesgo de resultados más graves (RAM y toxicidades), podrían no estar bien representados	El número reducido de prematuros y neonatos en los estudios clínicos y en las tasas de exposición a los medicamentos autorizados	El perfil de seguridad de un medicamento puede ser difícil de caracterizar en estas subpoblaciones vulnerables, por lo que tal vez solo se identifiquen los desenlaces más graves y dañinos asociados a los medicamentos

RAM, reacciones adversas a medicamentos.

Basado en: CHMP. *Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population*. 2006.

Recogida de datos sobre seguridad para mejorar la caracterización del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados en la población pediátrica

La falta de información suficiente acerca del metabolismo (FC/FD), seguridad, eficacia y posología en niños de la mayoría de los medicamentos autorizados para adultos sitúa a la población pediátrica en riesgo de «uso de fármacos para indicaciones no autorizadas» ([cuadro 9.4](#)). Algunas consecuencias del uso para indicaciones no autorizadas son el fracaso del tratamiento por la administración de dosis insuficientes y el mayor riesgo de reacciones adversas y toxicidad debido al uso de dosis excesivas.

Cuadro 9.4 Vigilancia de la seguridad en los niños

- Existen varias fuentes de información sobre la seguridad en la población pediátrica:
 - Desarrollo clínico: ensayos clínicos específicos.
 - Etapa posterior a la autorización: notificaciones espontáneas de reacciones adversas por parte de los usuarios, registros de cohortes pediátricas, fuentes de datos de la vida real (DVR).
- Estas fuentes deben utilizarse para optimizar la vigilancia y la evaluación de la información sobre la seguridad en la población pediátrica a fin de determinar el perfil de seguridad cambiante de los medicamentos en los niños.

Actualmente, se fomenta la realización de ensayos clínicos dedicados a la población pediátrica. La realización de estudios pediátricos de FC/FD y ensayos clínicos pediátricos es una de las principales fuentes de información sobre seguridad y eficacia en la población pediátrica. Junto con los incentivos y los requisitos para realizar ensayos clínicos pediátricos en las primeras fases del desarrollo clínico de un fármaco, la realización de estos ensayos se especifica tanto en el PSP en el caso de la FDA como en el plan de investigación pediátrica en el caso de la EMA.

En la etapa posterior a la autorización, a pesar de las limitaciones de los ensayos clínicos pediátricos con un tamaño muestral reducido, la información de estos ensayos se ve aumentada gracias a las notificaciones espontáneas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios y los usuarios del medicamento autorizado. Además, la realización obligatoria de estudios de seguridad después de la autorización y las exigencias poscomercialización

proporcionan información adicional acerca de aspectos de seguridad específicos que el PRAC de la EMA (v. [cap. 1](#)) y la FDA, respectivamente, consideran necesario evaluar.

La vigilancia de la información sobre seguridad obtenida a partir de bases de datos de la vida real, como registros de pacientes y redes de ensayos clínicos pediátricos, establecidos para supervisar aspectos de seguridad específicos, ofrecen más información sobre la seguridad después de la autorización (v. [cap. 5](#)). Un ejemplo de una cohorte utilizada en la vigilancia dirigida de los pacientes pediátricos es la European Pregnancy and Paediatric Cohort Collaboration, que consiste en una red internacional de estudios de cohortes coordinados por la Paediatric European Network for Treatment of AIDS, un grupo dedicado a la investigación epidemiológica de mujeres y niños infectados por VIH y de niños expuestos al VIH en el útero (que incluye la vigilancia de la seguridad de las personas infectadas por VIH que reciben un tratamiento farmacológico particular). Por último, la elaboración de documentos normativos periódicos sobre la seguridad, como los Informes Periódicos de Experiencias Adversas con Medicamentos presentados a la USFDA, los Informes Periódicos de Seguridad presentados a la EMA y los Informes Periódicos Actualizados sobre Seguridad permiten a las empresas farmacéuticas realizar una evaluación integrada del perfil de seguridad cambiante de un medicamento aprobado gracias a la información de seguridad procedente de estas diversas fuentes de datos.

Dado que la base de datos sobre seguridad pediátrica es limitada en el momento en que se obtiene la autorización, la información obtenida después de la comercialización es especialmente importante, sobre todo cuando existen resultados a largo plazo de especial preocupación, como los efectos de los medicamentos sobre el crecimiento y el desarrollo de los niños. Por tanto, la vigilancia poscomercialización y los estudios de seguimiento a largo plazo pueden aportar información oportuna sobre la seguridad y la eficacia en la población pediátrica.

Conclusión

Es sumamente importante contar con un proceso de farmacovigilancia exhaustivo y firme específico de la población pediátrica. Los estudios de FC/FD y los ensayos clínicos pediátricos específicos son las principales fuentes de información sobre el metabolismo, la seguridad, la eficacia y la posología de los medicamentos en esta población. Aunque sigue habiendo dificultades en el desarrollo y la evaluación de los medicamentos para niños, se han promulgado leyes para especificar los requisitos normativos y ofrecer incentivos a la industria farmacéutica para fomentar el desarrollo de fármacos pediátricos que generen suficiente información que pueda presentarse en la ficha técnica. La vigilancia proactiva de la información sobre la seguridad en niños, procedente de diversas fuentes, como ensayos clínicos pediátricos, registros y notificaciones de acontecimientos adversos por parte de los usuarios, aportan la información oportuna sobre la seguridad y la eficacia en la población pediátrica. Todo ello está dirigido a garantizar que los niños puedan utilizar los medicamentos de una manera segura y eficaz.

Bibliografía

1. Sachs AN, Avant D, Lee CS, Rodriguez W, Murphy MD. Pediatric information in drug product labeling. *JAMA*. 2012;307(18):1914–1915.
2. American Academy of Pediatrics. *Use of Off-Label Drugs for Children*; 2018. <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/pages/AAP-Makes-Recommendations-On-Use-of-Off-Label-Drugs-for-Children.aspx>.
3. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Encourages Pediatric Information on Drug Labeling*; 2016. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/SpecialFeatures>
4. Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics*. 2012;130(2):285–292.
5. Penkov D, Tomasi P, Eichler I, Murphy D, Yao LP, Temeck J. Pediatric medicine development: an overview and comparison of regulatory processes in the European Union and United States. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(3):360–371.
6. Hudgins JD, Bacho MA, Olsen KL, Bourgeois FT. Pediatric drug information available at the time of new drug approvals: a cross-sectional analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. November 2017: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4351>. [Epub ahead of print].
7. Wharton GT, Murphy D, Avant D, et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics*. 2014;134:e512–e518.
8. The European Parliament and of the Council. *Regulation (EC) No. 1901/2006*; 2006. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf.
9. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU paediatric regulation. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):505–513.
10. The European Parliament and of the Council. *Regulation (EC) No. 469/2009*; 2009. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/reg_2009_469/reg_2009_469_en.pdf.

- [1/reg_469_2009/reg_469_2009_en.pdf](#).
11. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. *State of Paediatric Medicines in the EU: 10 Years of the EU Paediatric Regulation*. ; 2017.
<https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/d>
 12. European Medicines Agency. *Better Medicines for Children*; 2015.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Lea
 13. Williams K, Thomson D, Seto I, et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 2012;129(suppl 3):S153–S160.
 14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population*; 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci
 15. U.S. Food and Drug Administration. *Developing Products for Rare Diseases and Conditions*; 2018.
<https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRare>
 16. U.S. Food and Drug Administration. *Clarification of Orphan Designation of Drugs and Biologics for Pediatric Subpopulations of Common Diseases – Draft Guidance for Industry*; December 2017.
<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guid>
 17. European Medicines Agency. *ICH Topic E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*; 2001.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci

CAPÍTULO 10

Farmacovigilancia en poblaciones especiales: ancianos

Anthony G. Oladipo, PharmD, MPH, BCPS

Cheryl Renz, MS, MD

Introducción

Los ancianos son propensos a padecer varias enfermedades a consecuencia de los cambios que se producen en los procesos biológicos al envejecer. Esto conlleva el uso de numerosos medicamentos y un mayor riesgo de interacciones farmacológicas (IF), interacciones entre los fármacos y las enfermedades (IFE), errores de medicación y reacciones adversas a medicamentos (RAM). En este capítulo se insiste en varios factores importantes que deben tenerse en cuenta al evaluar la seguridad de los medicamentos utilizados por pacientes ancianos. Algunos de estos factores son los cambios en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos y la necesidad de recoger y analizar datos especializados en cohortes de pacientes ancianos a lo largo de todo el ciclo vital del fármaco. En este capítulo también se aborda la importancia de comunicar los riesgos y las medidas dirigidas a minimizar estos riesgos en la población de pacientes de edad avanzada.

Crecimiento de la población de ancianos

El número de ancianos es cada vez mayor ([cuadro 10.1](#)) en todo el mundo. En 2017, el número de ancianos (personas de 65 años o más) era de aproximadamente 657,2 millones; se prevé que esta cifra aumente a 996,7 millones en 2030 y a 1.560 millones en 2050¹. En la [figura 10.1](#) se muestran las proyecciones del tamaño de la población de ancianos por regiones (utilizando la edad de 65 años como corte) para 2030 y 2050.

Cuadro 10.1 Población creciente de ancianos

Se prevé que la población mundial de ancianos aumente en todo el mundo:

- 1.000 millones en 2030.
- 1.560 millones en 2050.

Se prevé que la población mundial de ancianos aumente del 8,8% (en 2017) al 12% en 2030.

La proporción cada vez mayor de ancianos en todo el mundo repercutirá tanto en las necesidades sanitarias como en las actividades de farmacovigilancia.

Previsiones de población anciana por regiones: 2015-2050 (en millones de personas)

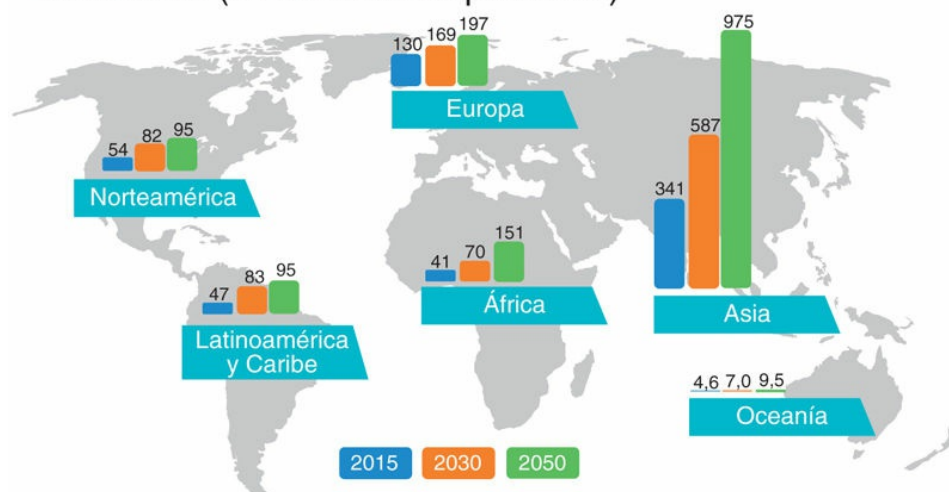


FIG. 10.1 Proyecciones de la población anciana por regiones: 2015-2050 (en millones de personas). (An Aging World. *International Population Reports*. US Census Bureau, Issue March 2016. 2015. Disponible en:

<https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16--1.pdf>.)

Al igual que aumenta el número de ancianos, también aumenta la proporción de ancianos. Esto se debe principalmente a un descenso de la fertilidad (número de recién nacidos vivos) y a la disminución de la mortalidad a causa de las mejoras del estado general de salud, los avances médicos y el mejor acceso a los servicios sanitarios. Esta situación se refleja en un aumento de la esperanza de vida media mundial de 13,8 años desde 1960². En 2017, alrededor del 8,8% de la población mundial eran ancianos¹; se prevé que esta proporción aumente al 12% en 2030 y al 16% en 2050³. La proporción cada vez mayor de ancianos en todo el mundo repercutirá tanto en las necesidades sanitarias como en los trabajos de farmacovigilancia.

Carga de la enfermedad en los ancianos

El estado de salud en los ancianos es el resultado de complejos procesos biológicos multifactoriales que dependen de los cambios fisiológicos, estructurales y funcionales asociados al envejecimiento (**cuadro 10.2**)^{4,5}. Las alteraciones de estos procesos biológicos puede incrementar la susceptibilidad a las enfermedades. La prevalencia de multimorbilidad (dos o más enfermedades crónicas) entre la población anciana se sitúa entre el 62 y el 81%⁶. Además, la comorbilidad aumenta con la edad^{7,8} y se asocia a un mayor riesgo de muerte prematura, hospitalización, pérdida de facultades físicas, depresión y polimedicación^{8,9}.

Cuadro 10.2 Cambios fisiológicos o biológicos con la edad relacionados con resultados adversos

Los ancianos presentan múltiples enfermedades crónicas, deterioro cognitivo, polimedicación y cambios en los procesos biológicos propios de la edad, todo lo cual aumenta la probabilidad de interacciones farmacológicas, interacciones entre los fármacos y las enfermedades, errores de medicación y reacciones adversas a medicamentos.

Las enfermedades más frecuentes entre los ancianos son las cardiopatías, el cáncer, la bronquitis crónica o el enfisema, el ictus, la diabetes mellitus, la enfermedad de Alzheimer y la artritis^{7,8,9}. Otro factor que se debe tener en cuenta es el debilitamiento de la respuesta inmunitaria con la edad, que aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Los medicamentos que reducen más todavía la función inmunitaria pueden incrementar el riesgo de infecciones en los ancianos. Los trastornos metabólicos empeoran con la edad, como en el caso de la resistencia a la insulina o la diabetes. El envejecimiento provoca cambios en la función cardiovascular, como una disminución del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca y de la elasticidad vascular, así como un deterioro de la capacidad de respuesta barorrefleja. Los ancianos son más sensibles a los efectos de los fármacos que alteran el sistema cardiovascular. Por ejemplo, los medicamentos que reducen la presión arterial (como los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los betabloqueantes) pueden aumentar el riesgo de efectos ortostáticos, como síncope que provoquen caídas. Los pacientes ancianos también pueden experimentar cambios en el aparato respiratorio como disminución de la capacidad vital, debilidad de los músculos respiratorios, reducción del intercambio gaseoso alveolar y reducción de la respuesta a la hipoxia y la hipercapnia, con el consiguiente aumento del riesgo de padecer neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea del sueño. Además, los ancianos son más propensos a las RAM pulmonares.

La mayor prevalencia de varias enfermedades crónicas en la población anciana^{9,10} se ha asociado al uso de numerosos medicamentos, ya sean de venta con o sin receta o de fitoterapia. La combinación de edad avanzada, polimedicación y múltiples enfermedades se asocia con la aparición de IF¹¹, IFE^{12,13}, errores de medicación¹⁴ y RAM, todo ello especialmente problemático en el caso de los ancianos que viven en residencias^{15,16}.

Los ancianos también experimentan un deterioro cognitivo que suele manifestarse en forma de problemas de memoria, atención, resolución de problemas y aprendizaje, así como disminución de la velocidad motora y de reacción¹⁷. Este deterioro cognitivo puede deberse a enfermedades neurodegenerativas (sobre todo, la demencia y la enfermedad de Alzheimer), trastornos cardiovasculares, depresión, ictus y lesiones cerebrales traumáticas. El deterioro cognitivo puede obstaculizar la capacidad del paciente anciano para seguir las instrucciones de uso de los medicamentos o recordar qué sustancias debe evitar (como productos de herbolario u otros medicamentos). En general, debido a la disminución de la capacidad

cognitiva, los ancianos son propensos a un mal cumplimiento terapéutico, errores de medicación y RAM.

Uso de medicamentos en los ancianos

La población de pacientes de edad avanzada presenta una tasa elevada de uso de medicamentos; alrededor del 87-90% utilizan al menos un medicamento^{18,19} y el 65% utilizan tres o más medicamentos²⁰. Entre los ancianos que viven en residencias, el 62% usan entre seis y ocho medicamentos²¹. El uso de múltiples fármacos aumenta el riesgo de IF, incumplimiento, errores de medicación y RAM. En un estudio realizado en Estados Unidos, los ancianos tenían una probabilidad seis veces mayor de ser hospitalizados por una RAM que los pacientes más jóvenes¹⁴.

Alteración de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos

Los cambios fisiológicos asociados a la edad, especialmente a nivel de los órganos, puede modificar tanto la farmacocinética como la farmacodinámica (cuadro 10.3) de los medicamentos en los ancianos. Estos efectos también se ven influidos por las enfermedades asociadas a la edad, el estado nutricional, el tabaquismo y la polimedicación. Además, los ancianos a menudo toman medicamentos con un índice terapéutico estrecho (de manera que una pequeña diferencia en la dosis o la concentración sanguínea puede provocar RAM). Todos estos factores aumentan la predisposición de los ancianos a las RAM y a la variabilidad de la respuesta a los medicamentos.

Cuadro 10.3 Efectos farmacocinéticos

y farmacodinámicos asociados a la edad

Los cambios fisiológicos asociados a la edad pueden alterar tanto la farmacocinética como la farmacodinámica de los medicamentos en los ancianos.

La edad no parece afectar a las enzimas del citocromo (CYP) P450 (como CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2). Las IF con relevancia clínica ocasionadas por las enzimas del CYP observadas en los ancianos no se deben a la edad en sí, sino a la polimedicación y a las comorbilidades.

Absorción

Los cambios fisiológicos que se producen con la edad en el tubo digestivo y que pueden alterar la absorción de los medicamentos son el aumento del pH gástrico, la reducción del flujo de sangre a las vísceras, la disminución de la motilidad gástrica, el retraso de vaciamiento gástrico y la ralentización del tránsito intestinal⁵. La biodisponibilidad de los fármacos absorbidos por

difusión pasiva no suele verse afectada por estos cambios asociados al envejecimiento²². La alteración de los procesos de transporte activo en todo el tubo digestivo puede disminuir la absorción de los medicamentos en los ancianos²³.

En los ancianos, el efecto de primer paso se encuentra disminuido a causa de la reducción del metabolismo hepático o en la pared intestinal. Esto puede aumentar el área bajo la curva y las concentraciones plasmáticas de los fármacos²⁴. Hacen falta estudios para comprender mejor el efecto del envejecimiento sobre la absorción de los fármacos con formulaciones de liberación modificada o formulación especial. En el caso de los medicamentos de administración intravascular, la edad no influye en la absorción.

Distribución

Los cambios en la composición corporal, la unión a proteínas y el flujo sanguíneo (hepático y renal) asociados a la edad pueden alterar la distribución de los fármacos y aumentar la sensibilidad de los ancianos a las RAM. Al envejecer, la masa de grasa corporal aumenta un 20-40%, mientras que el agua total y la masa magra del cuerpo disminuyen un 10-15%^{25,26}. Estos cambios pueden modificar el volumen de distribución (Vd) y la vida media de los fármacos. En los ancianos, los fármacos lipófilos (p. ej., diazepam, verapamilo y metronidazol) presentan un Vd aumentado y una vida media prolongada^{27,28}, lo que puede provocar que el fármaco se acumule con un uso continuo, mientras que los fármacos hidrófilos (p. ej., edrofonio, famotidina, litio y digoxina) presentan un Vd reducido, lo que provoca un aumento de su concentración plasmática^{29,30}; en ambas circunstancias, existe una mayor probabilidad de toxicidad medicamentosa. La disminución de la concentración sérica de albúmina o el aumento de la α -1 glucoproteína ácida que se producen con la edad pueden variar la distribución de fármacos con un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas^{27,29,31}.

La función de la glucoproteína P (gpP) cerebrovascular disminuye con la edad³². La reducción o pérdida de las actividades de transporte de la gpP a través de la barrera hematoencefálica puede dar lugar a una mayor concentración de fármacos y metabolitos tóxicos, con los consiguientes efectos perjudiciales en los ancianos³³.

Metabolismo

El proceso del envejecimiento reduce la unión a proteínas plasmáticas²⁹, la perfusión hepática en un 40-50%³⁴ y la capacidad y el tamaño del hígado en un 25-35%³⁵. Otro cambio asociado a la edad es la menor capacidad del hígado para soportar el estrés y para reparar los hepatocitos dañados³⁶. Por lo general, los medicamentos se detoxifican mediante las distintas fases del metabolismo hepático. El metabolismo de fase I consta de las reacciones de reducción, oxidación (a través del citocromo [CYP] p450) e hidroxilación;

estos procesos metabólicos se alteran con la edad. El metabolismo de fase II consta de los procesos de conjugación, acetilación y glucuronidación; estos procesos no suelen modificarse con la edad³⁵ a no ser que exista una regulación a la baja de las enzimas que intervienen en ellos³⁷.

La disminución de la perfusión hepática con la edad puede reducir el aclaramiento hepático de los medicamentos.

El metabolismo de los fármacos con un índice de extracción hepática elevado (lo que significa que existe un cociente elevado entre la eliminación del fármaco por aclaramiento hepático y la perfusión hepática), como el propranolol, la amitriptilina, el diltiazem, el metoprolol y la morfina, puede verse alterado a consecuencia de la reducción con la edad del flujo de sangre al hígado^{34,38}. Los fármacos con un índice de extracción hepática bajo, como la warfarina y la fenitoína, experimentan un metabolismo lento por parte de las enzimas hepáticas, por lo que se ven menos afectados por los cambios hepáticos asociados a la edad^{28,30}. No hay evidencias de que el volumen de los hepatocitos o la bioquímica hepática varíen con la edad^{34,39}. La evidencia actual también indica que el envejecimiento no tiene efecto alguno sobre las enzimas del CYP (como CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2)⁴⁰. Las IF con relevancia clínica asociadas a las enzimas del CYP en los ancianos no se deben a la edad en sí, sino a la polimedicación y a las comorbilidades.

Excreción

Los cambios de la función renal asociados a la edad pueden repercutir negativamente en la excreción de fármacos y metabolitos tóxicos, dando lugar a un aumento de las RAM, sobre todo en el contexto de las enfermedades renales asociadas al envejecimiento (como hipertensión, problemas vasculares y diabetes) y de la polimedicación. Los cambios renales asociados al envejecimiento son una pérdida de masa renal del 20-25%⁴¹, una pérdida de glomérulos del 20-30%, un aumento de la fibrosis intersticial, atrofia tubular y arteriosclerosis^{42,43}. A consecuencia de los cambios renales estructurales y funcionales asociados a la edad, la filtración glomerular se reduce en un 20-50%. La reducción del aclaramiento de los fármacos que se eliminan principalmente por los riñones puede provocar una acumulación del fármaco y de metabolitos tóxicos, aumentando la incidencia de RAM⁴⁴.

Farmacodinámica

La respuesta fisiológica o bioquímica a los medicamentos puede variar con la edad debido a cambios en el número de receptores, la afinidad de los receptores, la respuesta de los segundos mensajeros, la respuesta por transducción de señales y celular y la regulación homeostática^{30,45}. En los ancianos, los procesos fisiológicos de contrarregulación se encuentran ralentizados, lo que puede aumentar la vulnerabilidad a las RAM. Por ejemplo, las benzodiazepinas, los anestésicos, los analgésicos opioides, los antipsicóticos, el litio y los anticolinérgicos pueden tener unos marcados

efectos sobre el SNC de los pacientes ancianos. Estos efectos aumentan la frecuencia y la intensidad de algunas RAM como sedación, síntomas extrapiramidales, confusión, estreñimiento, caídas y fracturas⁴⁶⁻⁴⁹. Asimismo, los pacientes ancianos que toman antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, diuréticos, vasodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y opioides presentan un mayor riesgo de hipotensión ortostática⁵⁰ a causa de la disminución de la distensibilidad arterial y del reflejo barorreceptor⁵¹.

Farmacovigilancia en ancianos a lo largo del ciclo vital del medicamento

Aspectos que se deben tener en cuenta durante el desarrollo clínico

Durante el desarrollo clínico de los medicamentos, se determina su eficacia y seguridad en la población de pacientes de edad avanzada como parte de la evaluación en poblaciones especiales exigida en caso de que la indicación principal del producto sea el tratamiento de una enfermedad propia de los ancianos (p. ej., enfermedad de Alzheimer) o que afecte a un número considerable de pacientes ancianos (p. ej., hipertensión) (cuadro 10.4). La estrategia de evaluación geriátrica previa a la autorización es un requisito constante exigido por la mayoría de las autoridades sanitarias del mundo.

Cuadro 10.4 Aspectos sobre la investigación de los fármacos en pacientes ancianos

Tanto las empresas farmacéuticas como los organismos reguladores reconocen la importancia de estudiar la eficacia y la seguridad de los medicamentos en pacientes ancianos durante el desarrollo del fármaco, sobre todo si su indicación principal va a ser el tratamiento de una enfermedad propia de los ancianos (p. ej., enfermedad de Alzheimer) o que afecta a un número considerable de pacientes ancianos (p. ej., hipertensión).

El diseño del protocolo del estudio para investigar la eficacia y la seguridad de los medicamentos que se utilizarán en ancianos debe tener en cuenta algunos factores específicos asociados con la edad, como las funciones cognitivas, el equilibrio y las caídas, la incontinencia urinaria, la pérdida de peso, la calidad de vida, las capacidades funcionales y los síntomas⁵². Las directrices actuales respecto al desarrollo clínico⁵²⁻⁵⁴ recomiendan disponer de un número suficiente de pacientes ancianos en el programa de desarrollo clínico para garantizar que la representación y los datos sean suficientes para evaluar los beneficios y riesgos del fármaco en la población de edad avanzada. Se puede calcular el tamaño adecuado de las diferentes cohortes de edad avanzada (65-74 años y a partir de 75 años) a partir de la epidemiología

de la población de interés. Deben incluirse pacientes ancianos en los mismos ensayos en los que participan pacientes más jóvenes, a no ser que no sea viable. Esta estrategia permite establecer comparaciones directas entre las cohortes de pacientes de un mismo estudio.

La directriz E7 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, International Conference on Harmonisation) afirma que «en cuanto a los fármacos utilizados en enfermedades no exclusivas pero sí presentes en los ancianos, una muestra de al menos 100 pacientes permitirá detectar diferencias clínicamente importantes»⁵². La directriz E7 de la ICH también recomienda al promotor estimar la prevalencia de la enfermedad que tratar por edades o analizar la distribución por edades del uso de otros fármacos del mismo grupo (para determinar el número real de pacientes ancianos necesario para la presentación del expediente de registro). En las guías de la FDA^{53,54} y de la directriz E7 de la ICH⁵² dedicadas a la población de edad avanzada se pueden consultar más detalles.

Las principales autoridades sanitarias también tendrán en cuenta los datos desde la perspectiva del paciente durante el proceso de autorización de un medicamento. Se pueden incorporar medidas de resultados percibidos por el paciente (RPP) a los ensayos clínicos para comprender mejor la experiencia del paciente respecto a los distintos aspectos del tratamiento, como el alivio de los síntomas, la facilidad de administración y los factores que influyen en el cumplimiento. La inclusión de RPP en los ensayos clínicos precisa el uso de instrumentos validados con unas determinaciones sensibles o específicas que permitan recoger los resultados de interés para los ancianos. Otra posibilidad es realizar un estudio de preferencias del paciente para recabar las preferencias de los pacientes ancianos entre las opciones de tratamiento para enfermedades raras o en intervenciones que pueden salvar la vida a pesar de entrañar unos riesgos considerables.

Estudios farmacocinéticos en ancianos

Es necesario investigar los efectos que pueda tener la edad sobre la farmacocinética de un fármaco, sobre todo los efectos en la relación dosis-respuesta de los fármacos o metabolitos activos cuya principal vía de eliminación sea la excreción renal. Algunos métodos convencionales son los estudios formales de farmacocinética, de dosis-respuesta y de farmacocinética poblacional⁵³⁻⁵⁵. Los estudios de farmacocinética pueden comparar directamente poblaciones de sujetos (pacientes jóvenes con pacientes ancianos, siempre que sea viable) o evaluar las interacciones entre el fármaco y la enfermedad en los ancianos^{53,54}. Los análisis de farmacocinética poblacional pretenden identificar las fuentes y la correlación de la variabilidad en las concentraciones de fármaco entre los pacientes de la población de interés, por ejemplo, mediante el establecimiento de asociaciones con la edad o con los cambios de la función renal⁵⁴. También se pueden analizar las relaciones entre las exposiciones a los fármacos

determinadas a partir de métodos de farmacocinética poblacional y los resultados de seguridad/eficacia en la población de edad avanzada. Estos análisis proporcionan evidencias fundamentales para respaldar la elección de la dosis durante el proceso de autorización del fármaco y podrían influir en las decisiones reglamentarias y en la información que figure en la ficha técnica⁵⁵.

Análisis de datos y evaluación de la seguridad en los ancianos

Se recomienda analizar la seguridad de los datos agrupados de distintos estudios por grupos de edad (p. ej., menores de 65, de 65 a 74, de 75 a 84 y mayores de 85 años) para evaluar las diferencias atribuibles a la edad en cuanto a la seguridad, la relación dosis-respuesta, la respuesta de la concentración en sangre u otras covariables pertinentes (como las enfermedades concomitantes o el uso simultáneo de medicamentos) (cuadro 10.5). Siempre que sea posible, se compararán los datos sobre seguridad de las cohortes de ancianos con los de los grupos de menor edad. Si se detectan diferencias significativas, se valorará la realización de un estudio farmacocinético formal para comprender mejor el efecto de la edad o de factores asociados a la edad sobre la farmacocinética y la farmacodinámica del medicamento. Estas evaluaciones aportarán información clínica y científica sobre la relación beneficio-riesgo en pacientes ancianos.

Cuadro 10.5 Estrategias para evaluar los datos sobre seguridad en pacientes ancianos

Los datos relativos a la seguridad en los pacientes ancianos pueden evaluarse mediante cohortes por grupos de edad (p. ej., menores de 65, de 65 a 74, de 75 a 84 y mayores de 85 años) para detectar diferencias relacionadas con la edad en las RAM, la relación dosis-respuesta u otras covariables de interés (como las enfermedades concomitantes o el uso simultáneo de otros medicamentos).

Ficha técnica y ancianos

La ficha técnica proporciona a los profesionales sanitarios la información crucial para tomar decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo del uso de un medicamento en pacientes ancianos. Para conseguir esto, las autoridades sanitarias de todo el mundo exigen que las fichas técnicas de los medicamentos incluyan información sobre la seguridad y eficacia en la población de edad avanzada. Esta información suele aparecer en los apartados pertinentes de la ficha técnica (cuadro 10.6). Por ejemplo, las orientaciones de la FDA para la elaboración de fichas técnicas geriátricas⁵⁵ exigen información relativa a las diferencias en los datos clínicos sobre seguridad y eficacia entre los ancianos y las poblaciones de menor edad, la realización de estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos en ancianos y la

especificación de los riesgos derivados del uso del fármaco en ancianos. Además, las orientaciones de la Agencia Europea de Medicamentos para la elaboración de fichas técnicas exigen que el resumen de características del producto⁵⁶ y el prospecto para el paciente⁵⁷ contengan instrucciones específicas sobre los ajustes de dosis necesarios, la naturaleza de los riesgos (es decir, frecuencia, gravedad o reversibilidad de las reacciones adversas) o la necesidad de realizar un seguimiento de los pacientes ancianos⁵⁸. Si existe alguna IF específica de la población de edad avanzada, también debe indicarse en la ficha técnica.

Cuadro 10.6 Información sobre pacientes ancianos en la ficha técnica

Las fichas técnicas contienen información importante sobre los aspectos siguientes de los pacientes ancianos:

- Diferencias en los datos clínicos sobre seguridad y eficacia o farmacocinética y farmacodinámica entre las poblaciones de ancianos y las de menor edad.
- Ajuste de las dosis.
- Seguimiento especial.
- IF.

Comunicación de riesgos a los ancianos

El objetivo de la comunicación de riesgos a los ancianos es aumentar la concienciación o educar acerca de los posibles riesgos y los métodos para minimizar estos riesgos (v. [cap. 13](#)). Esta información podría influir en la decisión del paciente sobre el uso de un medicamento o en su comportamiento al utilizarlo. Al envejecer, la memoria, la función cognitiva y la memoria se ven reducidas, todo lo cual repercute en la eficacia de la comunicación de riesgos a los ancianos⁵⁹. Por ello, hay que tener en cuenta los factores de alfabetización sanitaria al elaborar los materiales de comunicación de riesgos.

Evaluación de la seguridad en ancianos después de la autorización de los medicamentos

Un sistema de farmacovigilancia sólido proporciona un marco eficaz para los procesos, herramientas, tecnologías y expertos dirigidos a realizar las actividades de vigilancia de la seguridad del medicamento, como la recogida, evaluación y seguimiento de las RAM ocasionadas por los fármacos utilizados por los ancianos a lo largo del ciclo de vida del producto. Durante la vigilancia poscomercialización se pueden detectar riesgos de seguridad nuevos o graves, sobre todo en el contexto de los cambios fisiológicos

asociados a la edad que presentan los ancianos con comorbilidades y polimedicación. El plan de gestión de riesgos (PGR) de un producto (v. [cap. 13](#)) describe la política de la empresa farmacéutica sobre los aspectos de seguridad en los ancianos y refleja su estrategia para la realización de evaluaciones de la seguridad y las iniciativas de minimización de riesgos para reducir la frecuencia o la gravedad de los riesgos en la población de edad avanzada. En el informe periódico de evaluación de la relación beneficio-riesgo (v. [cap. 13](#)) también se presenta un análisis exhaustivo de los riesgos para los ancianos. Los riesgos importantes para la seguridad que puedan tener un impacto considerable sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento en los ancianos podrían requerir la modificación del PGR, la ficha técnica y los materiales de comunicación de riesgos dirigidos a los pacientes de edad avanzada.

Conclusión

La proporción cada vez mayor de ancianos en todo el mundo influye en las necesidades sanitarias y en las actividades de farmacovigilancia. Los ancianos presentan múltiples enfermedades crónicas, deterioro cognitivo, polimedicación y cambios en los procesos biológicos asociados a la edad, todo lo cual aumenta su probabilidad de experimentar IF, IFE, errores de medicación y RAM. Tanto las empresas farmacéuticas como los organismos reguladores reconocen la importancia de estudiar la eficacia y la seguridad de los medicamentos en pacientes ancianos durante el desarrollo de los fármacos, sobre todo si el producto está dirigido a tratar una enfermedad propia de los ancianos (p. ej., enfermedad de Alzheimer) o que afecta a un número considerable de pacientes ancianos (p. ej., hipertensión). Los datos sobre la seguridad en pacientes ancianos pueden evaluarse mediante cohortes por grupos de edad para detectar diferencias en las RAM, la relación dosis-respuesta, las comorbilidades y el uso concomitante de medicamentos. En conjunto, las fichas técnicas de los fármacos contienen información sobre la relación beneficio-riesgo y sobre los ajustes de dosis o la vigilancia especializada específicos de los pacientes ancianos, lo que pretende optimizar el uso de los nuevos medicamentos en la población cada vez mayor de ancianos.

Bibliografía

1. World Population Prospects. The 2017 Revision
<https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>.
2. Life Expectancy at Birth, Total (Years), World Bank.
<https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?end=2015&start=1960>.
3. *World Population Ageing – United Nations*.2015.
[www.un.org/en/development/desa/population/publications/...](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/)
4. Pal S, Tyler JK. Epigenetics and aging. *Sci Adv*. 2016;2:e1600584.
5. Cefalu CA. Theories and mechanisms of aging. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:491–506.
6. Steinman MA, Lee SJ, Boscardin JW, Miao Y, et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1872–1880.
7. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9:e102149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>.
8. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43.
9. Marcel ES. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35:75–83.
10. Kennedy BK, Berger SL, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159:709–713.
11. Hanlon JT, Schmader KE. How important are drug–drug interactions to the health of older adults? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:361–363.
12. Mand P, Roth K, Biertz F, et al. Drug-disease interaction in elderly patients in family practice. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52:337–345.
13. Dedhiya SD, Hancock E, Craig BA, Doebbeling CC, Thomas III J. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:562–570.

14. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296:1858–1866.
15. Picone DM, Titler MG, Dochterman J, et al. Predictors of medication errors among elderly hospitalized patients. *Am J Med Qual*. 2008;23:115–127.
16. McLean AJ, Le Couter DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163–184.
17. Sauve MJ, Lewis WR, Blankenbiller M, Rickabaugh B, Pressler SJ. Cognitive impairments in chronic heart failure: a case controlled. *J Card Fail*. 2009;15:1–10.
18. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States the Slone survey. *JAMA*. 2002;287:337–344.
19. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med*. 2016;176:473–482.
20. *Patterns of Medication Use in the United States*; 2006.
<https://www.bu.edu/slone/files/2012/11/SloneSurveyReport2006.pdf>
21. Tobias DE, Sey M. General and psychotherapeutic medication use in 328 nursing facilities: a year 2000 national survey. *Consult Pharm*. 2001;16(54):6498.
22. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17:571–584.
23. Hilmer SN. ADME-tox issues for the elderly. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:1321–1323.
24. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12:601–610.
25. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism*. 1970;19:653–663.
26. Chutka DS, Evans JM, Fleming KC, Mikkelsen KG. Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:685–693.
27. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med*.

- 2012;28:273–286.
28. Turnheim K. Drug dosage in the elderly Is it rational? *Drugs Aging*. 1998;13:357–379.
 29. Onder G, Pedone C, Landi F, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1962–1968.
 30. Greenblatt DJ, Allen MD, Shader RI. Toxicity of high-dose flurazepam in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21:355–361.
 31. Bartels AL, Kortekaas R, Bart J, et al. Bloodbrain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: a possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1818–1824.
 32. Zeevi N, Pachter J, McCulough LD, Wolfson L, Kuchel GA. The blood-brain barrier: geriatric relevance of a critical brain-body interface. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1749–1757.
 33. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs Aging*. 2001;18:837–851.
 34. Le Couter DG, McLean AJ. The aging liver: drug clearance and oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:359–373.
 35. McLachlan AJ, Pont LG. Drug metabolism in older people—a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:175–180.
 36. Kim H, Kisseleva T, Brennerb DA. Aging and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:184–191.
 37. Hubbard RE, O’Mahoney MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:319–326.
 38. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;2011:1–8.
 39. Wynne H. Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc*. 2005;11:51–56.
 40. Kinirons MT, O’Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:540–544.
 41. Miletic D, Fuckar Z, Sustic A, Mozetic V, Stimac D, Zauhar G. Sonographic measurement of absolute and relative renal length in adults. *J Clin Ultrasound*. 1998;26:185–189.
 42. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes

- of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiol.* 2011;119:1–5.
43. Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology.* 1999;45:243–253.
44. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5:263–303.
45. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38:843–853.
46. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:6–14.
47. Maxiner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatr.* 1999;60:29–41.
48. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:102–112.
49. Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *J Pharm Practice.* 2007;20(1):4–12.
50. Phillips PA, Hodsman GP, Johnston Cl. Neuroendocrine mechanisms and cardiovascular homeostasis in the elderly. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;4:1209–1213.
51. Mukker JK, Shankar R, Singh P, Derendorf H. AAPS advances in the pharmaceutical sciences Developing Drug Products in an Aging Society from Concept to Prescribing Sven Stegemann Editor Chapter: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Elderly Population. Vol. 24; 139-151.
52. ICH Harmonized Guideline. Studies in Support of Special Population: Geriatrics E7 Current Step 4 Version 1993. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products
53. ICH Harmonized Guideline. *Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers.* 2012. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>
54. *FDA Guidance for Industry Population Pharmacokinetics;* 1999. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM07213>

55. *Guidance for Industry Content and Format for Geriatric Labeling*; 2017.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance>
56. *A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)*; 2009.
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
57. *Best Practice Guidance on Patient Information Leaflets*; 2017.
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Pre](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment58. Training – SmPC and Older People.
<a href=)
59. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737–752.

CAPÍTULO 11

Control y vigilancia poscomercialización de los productos sanitarios

Murray Malin, MD, MBA

Carl Fischer, PhD

Introducción

El control y la vigilancia poscomercialización (VPC) de los productos sanitarios son fundamentales para la seguridad del paciente, la mejora de los productos y el cumplimiento de la normativa legal. Durante el desarrollo de los productos sanitarios, a menudo el fabricante lleva a cabo algún tipo de análisis de modos de fallo, que por lo general se basa en pruebas, investigaciones o la experiencia previa con un producto similar. Este análisis está dirigido a identificar o prever las formas en que el producto puede fallar, el riesgo de que falle, la repercusión del fallo para el paciente (lo que se conoce como daños) y la frecuencia prevista del fallo una vez comercializado el producto. El fabricante determina un nivel aceptable de fallos en función de los riesgos y beneficios particulares del producto. Si en el análisis previo a la comercialización se identifica un daño y una frecuencia particulares que se consideren inaceptables, el fabricante modificará el producto para que ese daño y su frecuencia se encuentren dentro de unos niveles aceptables.

Los productos sanitarios son muy variados en cuanto a su técnica, complejidad, materiales y finalidad. Mientras que los fármacos suelen presentarse en un número relativamente limitado de formas (p. ej., comprimidos, líquidos), los productos sanitarios no están tan bien delimitados. Por ejemplo, la variedad de productos sanitarios incluye marcapasos implantables, prótesis articulares, camas de hospital, bombas de perfusión, equipos de diagnóstico por imagen, materiales de relleno dérmico inyectables, batas quirúrgicas y equipos de pruebas diagnósticas. Aunque la normativa entre los productos sanitarios y los fármacos presentan algunas similitudes generales (obligación de seguir las prácticas correctas de fabricación actuales [CGMP, *Current Good Manufacturing Practice*], algunas notificaciones previas a la comercialización), tiende a haber una gama más amplia de opciones normativas en el caso de los productos sanitarios y, en algunos casos, las exigencias reglamentarias de los productos sanitarios son considerablemente menos estrictas que las de los fármacos.

A diferencia del proceso previo a la comercialización de muchos fármacos, la gran mayoría de los productos sanitarios acceden al mercado sin aportar datos de ensayos clínicos que respalden una relación beneficio-riesgo favorable ni la seguridad o eficacia del producto. Por lo general, los fabricantes solo necesitan demostrar que el producto es comparable a otro producto ya comercializado. Esto supone que el producto es tan seguro y eficaz como los productos actualmente comercializados. En Estados Unidos, algunos productos están exentos de realizar ninguna notificación a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) antes de su comercialización (p. ej., productos exentos); algunos productos de bajo riesgo están exentos incluso de la realización de controles del diseño y de muchos de los requisitos de CGMP. Por todo ello, la VPC es sumamente importante en el caso de los productos sanitarios. Es

fundamental que el fabricante disponga de un sistema para evaluar el funcionamiento del producto en entornos de la vida real. Al igual que con los fármacos, los productos sanitarios pueden utilizarse en condiciones o formas imprevistas, conforme o no a las indicaciones del prospecto. Los conocimientos obtenidos a través de los comentarios de los usuarios o pacientes pueden ser la clave para identificar nuevas oportunidades de uso de un producto o situaciones en las que el producto podría no funcionar de la manera prevista.

El concepto de VPC se ha adoptado en todo el mundo; ejemplo de ello son los requisitos establecidos por las directivas europeas, las normativas y los estándares de gestión de la calidad y gestión de riesgos de la Organización Internacional de Normalización (ISO). Como parte de la VPC, muchos organismos reguladores establecen unos requisitos de información que deben aportar los fabricantes, así como otras entidades que intervienen en el proceso de fabricación del producto, cuando se hacen públicos acontecimientos que podrían haber provocado daños en pacientes. Desde 1984, conforme a las disposiciones de la FDA, los fabricantes e importadores de productos sanitarios están obligados a notificar las muertes y lesiones graves producidas con productos sanitarios, así como determinados fallos de funcionamiento, aunque no hayan producido daños a pacientes.

Las fuentes de datos necesarias para llevar a cabo una vigilancia eficaz de los productos sanitarios consisten en los registros de reclamaciones y de servicios, que no suelen utilizarse para la farmacovigilancia. Otra diferencia entre los sistemas de vigilancia de los productos sanitarios y los fármacos es la estrategia de mitigación de riesgos. En el caso de los productos sanitarios, los problemas de seguridad poscomercialización pueden resolverse mediante la introducción de cambios en el diseño, modificaciones del prospecto u otras correcciones de campo (que permiten seguir comercializando el producto tras implantar la medida de mitigación). En cambio, en el caso de los medicamentos, los problemas de seguridad detectados después de la comercialización suelen resolverse mediante cambios en la ficha técnica y, en caso necesario, la implementación de medidas adicionales de minimización de riesgos (v. [cap. 13](#)).

Aspectos generales de la vigilancia poscomercialización y el control de productos sanitarios

El funcionamiento de los productos sanitarios depende del propio producto, del entorno en que se utilice y de cómo se utilice. En general, la revisión de productos sanitarios antes de su comercialización, llevada a cabo por el organismo regulador u otra entidad pertinente, determina si un producto alcanza un grado determinado de seguridad y eficacia. La revisión previa a la comercialización es importante para evaluar el cumplimiento de los requisitos normativos, pero no garantiza que el producto sea seguro ni que vaya a seguir siendo seguro y eficaz una vez comercializado. La VPC y el control de los productos sanitarios pretenden garantizar que los productos comercializados son y seguirán siendo seguros y eficaces para el uso previsto.

En Estados Unidos, muchos productos sanitarios pueden comercializarse mediante el certificado 510[k] (que debe su nombre a la sección 510[k] de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, que simplemente exige a los fabricantes que demuestren que el producto sanitario es «esencialmente equivalente» a un producto sanitario ya comercializado en EE. UU.). La demostración de dicha equivalencia esencial no suele requerir un ensayo clínico estructurado ni otros conjuntos de datos significativos que respalden la seguridad y eficacia del uso. Una minoría de los productos sanitarios se consideran novedosos o de alto riesgo y, por tanto, se exigirá la realización de ensayos clínicos estructurados y la aportación de datos que respalden la seguridad y eficacia de su uso. Sin embargo, la mayoría se consideran de bajo riesgo y pueden recurrir a otros métodos, como pruebas experimentales de simulación o estudios de factores humanos (v. [cap. 12](#)), para demostrar que probablemente sean seguros. Independientemente del tipo de producto sanitario, los fabricantes utilizan un sistema de calidad (QS, *quality system*) con un sistema eficaz de vigilancia para garantizar la seguridad continua del producto.

En la Unión Europea (UE) existe un modelo parecido, en el que los productos sanitarios deben contar con el marcado CE (*Conformité Européene*) para poder comercializarse. Para recibir el marcado CE, los fabricantes deben presentar una Declaración de Conformidad mediante la que garantizan que el producto satisface todos los requisitos del marcado CE (v. apartado «Vigilancia de los productos sanitarios en la UE» para más detalles). Normalmente, no se exige la realización de ensayos clínicos controlados para demostrar la seguridad y eficacia de un producto para comercializarlo en la UE, lo que subraya la importancia de los estudios de factores humanos y los datos de VPC para demostrar su seguridad y eficacia.

Los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (PSDIV) y las pruebas

diagnósticas con fines terapéuticos no suelen entrar en contacto con los pacientes. La mayoría de estos productos no pueden ocasionar un daño directo a los pacientes en caso de fallo; en vez de ello, es necesario controlar debidamente el riesgo de que la prueba diagnóstica produzca unos resultados falsamente positivos o negativos. Para ello, los fabricantes y reguladores de PSDIV recurren a sólidos sistemas de VPC y control que garanticen su seguridad y funcionamiento correcto.

El hecho de que la mayoría de los productos sanitarios se comercialicen con unos datos clínicos limitados que respalden su seguridad explica por qué tanto los fabricantes como los reguladores reconocen la importancia de contar con unos sistemas sólidos de control y VPC de los productos sanitarios (cuadro 11.1).

Cuadro 11.1 Control de los productos sanitarios

Control de productos sanitarios:

- Estados Unidos: término amplio que abarca las actividades de seguimiento de los productos sanitarios en uso.
- Unión Europea: se refiere a la responsabilidad del fabricante de informar a la autoridad competente de la conformidad con la legislación nacional o europea.

Vigilancia poscomercialización de productos sanitarios:

- Actividades dirigidas a la recogida y revisión de las experiencias adquiridas con los productos sanitarios comercializados con el objetivo de identificar la posible necesidad de intervención para minimizar el riesgo.

¿En qué consisten la vigilancia poscomercialización y el control de los productos sanitarios?

Aunque los requisitos varían en las distintas partes del mundo, los conceptos de VPC y control de productos sanitarios han sido adoptados por los organismos reguladores a nivel mundial. En general, la VPC es un término amplio que abarca todas las actividades de seguimiento, junto con los datos derivados de ellas, dirigidas a evaluar y mitigar los riesgos asociados al uso real de los productos sanitarios. El control de los productos sanitarios conlleva la notificación de acontecimientos adversos y la presentación de estudios de VPC a las autoridades sanitarias pertinentes. Se puede definir la VPC como un conjunto de actividades proactivas o reactivas. Las actividades proactivas incluyen las encuestas a los usuarios, los estudios de seguridad poscomercialización, la valoración de los usuarios a través de programas de formación, registros o información sobre la experiencia con productos similares. Las actividades reactivas pueden incluir las reclamaciones y las tendencias de las reclamaciones, la evaluación de los registros de servicios, los informes de compatibilidad con otros productos, los informes de uso indebido del producto y la satisfacción del usuario. Algunas actividades, como el control de los procesos de fabricación, pueden ser proactivas o reactivas ([cuadro 11.2](#)).

Cuadro 11.2 Reclamaciones

- La parte 820.3 del título 21 del Código de Regulaciones Federales define una reclamación como «cualquier comunicación escrita, electrónica u oral que alegue deficiencias relacionadas con la identidad, calidad, duración, fiabilidad, seguridad, eficacia o funcionamiento de un producto sanitario una vez comercializado».
- Hay que tener en cuenta que las reclamaciones no se limitan a las deficiencias que provocan un desenlace adverso en un paciente.

La VPC de los productos sanitarios incorpora la recogida y el análisis de distintos tipos de datos o información procedentes de diversas fuentes. A diferencia de los fármacos y productos biológicos, los productos sanitarios a menudo son mecánicos, físicos o se basan en programas informáticos, por lo que poseen muchos componentes electrónicos y mecánicos que pueden fallar y repercutir en otros productos o medicamentos. Los productos sanitarios tienen una vida útil larga y pueden estropearse con el tiempo. Además, muchos productos sanitarios no están dirigidos a tratar una enfermedad

específica, sino a servir de apoyo para el tratamiento de numerosas enfermedades y poblaciones de pacientes. Por ejemplo, las bombas de perfusión se utilizan para administrar distintos medicamentos a pacientes con distintas enfermedades, por lo que el fallo de una bomba de perfusión puede afectar a numerosas poblaciones de pacientes con enfermedades y perfiles de riesgos distintos, complicando la evaluación de la relación beneficio-riesgo global del producto.

Utilidad de la vigilancia poscomercialización y del control de los productos sanitarios

La VPC y el control de los productos sanitarios pueden y deben influir en la seguridad y el desarrollo de nuevos productos; algunos ejemplos de ello son:

- **Concepto, requisitos y desarrollo del producto:** la VPC y el control de productos sanitarios pueden aportar información útil sobre el diseño de nuevos productos y los requisitos de los usuarios (p. ej., actualizaciones de los documentos de diseño, como el análisis de modo y efecto de fallos).
- **Fabricación:** los registros de servicios y los datos de tendencias de reclamaciones pueden ayudar a identificar problemas relacionados con el proceso de fabricación.
- **Venta/comercialización:** los datos de VPC y control de los productos pueden aportar información sobre un uso no indicado o inesperado de producto, la satisfacción de los usuarios y las preferencias de los pacientes.
- **Uso del producto:** los datos sobre errores de uso pueden proporcionar información acerca de posibles problemas relacionados con la idoneidad del diseño del producto sanitario, las instrucciones de uso, el prospecto y/o la formación del usuario.
- **Registros de servicios y reclamaciones:** aportan información sobre el funcionamiento del producto a corto y a largo plazo, lo que puede ser útil a lo largo del ciclo vital del producto para establecer el plazo de tiempo adecuado para realizar tareas de mantenimiento y la duración de la vida útil del producto.
- **Gestión de riesgos y evaluación de la relación beneficio-riesgo:** la VPC y el control de los productos sanitarios deben aportar información acerca de los beneficios y riesgos globales del producto en las poblaciones de interés, lo que puede documentarse en un informe de evaluación clínica o en un informe periódico de seguridad (IPS).

Vigilancia de los productos sanitarios en EE. UU.

El sistema de regulación de la FDA estadounidense describe los requisitos de VPC y control de los productos sanitarios en el reglamento QS (título 21 del Código de Regulaciones Federales [CFR], parte 820¹) y el reglamento de notificación de problemas con los productos sanitarios (MDR, *Medical Device Reporting*) (21 CFR 803¹). Existe una interacción considerable entre ambos reglamentos. Por ejemplo, el reglamento QS contiene una disposición explícita que establece que las reclamaciones deberán evaluarse «para determinar si la reclamación constituye un acontecimiento que debe notificarse a la FDA en virtud de la parte 803, relativa a la notificación de problemas con los productos sanitarios» (v. 21 CFR 820.198[d]¹). Este requisito hace referencia a los elementos exigidos en la parte 803 para el desarrollo, mantenimiento e implementación de procedimientos de MDR por escrito (v. 21 CFR 803.17¹) ([cuadro 11.2](#)).

La gestión de las reclamaciones es fundamental para cualquier sistema de VPC o control. Aunque existen otros métodos (p. ej., revisiones bibliográficas), las reclamaciones suelen ser la principal manera por la que un fabricante tiene conocimiento de los acontecimientos adversos asociados a un producto. Las reclamaciones externas también pueden constituir la principal fuente de información para el fabricante acerca del funcionamiento del producto después de su comercialización, incluso aunque no se produzcan acontecimientos adversos. La VPC puede revelar información favorable acerca del funcionamiento o uso del producto. Aunque esta información puede ser ilustrativa del desarrollo y comercialización del producto, los requisitos normativos de EE. UU. no suelen centrarse en este tipo de información, por lo que este apartado está dedicado a la información negativa poscomercialización.

En general, los requisitos establecidos en EE. UU. para evaluar las reclamaciones incluyen el uso de procedimientos para gestionar la recepción, la revisión y el seguimiento de las reclamaciones. Los procedimientos de reclamaciones deben garantizar que «todas las reclamaciones se traten de manera uniforme y puntual y que las reclamaciones verbales se documenten a su recepción» (21 CFR 820.198[a]¹). Una vez recibidas, todas las reclamaciones deben revisarse para determinar la necesidad de abrir una investigación (21 CFR 820.198[b]¹). Hay que tener en cuenta que, si se determina que no es necesaria ninguna investigación, debe registrarse cómo se llegó a esa conclusión y quién realizó dicha determinación. Si la reclamación consiste en «el posible incumplimiento de cualquiera de las especificaciones de un producto, prospecto o envase», la reclamación debe «revisarse, evaluarse e investigarse, a no ser que dicha investigación ya se haya realizado por una reclamación similar y, por tanto, no sea necesario

repetir la investigación» (21 CFR 820.198[c]¹). El reglamento QS también establece la obligatoriedad de mantener unos registros cuando se realice una investigación. Existen varios elementos obligatorios que deben documentarse, como el nombre del producto, la fecha de la reclamación, los aspectos concretos de la reclamación, los detalles de la investigación y las medidas de seguimiento (21 CFR 820.198[e]¹).

Las reclamaciones, independientemente de su origen, ayudan a mantener el sistema de acciones correctivas y preventivas (CAPA). Aparte de los requisitos de vigilancia, el análisis de las reclamaciones tiene lugar mediante un sistema CAPA. Junto con otras fuentes de datos de calidad (p. ej., registros de calidad, registros de servicios), las reclamaciones se evalúan para identificar «causas presentes y potenciales de productos defectuosos u otros problemas de calidad» (21 CFR 820.100[a]¹). El proceso de análisis CAPA puede incluir la evaluación de reclamaciones posteriores a la comercialización en comparación con las tasas previstas (o previamente observadas) de acontecimientos poscomercialización. Este análisis puede dar lugar a la necesidad de modificar el diseño o la fabricación. En función de la evaluación del riesgo, que incluye su gravedad y frecuencia, esto también podría dar lugar a una corrección de campo (una corrección realizada sin retirar el producto del mercado) o a la retirada del producto del mercado.

Según el sistema de regulación estadounidense (la FDA), una de las principales vías para comunicar los acontecimientos poscomercialización a la FDA son los informes presentados conforme al reglamento MDR (21 CFR 803¹). A menudo se denomina MDR a los propios informes. El reglamento exige la notificación acerca de los productos sanitarios por parte de varias entidades, incluidos los fabricantes y los importadores de los productos. El reglamento también contempla las notificaciones voluntarias. Las notificaciones voluntarias pueden presentarse a la FDA por parte de cualquier parte interesada. Normalmente, la FDA proporciona al fabricante parte de la información presentada en las notificaciones voluntarias.

Es obligatorio presentar un MDR cuando el fabricante revisa un acontecimiento y determina que se incluye dentro de una de las dos categorías ([cuadro 11.3](#)) de notificación: «Puede haber causado o contribuido a una muerte o daño grave» o «Ha funcionado de manera defectuosa y el producto sanitario o un producto similar comercializado por el fabricante o el importador podría causar o contribuir a una muerte o daño grave en caso de que se repita el funcionamiento defectuoso» (21 CFR 803.3¹). Para que se solicite la presentación de un MDR no es necesario que se haya establecido una causalidad o una contribución definitiva del producto sanitario respecto al acontecimiento. A menudo, en un acontecimiento adverso observado con un producto sanitario intervienen muchos productos, factores de confusión, contribuciones de los medicamentos y acciones de los usuarios. Puede ser difícil determinar de manera definitiva la contribución del producto a la aparición del acontecimiento, y mucho más en un plazo breve de tiempo. Por lo tanto, el umbral del «podría haber contribuido» puede ser bastante bajo y

dar lugar a la notificación de acontecimientos cuando solo existen indicios infundados o moderados de responsabilidad por parte del producto.

Cuadro 11.3 Notificación de problemas con productos sanitarios

Los fabricantes deben presentar informes de notificación de problemas con productos sanitarios (MDR) a la Administración de Alimentos y Medicamentos en caso de que:

- Un producto haya causado o contribuido a una muerte o daño grave.
- Un producto haya presentado un funcionamiento defectuoso que podría haber causado o contribuido a una muerte o daño grave.

Los MDR obligatorios van asociados a distintos plazos de tiempo, en función de la naturaleza del acontecimiento adverso. En general, los MDR deben presentarse a la FDA en un plazo de 30 días naturales desde que el fabricante tenga conocimiento del acontecimiento. En algunas situaciones, el MDR debe presentarse en el plazo de cinco días naturales, como en caso de que el fabricante determine que el acontecimiento requiere «la adopción de medidas correctivas para prevenir un riesgo desproporcionado de daño considerable a la salud pública» (21 CFR 803.50¹) o cuando la FDA solicita la presentación de un informe en el plazo de 5 días. Cabe destacar que «se considera que el fabricante tiene conocimiento de un acontecimiento en el momento en que cualquiera de sus empleados tiene conocimiento de un acontecimiento notificable» (21 CFR 803.3b[2]¹). Incluso después de presentar el MDR, puede que sea necesario proporcionar información adicional a la FDA. Cuando un fabricante tiene conocimiento de nueva información que refuerce el MDR o que pueda modificar la conclusión de un MDR, debe presentar un «informe complementario» (21 CFR 802.52¹) ([cuadro 11.4](#), [tabla 11.1](#)).

Cuadro 11.4 Base de datos del sistema MDR de la FDA

- Parte de la información que figura en un informe de notificación de problemas con productos sanitarios se hace pública, pudiendo accederse a ella a través de la base de datos de experiencias de fabricantes y usuarios de productos sanitarios.
- Esto se asemeja al sistema de notificación de acontecimientos adversos de los fármacos a la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos).

Tabla 11.1

Plazos de tiempo seleccionados para la notificación de problemas con productos sanitarios (MDR) a nivel mundial^{5,7-11}

Jurisdicción	Plazo
ESTADOS UNIDOS	
MDR en 5 días	Desde que el fabricante tiene conocimiento de una notificación que requiere medidas correctivas para prevenir un riesgo desproporcionado para la salud pública o desde que se recibe una solicitud por escrito de la Administración de Alimentos y Medicamentos.
MDR en 30 días	1. Como se especifica en las regulaciones de productos sanitarios, para el informe inicial de un producto que podría haber causado o contribuido a una muerte o daño grave por un funcionamiento defectuoso o que probablemente contribuiría a una muerte o daño grave si se repitiese el funcionamiento defectuoso. 2. Aunque una evaluación esté a la espera de información adicional, el informe deberá cursarse en el plazo de tiempo obligatorio con la información disponible en ese momento.
MDR de seguimiento	El informe de seguimiento debe presentarse en el plazo de 30 días a partir de la recepción de información adicional. Debe incluir los resultados de la evaluación del producto.
CANADÁ	
Notificación de un incidente producido en el extranjero: 48 h	Una vez tomada la decisión de notificar un incidente producido en el extranjero a Health Canada, se debe enviar un informe preliminar lo antes posible (en 48 h) después de que el fabricante haya informado al organismo regulador extranjero la intención de adoptar medidas correctivas o tan pronto como el organismo regulador extranjero solicite al fabricante la adopción de medidas correctivas.
Muerte o deterioro grave del estado de salud: 10 días	Si se produce la muerte o un deterioro grave del estado de salud del paciente, usuario u otra persona, se debe enviar un informe a Health Canada en el plazo de 10 días naturales.
Cuasi incidente: 30 días	Si no se produce la muerte ni un deterioro grave de la salud a consecuencia del incidente, pero podrían producirse si se repitiera el incidente, el informe debe presentarse a Health Canada en el plazo de 30 días naturales.
Informes de seguimiento	El informe de seguimiento debe presentarse en el plazo de 30 días a partir de la recepción de información adicional.
Informes finales	El informe final debe presentarse en el plazo de 30 días a partir de la finalización de la investigación del acontecimiento realizada por el fabricante. Debe incluir los resultados de las investigaciones de las muestras objeto de devolución.
EUROPA	
Amenaza grave para la salud pública: 2 días	El informe debe presentarse ante la ANC pertinente de inmediato (sin demora injustificada) y en ningún caso deberán transcurrir más de 2 días naturales desde que el fabricante tenga conocimiento de esta amenaza.
Muerte o deterioro grave e inesperado del estado de salud: 10 días	El informe debe presentarse ante la ANC pertinente de inmediato (sin demora injustificada) en cuanto el fabricante establezca una asociación entre el producto y el acontecimiento, y en ningún caso deberán transcurrir más de 10 días naturales a partir de la fecha en que se tenga conocimiento del acontecimiento.
Otros: 30 días	El informe debe presentarse de inmediato (sin demora injustificada) en cuanto el fabricante establezca una asociación entre el producto y el acontecimiento, y en ningún caso deberán transcurrir más de 30 días naturales a partir de la fecha en que se tenga conocimiento del acontecimiento.
Informes de seguimiento	1. El fabricante presentará un informe de seguimiento a la ANC si la investigación supera el plazo establecido por la ANC respecto al informe inicial. 2. Deberá presentarse un informe de seguimiento en los 30 días siguientes a la recepción de información adicional de interés.
Informes finales	El informe final debe presentarse en el plazo de 30 días a partir de la finalización de la investigación del acontecimiento realizada por el fabricante. Debe incluir los resultados de las investigaciones del producto.
AUSTRALIA	

48 h	Debe presentarse un informe si se recibe información relacionada con un acontecimiento u otro suceso que constituya una amenaza grave para la salud pública.
10 días	Debe presentarse un informe si se recibe información relacionada con un acontecimiento u otro suceso que haya provocado la muerte o un deterioro grave del estado de salud de un paciente, usuario u otra persona.
30 días	Debe presentarse un informe si se recibe información relacionada con un acontecimiento u otro suceso que podría haber provocado la muerte o un deterioro grave del estado de salud de un paciente, usuario u otra persona.
JAPÓN	
15 días	Cuando los siguientes acontecimientos relacionados con el producto no aparezcan en el prospecto o cuando la aparición de incidentes o defectos sea más frecuente de lo previsto: muertes (nacionales e internacionales); discapacidad, casos con riesgo de muerte o discapacidad; casos que precisan hospitalización o prolongación de una hospitalización o tratamiento; enfermedades o anomalías congénitas en la siguiente generación; las publicaciones de investigación describen la posibilidad de cáncer, otras enfermedades o discapacidades graves o muerte.
30 días	Debe presentarse un informe si se recibe información relacionada con un acontecimiento u otro suceso o recurrencia que podría haber provocado la muerte o un deterioro grave de la salud de un paciente, un usuario del producto u otra persona.
NUEVA ZELANDA	
7 días naturales	Muerte (efectiva o potencial); daño grave (efectivo o potencial).
30 días naturales	Daño (efectivo o potencial); sin daños.

ANC, autoridad nacional competente.

Al diseñar un procedimiento de evaluación de acontecimientos para la FDA, es muy importante que cumpla todos los requisitos especificados en la parte 803 del título 21 del CFR¹. Este reglamento exige explícitamente al fabricante que «desarrolle, mantenga e implemente procedimientos MDR por escrito para una revisión puntual y eficaz de la información, un proceso de revisión normalizado para determinar la necesidad de notificación, la notificación puntual a la FDA y el mantenimiento de unos registros» (21 CFR 803.17¹). Además, el fabricante debe cumplir unos requisitos específicos para establecer y mantener los informes MDR. Algunos de ellos son la necesidad de identificar unos «archivos de acontecimientos MDR» en los que deben incluirse los acontecimientos evaluados en cuanto a la necesidad de notificarlos mediante un MDR, así como unos requisitos de mantenimiento de registros (21 CFR 803.18¹).

La FDA ha publicado unas orientaciones sobre la notificación MDR, en las que se describen con mucho más detalle los matices de la evaluación y la notificación y se ofrece información acerca de las discrepancias, la notificación trimestral y el compromiso con la FDA (v. «Notificación de problemas sobre productos sanitarios por parte de los fabricantes: guía para la industria y el personal de la Administración de Alimentos y Medicamentos», publicado el 8 de noviembre de 2016).

Productos combinados

En Estados Unidos, un producto combinado es cualquier combinación de un fármaco, un producto biológico y/o un producto sanitario. Los productos

combinados plantean especiales dificultades desde el punto de vista del sistema de regulación de la FDA. Los productos combinados terminados suelen estar sujetos a todos los requisitos de CGMP de sus partes constituyentes. Por ejemplo, un producto combinado compuesto por un fármaco y un producto sanitario estará sujeto a los requisitos de CGMP del fármaco (21 CFR 211¹) y a los requisitos de CGMP del producto sanitario (21 CFR 820¹). En general, es el producto en su totalidad (y no solo una parte constituyente particular) el que está sujeto a ambos tipos de requisitos. Debe tenerse en cuenta que estos requisitos deben cumplirse independientemente de si una de las partes constituyentes puede (o no) comercializarse legalmente de manera individual. A consecuencia de ello, para cumplir los requisitos normativos de la VPC y el control es necesario satisfacer los requisitos de dos sistemas de regulación diferentes (el de fármacos y el de productos sanitarios). Para facilitar la demostración del cumplimiento de las normativas correspondientes, en la parte 4 del título 21 del CFR¹ se describe una forma simplificada de demostrar el cumplimiento.

El fabricante de productos combinados debe establecer un sistema para garantizar la retroalimentación de la información poscomercialización a través de la unidad adecuada para su recepción y evaluación. Además, cuando participan varios fabricantes contratados o distintas unidades de negocio en la fabricación de las partes constituyentes (fármacos y productos sanitarios), pueden plantearse dificultades para difundir y revisar la información poscomercialización. Al evaluar las señales poscomercialización, no siempre está clara la contribución particular de cada parte constituyente.

Los productos combinados compuestos por algún producto sanitario como parte constituyente siguen estando obligados a presentar informes del MDR. Esta obligación podría ser paralela a la notificación de acontecimientos adversos correspondiente a las normativas relativas a los medicamentos. Por tanto, es posible que sea necesario presentar varios informes a la FDA por un único acontecimiento. Debido al umbral de «causa o contribución» asociado al sistema MDR, aunque se sospeche que un acontecimiento se debe exclusivamente al constituyente farmacológico, puede que sea necesario presentar un informe MDR para el producto sanitario.

La FDA ha publicado unas orientaciones sobre la fabricación de productos combinados (v. «Guía para la industria y el personal de la FDA: requisitos para unas prácticas correctas de fabricación actuales de los productos combinados», publicado en enero de 2017).

Vigilancia de los productos sanitarios en la Unión Europea

En 2017, la UE actualizó la normativa de los productos sanitarios y los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, a los que se refieren el Reglamento (UE) 2017/745 o reglamento de la UE sobre los productos sanitarios (UE MDR)² ([cuadro 11.5](#)) y el Reglamento 2017/746 o reglamento de la UE sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (PSDIV)³. Estas directivas establecen las obligaciones técnicas y procedimentales que los fabricantes deben cumplir antes de obtener el marcado CE para el producto. Los fabricantes tienen de plazo hasta el 26 de mayo de 2020 para implementar el UE MDR y hasta el 26 de mayo de 2022 para implementar el PSDIV; no obstante, los requisitos del UE MDR relativos a la VPC y el control de los productos sanitarios son aplicables de inmediato y sustituyen a los requisitos correspondientes de las directivas anteriores.

Cuadro 11.5 Regulación de los productos sanitarios en la UE

- El uso del acrónimo MDR está bien consolidado tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea.
- Lamentablemente, MDR puede referirse tanto a un informe de notificación de problemas con productos sanitarios («Medical Device Report») como a la normativa que regula los productos sanitarios («Medical Device Regulation»).

La Comisión Europea complementa esta directiva con directrices no vinculantes, conocidas como «MEDDEV», que pretenden orientar a los fabricantes respecto a la aplicación de las directivas sobre productos sanitarios. Aunque las MEDDEV no son legalmente vinculantes, se trata de guías (MEDDEV 2.12/1, rev. 8, y MEDDEV 2.7.1, rev. 4) que proporcionan más detalles sobre la vigilancia de los productos sanitarios y los requisitos de la relación beneficio-riesgo especificados en el UE MDR.

Los productos sanitarios (que no sean personalizados [[cuadro 11.6](#)]) deben contar con el marcado CE, que indica que han superado la evaluación de conformidad con el UE MDR y que les permite su comercialización en la UE. El reglamento UE MDR establece unas capacidades y procesos relacionados con la vigilancia que deben superar la «evaluación de conformidad» para el marcado CE, entre ellos⁴:

- Establecer un proceso proactivo sistemático para recoger información

dirigida a caracterizar de forma exacta el funcionamiento de los productos, que permita realizar comparaciones entre el producto sanitario y otros productos similares ya comercializados.

- Establecer unos indicadores y unos valores umbral adecuados que respalden la reevaluación continua de la relación beneficio-riesgo del producto.
- Unos métodos y herramientas eficaces y adecuados para investigar las reclamaciones y analizar la experiencia de mercado obtenidas en este ámbito.
- Unos métodos y protocolos dirigidos a gestionar los acontecimientos sujetos a la notificación de tendencias, incluidos los métodos y protocolos que se utilizarán para determinar un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia o gravedad de los incidentes, así como el periodo de observación.
- Unos métodos y protocolos dirigidos a comunicarse de manera eficaz con las autoridades competentes, los organismos de notificación, los agentes económicos y los usuarios.
- Unos procedimientos sistemáticos para identificar y poner en funcionamiento las medidas adecuadas, incluidas las correctivas.
- Unas herramientas eficaces para rastrear e identificar los productos sanitarios en los que pueda ser necesario aplicar las medidas correctivas.
- Un plan de seguimiento clínico poscomercialización o una justificación de por qué no procede este plan.

Cuadro 11.6 Productos sanitarios personalizados

Un producto sanitario personalizado es un producto fabricado conforme a las características específicas de un único paciente, en función de sus necesidades de prescripción, determinadas por un profesional sanitario.

En la UE⁵, un acontecimiento relacionado con un producto sanitario que cumpla todos los criterios siguientes se considera un «incidente» y debe notificarse a la autoridad reguladora correspondiente:

- Se ha producido un acontecimiento.
- Se sospecha que el producto sanitario del fabricante ha sido una de las causas que han contribuido al incidente.
- El acontecimiento ha provocado o podría haber provocado uno de los siguientes resultados:
 - La muerte de un paciente, usuario u otra persona.
 - Un deterioro grave de la salud de un paciente, usuario u otra persona ([cuadro 11.7](#)).

Cuadro 11.7 Productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (PSDIV)

Podría producirse un deterioro grave del estado de salud que podría derivar en un daño indirecto causado por:

- Un funcionamiento incorrecto de una prueba diagnóstica o un producto sanitario para diagnóstico *in vitro*.
- Debe notificarse en caso de que el PSDIV se utilizase de acuerdo con las instrucciones de uso facilitadas por el fabricante.

De un modo análogo a los requisitos de Estados Unidos, el hecho de que no se produzca una muerte o un deterioro grave de la salud no exime de la obligación de notificar el acontecimiento; el incidente debería notificarse siempre que existiese la posibilidad de que se produjese una muerte o una lesión grave en circunstancias menos afortunadas, o si la muerte o la lesión grave pudieran producirse en caso de que el incidente se repitiera.

Tras tener conocimiento de que se ha producido un acontecimiento, el fabricante debe evaluar si se trata de un incidente; de ser así, es necesario presentar un informe inicial del incidente en los siguientes plazos de tiempo:

- Amenaza grave para la salud pública: de inmediato (sin demora injustificada) y en ningún caso deberán transcurrir más de 2 días naturales después de que el fabricante tenga conocimiento de esta amenaza.
- Muerte o deterioro grave e inesperado del estado de salud: de inmediato (sin demora injustificada) en cuanto el fabricante establezca una asociación entre el producto y el acontecimiento, y en ningún caso deberán transcurrir más de 10 días naturales a partir de la fecha en que se tenga conocimiento del acontecimiento.
- Otros: de inmediato (sin demora injustificada) en cuanto el fabricante establezca una asociación entre el producto y el acontecimiento, y en ningún caso deberán transcurrir más de 30 días naturales a partir de la fecha en que se tenga conocimiento del acontecimiento (cuadro 11.8).

Cuadro 11.8 Incidentes notificables

Si después de tener conocimiento de un incidente potencialmente notificable sigue habiendo incertidumbre sobre la necesidad de notificarlo, el fabricante debe presentar un informe en el plazo de tiempo exigido para ese tipo de incidente.

Lo habitual es presentar el informe a las autoridades reguladoras del país donde se produce el incidente.

Las regulaciones de la UE exigen a los fabricantes la implementación de un sólido sistema de notificación de incidentes, además de un sistema de apoyo a los informes de evaluación clínica, las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo y las notificaciones conjuntas (es decir, los IPS). Los fabricantes siempre deben contar con un sistema para revisar, analizar e identificar de manera proactiva cualquier aumento o disminución significativos en las tendencias de las reclamaciones e incidentes. Se debe presentar un informe de tendencias a las autoridades competentes (AC) en caso de que se observe un aumento en la tasa de incidentes que ya se consideran notificables, de incidentes exentos de notificación o acontecimientos que no suele ser necesario notificar.

En la UE es posible que una autoridad nacional competente (ANC) acepte un resumen periódico o un informe de tendencias en lugar de los informes de cada incidente después de haber recibido uno o más informes iniciales. Cuando un fabricante ha recibido la autorización de la ANC para cambiar el procedimiento habitual por la presentación periódica de resúmenes, deben informar a otras AC interesadas de este acuerdo, ya que la presentación periódica de resúmenes no se extiende a otras AC sin su conformidad.

Los reglamentos de la UE especifican algunas situaciones en las que no es necesario notificar los fallos de los productos sanitarios de conformidad con el sistema de vigilancia del fabricante:

- Fallos del producto sanitario que siempre son detectados por los usuarios antes de su uso (p. ej., una prueba diagnóstica que no contiene el equipo diagnóstico).
- Acontecimientos cuya causa fundamental se considera ocasionada por una enfermedad del paciente (es decir, el producto funcionó debidamente y no causó ni contribuyó a la muerte o lesión grave).
- Acontecimientos producidos porque el producto ha superado su vida útil o fecha de caducidad.
- Acontecimientos que no producen lesiones graves o muerte porque una característica del diseño del producto protegió al usuario de que el fallo se convirtiese en un peligro (p. ej., la alarma de la bomba de perfusión impide que el usuario resulte dañado).
- Acontecimientos esperados y previsibles, siempre que cumplan todos los criterios siguientes: el acontecimiento estaba claramente identificado en el prospecto del producto; el acontecimiento es conocido desde un punto de vista clínico por ser previsible y predecible; el acontecimiento se documentó en el registro maestro del producto sanitario junto con una evaluación adecuada del riesgo antes de que se produjera el incidente, y los efectos secundarios se consideran aceptables en términos de beneficio para el paciente.
- La probabilidad de muerte o deterioro grave de la salud a consecuencia del acontecimiento no es significativa.

Los reglamentos de la UE⁶ insisten en la realización de evaluaciones clínicas. Una evaluación clínica se describe como «un procedimiento continuo y metodológicamente viable para recoger, evaluar y analizar los datos clínicos relativos a un producto sanitario y determinar si existe suficiente evidencia clínica para confirmar el cumplimiento de los requisitos esenciales pertinentes de seguridad y funcionamiento cuando el producto se utiliza de acuerdo con las instrucciones de uso del fabricante» (MEDDEV 2.7.1, rev. 4). Un objetivo importante de la evaluación clínica es presentar la evaluación de la relación beneficio-riesgo del producto, que incluye los aspectos que repercuten en el perfil de beneficio-riesgo. En la UE, las evaluaciones clínicas son obligatorias para todos los tipos de productos sanitarios, y el nivel de evidencia clínica debe ser adecuado para las características y el uso previsto del producto. La evaluación clínica es un proceso continuo y debe llevarse a cabo durante todo el ciclo vital del producto. La evaluación clínica inicial debe realizarse durante el desarrollo del producto, con el objetivo de identificar los datos necesarios para obtener el marcado CE inicial. La evaluación clínica inicial debe fundamentar la necesidad y la naturaleza de las investigaciones previas a la comercialización y el diseño de las evaluaciones clínicas, de ser necesarias, junto con los posibles problemas que deberán abordarse sistemáticamente durante la VPC.

Las evaluaciones clínicas deberán actualizarse cuando la VPC aporte nueva información que repercuta en la evaluación clínica y la relación beneficio-riesgo actuales. Sin embargo, si no se obtiene información de este tipo, la evaluación clínica debe actualizarse al menos una vez al año si el producto entraña un riesgo significativo o si el riesgo no se ha establecido por completo, y cada 2-5 años en caso de que el producto no entrañe riesgos significativos y el riesgo esté bien comprobado. Las actualizaciones de la evaluación clínica deben verificar específicamente que el perfil beneficio-riesgo sigue siendo favorable a partir de los datos obtenidos de la VPC, y si es necesario disponer de datos o estudios clínicos. Si los reguladores deciden que la evidencia clínica es insuficiente, el fabricante deberá suspender la distribución del producto afectado y adoptar las medidas correctivas y preventivas necesarias para resolver el problema ([cuadro 11.9](#)).

Cuadro 11.9 Requisitos de formación para la realización de evaluaciones clínicas

La normativa de la Unión Europea es muy específica respecto a la formación que debe poseer la persona que realice las evaluaciones clínicas, ya que exige que los evaluadores cuenten con al menos la siguiente formación y experiencia en la disciplina pertinente:

- Un título universitario en la disciplina pertinente y 5 años de experiencia profesional documentada, *o bien*
- 10 años de experiencia profesional documentada en caso de que el título

universitario no sea un requisito para llevar a cabo una tarea determinada.

La evaluación clínica se realiza en cinco «etapas» diferenciadas. A continuación se comentan los aspectos generales de cada una de estas etapas:

- Etapa 0: en esta etapa se define el alcance de la evaluación clínica. Los fabricantes deben determinar el uso previsto del producto, los detalles del diseño o las poblaciones de alto riesgo que precisarán medidas de mitigación, los documentos de gestión de riesgo actual que abordan el riesgo clínico, los conocimientos actuales o más recientes acerca de la enfermedad o de la tecnología del producto, y un análisis de los datos que es necesario obtener de los sistemas de VPC/control.
- Etapa 1: en esta etapa, el fabricante identifica los datos disponibles que demuestran la conformidad y una relación beneficio-riesgo favorable, además de los datos que deberán generarse identificarse y resumirse. Las fuentes de datos pueden consistir en investigaciones previas a la comercialización, informes de VPC y control, registros de productos, informes de incidentes, tendencias, reclamaciones, análisis de los productos devueltos, acciones correctivas de seguridad sobre el terreno, sistemas CAPA, búsquedas bibliográficas y otros datos disponibles.
- Etapa 2: el fabricante establece un plan para determinar la validez científica de los datos, la influencia de los factores de confusión, los sesgos y otros elementos que puedan influir en los datos, como cuestiones relacionadas con la idoneidad de los criterios de valoración, los criterios de inclusión/exclusión, el tamaño de la muestra, la idoneidad del periodo de seguimiento, el registro de los acontecimientos adversos graves y la idoneidad de la información y los procedimientos de los sistemas de VPC y control.
- Etapa 3: es necesario analizar los conjuntos de datos clínicos para determinar si el producto cumple los requisitos básicos de seguridad y funcionamiento cuando se utiliza para el uso previsto. Otra información necesaria son los riesgos e incertidumbres residuales, la confirmación de que el producto cumple su función prevista, los planes de seguimiento de acontecimientos adversos, la naturaleza de la enfermedad tratada y los tratamientos de referencia actuales, y la disponibilidad de otros productos y tratamientos. Debe describirse la necesidad de datos clínicos adicionales, el uso erróneo del producto, la idoneidad de las instrucciones de uso y el perfil beneficio-riesgo del producto. Si los datos clínicos no son suficientes para demostrar el cumplimiento de los requisitos básicos, debe ofrecerse una justificación.
- Etapa 4: se elabora un informe de evaluación clínica (IEC), que se

presenta al organismo notificado para documentar la evaluación clínica, y que debe incluir todas las conclusiones de dicha evaluación y el perfil beneficio-riesgo. El IEC debe describir y explicar los resultados de cada etapa de la evaluación clínica, y el evaluador debe verificar que la información es exacta e incluir su currículum. La evaluación clínica debe demostrar que todos los riesgos asociados con el uso del producto con el fin previsto son aceptables y no significativos en comparación con los beneficios aportados.

Al evaluar si el perfil beneficio-riesgo es aceptable, es importante valorar si los datos clínicos son suficientes para todas las enfermedades y poblaciones que abarca el uso previsto del producto sanitario.

Productos combinados

A diferencia de lo que sucede en Estados Unidos, en la UE no existe una definición legal para la presentación conjunta de un medicamento y un producto sanitario (ya se presenten como una combinación integral o por separado para su uso conjunto). Si un producto sanitario es necesario para administrar un medicamento y el medicamento se comercializa de manera que forme un único producto integral con un uso previsto exclusivo en la combinación concreta y no es reutilizable, ese único producto integral se considera un producto sanitario y está sujeto a la directiva 2001/83/CE o Reglamento (CE) n.º 726/2004, según proceda. En este caso, se aplicarán los requisitos generales de seguridad y funcionamiento establecidos en el anexo I del MDR en lo relativo a la seguridad y el funcionamiento de la parte correspondiente al producto sanitario.

Conclusión

La VPC de los productos sanitarios aporta una valiosa información para la seguridad del paciente y la mejora de los productos. La VPC también proporciona información importante para cumplir con las obligaciones de vigilancia. Existen muchas semejanzas en las estrategias de VPC y control entre los medicamentos y los productos sanitarios. Al ser objeto de una investigación menos minuciosa antes de la comercialización, es fundamental la información poscomercialización de los productos sanitarios. Aunque la VPC y las obligaciones de control en EE. UU. y la UE difieren en los detalles, existen muchas similitudes en la estrategia general, incluida la forma de evaluar e integrar la información sobre calidad poscomercialización. Asimismo, los conceptos fundamentales de notificación de acontecimientos adversos a las autoridades reguladoras y competentes son semejantes en todo el mundo. Además de cumplir con los requisitos normativos, un sistema de control y VPC que funcione correctamente resulta de ayuda al fabricante durante todo el ciclo vital del producto sanitario.

Declaración de divulgación

Este capítulo refleja la opinión de los autores y no debe interpretarse como una representación de las opiniones o políticas de la FDA.

Bibliografía

1. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2002-title21-vol1/content-detail.html>. 2002.
2. EU Regulation 2017/745 the Medical Device Regulation (“EU MDR”). 2018.
3. EU Regulation 2017/746 the In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation (“IVDR”). 2018.
4. Regulation (EU) 2017/745 the Medical Device Regulation; Annex III, “Technical Documentation on PostMarket Surveillance”. 2018.
5. EU-MEDDEV 2.12 rev 8; Sect. 5. 2013.
6. EU-MEDDEV 2.7/1 revision 4. 2016.
7. Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency-Article 228-20 (Adverse Reaction Reports). 2014.
8. Quality System Regulation (21 CFR 820) and the Medical Device Reporting Regulation (21 CFR 803). 2017.
9. *Health Canada Medical Device Regulations; (Sections 59 through 61.1(2)) Concerning Mandatory Problem Reporting, and Guidance Document for Mandatory Reporting for Medical Devices.* ; October 2011.
10. *Australian Regulatory Guidelines for Medical Devices; Version 1.1.* ; May 2011.
11. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority; Medical Devices: Quality Issues and Adverse Event Reporting.
<http://www.medsafe.govt.nz/regulatory/DevicesNew/9Adverse> 2018.

Lecturas complementarias

EMA Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, EMA Module IX – Signal Management.. ; 2012.

FDA Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacovigilant Assessment.. ; March 2005.

CIOMS Working Group VIII. Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance.. Geneva: CIOMS; 2010.

2014 EMA Guideline on Good Pharmacovigilance Practices, EMA Module VI – Reporting AEs.. ; 2014.

CAPÍTULO 12

Aplicación de los factores humanos y la educación sanitaria a la farmacovigilancia

James Duhig, PhD

Introducción

La OMS define la educación sanitaria como «las habilidades cognitivas y sociales que determinan la motivación y capacidad de los individuos para acceder, comprender y utilizar la información de una manera orientada a promover y mantener un buen estado de salud»¹. Las limitaciones de las funciones cognitiva y física forman parte del ser humano, sobre todo al envejecer; además, el malestar psíquico, el estrés provocado por la enfermedad y la complejidad de muchos sistemas sanitarios forman parte de la experiencia del paciente al acudir al médico y tomar un medicamento²⁻⁴. Estos factores contribuyen a la aparición de unos problemas sistemáticos en el uso de los medicamentos, como el uso excesivo, el uso insuficiente y las dificultades que plantean la documentación, el seguimiento y la educación^{5,6}. El resultado es una asistencia subóptima, y para evitarlo es necesario contar con unos sistemas de farmacovigilancia sólidos a nivel mundial que investiguen los efectos de los medicamentos e identifiquen los acontecimientos adversos. Debemos anticiparnos a la aparición de los acontecimientos adversos y los errores de medicación, caracterizar su incidencia y prevalencia y después trabajar para eliminar o reducir estos problemas, ya que repercuten en la seguridad del paciente. Además, tenemos la oportunidad de aplicar los conocimientos obtenidos a partir de las investigaciones de farmacovigilancia para desarrollar productos y sistemas que mejoren los resultados en salud intencionadamente. La ingeniería de factores humanos y la educación sanitaria son unas disciplinas científicas cognitivas y conductuales que se aplican en el contexto de la farmacovigilancia y la seguridad del paciente para reducir los daños y mejorar los resultados.

Factores humanos

La ingeniería de factores humanos combina diversos aspectos de la antropología, la sociología y la psicología, centrándose en la ingeniería de sistemas, para investigar las relaciones entre las personas, los entornos, los productos, los procesos y los comportamientos. La ingeniería de factores humanos es una metodología diseñada ([cuadro 12.1](#)) para que los productos y los procesos faciliten a las personas la realización de lo correcto y les dificulten la realización de lo incorrecto. Tradicionalmente, los factores humanos se han asociado estrechamente a la ingeniería industrial, pero cada vez se aplica más al ámbito sanitario⁷. Los factores humanos aplican los conocimientos acerca de las capacidades humanas (física, sensorial, emocional e intelectual) y sus limitaciones al diseño y desarrollo de utensilios, aparatos, sistemas, entornos y organizaciones⁸. También se conoce como ingeniería de usabilidad, ergonomía, ingeniería cognitiva y diseño centrado en el usuario. En el contexto de la farmacovigilancia y la asistencia sanitaria, los usuarios podrían ser los pacientes, los médicos prescriptores, los farmacéuticos, los cuidadores o cualquier persona responsable de los comportamientos que contribuyen al conocimiento y a los resultados en salud.

Cuadro 12.1 Factores humanos en el ámbito sanitario

- Facilitar que las personas hagan lo correcto.
- Dificultar que las personas hagan lo incorrecto.

Los factores humanos investigan ([cuadro 12.2](#)) las características de las personas, los productos, el entorno y otros factores que interactúan e influyen entre sí durante el uso en la vida real. En este sentido, los factores humanos y la farmacovigilancia se aplican para comprender mejor la experiencia de las personas con los fármacos y los productos sanitarios. Al igual que la farmacovigilancia, la ingeniería de factores humanos genera evidencia para fundamentar el análisis de la seguridad del paciente en situaciones en las que otro tipo de investigaciones científicas no resulta posible o práctico. Esta evidencia puede utilizarse junto con las bases de datos de farmacovigilancia, epidemiología, seguridad clínica y eficacia, entre otras, para fundamentar las decisiones tomadas acerca de los pacientes, los cuidadores, los profesionales sanitarios, los fabricantes y los organismos reguladores, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense⁹.

Cuadro 12.2 Principales interacciones de los factores

humanos

- Usuarios previstos.
- Producto.
- Usos.
- Entorno de uso.

Pongamos por ejemplo un medicamento nuevo que lleva comercializado menos de un año en Estados Unidos. El medicamento cubre una importante necesidad no satisfecha en determinados pacientes, por lo que fue autorizado mediante un procedimiento acelerado de la FDA. Las iniciativas de farmacovigilancia poscomercialización, descritas en otra parte de esta obra (v. [cap. 2](#)), son fundamentales para la seguridad del paciente en estas circunstancias, y tras varios meses de uso del fármaco se detecta una señal de seguridad importante. El fabricante trabaja en colaboración con la FDA y otros organismos para comprender la repercusión que tiene esta nueva información sobre el perfil beneficio-riesgo del producto. Si los beneficios globales siguen siendo superiores a los riesgos del fármaco, todos los interesados deben determinar cómo mitigar este riesgo. Esta es una situación en la que los factores humanos, así como la educación sanitaria, se pueden aplicar para identificar la mejor forma de reducir o, en algunos casos, eliminar este riesgo. Los factores humanos pueden aplicarse para:

- Identificar la causa fundamental del problema desde la perspectiva del paciente o del profesional sanitario.
- Determinar si es probable que el problema persista.
- Informar acerca de la evaluación de los controles del riesgo.
- Elaborar rápidamente un prototipo y pruebas de usabilidad específicas para mitigar el riesgo y lograr un control eficaz.

En este ejemplo, los factores humanos podrían servir de apoyo a la farmacovigilancia y la seguridad poscomercialización al evaluar si este problema de seguridad aporta información nueva para los prescriptores o información que podría no haberse difundido suficientemente con anterioridad. El componente más importante de la ingeniería de factores humanos es que proporciona el punto de vista del usuario previsto. Si los prescriptores conocían este problema de seguridad, pero por algún motivo médicamente válido no modificaron sus acciones de forma deliberada, es probable que una estrategia de mitigación del riesgo para informarles acerca de este problema de seguridad tenga un escaso efecto en la práctica real.

Existen numerosas actividades distintas de la ingeniería de factores humanos que se aplican de forma individual y colectiva como parte de un diseño centrado en el usuario a lo largo del ciclo vital del producto (existen múltiples recursos disponibles que ofrecen descripciones detalladas de estas

actividades^{7,8}). Se pueden utilizar diversos métodos de factores humanos para determinar los principales elementos, acciones y relaciones de interés para la farmacovigilancia y la seguridad del paciente. La investigación contextualizada, la etnografía, los perfiles de usuarios, el análisis de tareas, el análisis de riesgos relacionados con el usuario y la evaluación de la gravedad médica son métodos científicamente válidos para responder al *quién, qué, cuándo, dónde y por qué*, ya que todas estas disciplinas se aplican al desarrollo de productos y procesos seguros y eficaces. Estos pasos se dan en el contexto de una investigación de farmacovigilancia dirigida a identificar un patrón que podría indicar un problema de seguridad para el paciente sistemático subyacente. Si se determina este tipo de riesgo sistemático, se puede recurrir a las pruebas de usabilidad de la ingeniería de factores humanos para desarrollar un control de riesgos eficaz.

Las pruebas de usabilidad ([cuadro 12.3](#)) consisten en una evaluación inicial exploratoria o formativa y en una evaluación posterior de validación o sumativa. En ambas etapas, los factores humanos se guían por la evidencia del usuario obtenida a partir de personas con las mismas características que el usuario final previsto del producto en desarrollo. La fidelidad respecto a las situaciones de la vida real y la capacidad de ejecutar pruebas de usabilidad con relativa rapidez en comparación con otros métodos que dependen de la recogida de datos de los individuos hacen que la ingeniería de factores humanos sea un complemento especialmente útil de la farmacovigilancia. Las pruebas de usabilidad de fármacos y productos sanitarios casi siempre consisten en simulaciones del uso, en las que los participantes simulan las acciones que ejecutarían en una situación de la vida real, por ejemplo, la administración de una inyección a un muñeco por parte de un enfermero. Los usuarios previstos, los usos y el entorno se observan y cuestionan para ahondar en la percepción, la cognición y la acción de la experiencia del usuario. Los conocimientos obtenidos se integran en primer lugar en el diseño del producto futuro durante la primera etapa de las pruebas de usabilidad, conocida como evaluación formativa o exploratoria. Las pruebas de usabilidad formativas consisten en la creación rápida de un prototipo y en comprobar el producto en un proceso de repeticiones del diseño. Cuando el funcionamiento y las impresiones subjetivas de los participantes indican que el diseño se ha optimizado, se procede con las pruebas sumativas o de validación para confirmar el funcionamiento más probable del producto en la vida real. Las condiciones de las pruebas de usabilidad sumativas de factores humanos pretenden imitar el uso en la práctica real en cuanto a las características de los usuarios, los usos, el producto o el entorno que puedan alterar los resultados. Una vez completadas, las pruebas de usabilidad proporcionan a los investigadores datos para fundamentar la toma de decisiones respecto a la probable usabilidad y funcionamiento del producto.

Cuadro 12.3 Pruebas de usabilidad

- La evaluación formativa o exploratoria estudia múltiples repeticiones y elabora rápidamente un prototipo para determinar el diseño óptimo para el uso previsto.
- La evaluación sumativa o de validación confirma el funcionamiento más probable del producto en la práctica real.

Educación sanitaria

Las labores de farmacovigilancia a menudo identifican amenazas sistemáticas para la seguridad del paciente cuyas causas consisten en problemas de comunicación. El éxito radica en una comunicación sanitaria clara entre los profesionales sanitarios, los pacientes y los sistemas sanitarios que utilizan. Las personas consiguen unos mejores resultados en salud cuando comprenden las instrucciones recibidas al alta, cuando entienden cómo tomar los medicamentos correctamente y cuando saben a quién deben llamar en caso de dudas¹⁰. No obstante, un programa generalizado de la comunicación sanitaria que se manifiesta como una amenaza para la seguridad del paciente es la falta de educación sanitaria. Según un informe de la Organización Mundial de la Salud publicado en 2013 ([cuadro 12.4](#)), «la educación sanitaria es un factor predictivo del estado de salud de un individuo más potente que sus ingresos, situación laboral, nivel educativo y grupo racial o étnico»¹¹.

Cuadro 12.4 La educación sanitaria predice el estado de salud de un individuo mejor que:

- Ingresos.
- Situación laboral.
- Nivel educativo.
- Grupo racial o étnico.

La educación sanitaria es una intersección de los factores de la comunicación que repercuten en la salud. Tres de los principales factores contribuyentes son los siguientes:

- Sistema sanitario: factores relacionados con la complejidad del sistema sanitario y las demandas que se exigen a una persona, como las políticas y los procedimientos, el entorno y el espacio físico, la información en constante cambio y la orientación en el sistema.
- Individuo: factores relacionados con una persona, como la lectura, la escritura, la comunicación, la confianza, las emociones y actitudes y los conocimientos en materia de salud.
- Profesionales sanitarios: factores relacionados con un profesional sanitario, como su forma de transmitir la información por escrito y verbalmente.

La carencia o limitación de educación sanitaria es un obstáculo importante de las iniciativas de seguridad del paciente, especialmente de la

comunicación de los riesgos y beneficios¹²⁻¹⁴. La educación sanitaria (cuadro 12.5) es algo más que absorber información; también conlleva interacción, participación, resolución de problemas, competencias culturales, comunicación, creencias, activación, toma de decisiones y concienciación de los sistemas sanitarios^{4,15,16}.

Cuadro 12.5 Educación sanitaria

- Interacción.
- Competencia cultural.
- Toma de decisiones.
- Capacidad de cálculo.
- Creencias/actitudes/valores.

Más de 93 millones de estadounidenses tienen problemas para identificar, comprender y utilizar la información escrita sobre un tratamiento¹⁷. Las personas con menor nivel de educación sanitaria constituyen el 34-55% de la población adulta de Estados Unidos y solo son capaces de realizar las tareas más sencillas con una información fácilmente identificable. Esta estimación, así como otras estimaciones comparables de la educación sanitaria a nivel mundial, pone en entredicho la utilidad de los prospectos de los medicamentos, ya que suelen utilizar lenguaje especializado y, además, priorizan las habilidades de cálculo.

La capacidad de cálculo (cuadro 12.6) se refiere a la facilidad para comprender las operaciones numéricas básicas y es especialmente importante en el contexto de la farmacovigilancia, ya que los riesgos y beneficios pueden expresarse numéricamente en forma de porcentajes o cocientes¹⁸⁻²⁰. Una capacidad de cálculo escasa limita la posibilidad de tomar decisiones sobre la salud con conocimiento de causa, ya que, por ejemplo, reduce la capacidad para sopesar los beneficios a largo y a corto plazo^{18,21}. Se han realizado muchos estudios para analizar la comprensión de los materiales sanitarios, descubriéndose que las personas con menor educación sanitaria fueron significativamente menos capaces de orientarse, recuperar información y realizar deducciones para un uso seguro y correcto de un medicamento^{15,16,22,23}. La información escrita que se facilita al paciente utiliza una terminología médica especializada con la que muchas personas no están familiarizadas, y a menudo está redactada con un nivel de complejidad que supera la capacidad de comprensión de los destinatarios. Los ancianos son especialmente vulnerables a los errores de medicación por problemas de educación sanitaria. La repercusión de todo esto para los resultados en salud es que las personas identificadas mediante la farmacovigilancia como las más necesitadas de recursos adicionales que les ayude en el proceso de toma de decisiones son las personas menos capaces de utilizar la información que

habitualmente se facilita.

Cuadro 12.6 Capacidad de cálculo

- Capacidad para comprender operaciones numéricas básicas.
- Especialmente importante en farmacovigilancia, ya que los riesgos y beneficios pueden expresarse como porcentajes o cocientes.

Para poder llegar a una solución, es necesario volver a conceptualizar el problema. Más de una década después de su obra revolucionaria para la educación sanitaria, la mesa redonda sobre educación sanitaria de la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM) revisó la definición de educación sanitaria para reflejar mejor la interacción entre los factores que influyen en las conductas y los resultados en salud:

Aunque al principio nos centramos en las habilidades (y las carencias) del individuo y en productos específicos (folletos y documentos, por ejemplo), nos hemos dado cuenta de que la educación sanitaria es multidimensional, ya que consiste tanto en las demandas y complejidades del sistema como en las habilidades y competencias de los individuos.

Las demandas y complejidades del sistema a las que hace referencia esta conceptualización probablemente se relacionan con las causas fundamentales de los problemas de seguridad del paciente identificados en las investigaciones de farmacovigilancia. Al determinar cómo reducir o eliminar estos elementos, además de utilizar una estrategia de factores humanos, el uso de un lenguaje sencillo a través de la educación sanitaria es sumamente útil. El lenguaje sencillo ([cuadro 12.7](#)) consiste en una forma de comunicación que los destinatarios puedan entender a la primera^{24,25}. Esta consideración aparentemente simple constituye una oportunidad de añadir valor a la colectividad sanitaria mediante la transmisión de la información sobre beneficios y riesgos.

Cuadro 12.7 Lenguaje sencillo

- Comunicación de un mensaje de manera que el destinatario lo comprenda la primera vez que lo lee o escucha.

Conclusión

La ingeniería de factores humanos y la educación sanitaria son disciplinas esenciales que deben aplicarse junto con la farmacovigilancia para mejorar los resultados en salud y reducir el impacto de los acontecimientos adversos relacionados, como los errores de medicación. Existe una gran oportunidad de mejorar la sinergia entre estas disciplinas mediante la aplicación de la información obtenida tras la comercialización en las primeras etapas del ciclo vital del producto. Este tipo de farmacovigilancia se ha hecho necesario a causa de los cambios introducidos por las autoridades sanitarias de todo el mundo para dar prioridad a la autorización acelerada de productos innovadores, así como por la exigencia creciente de evidencias de la vida real para determinar la relación beneficio-riesgo de un producto. Estos cambios normativos a nivel mundial han aumentado las oportunidades de aplicar la información sobre seguridad poscomercialización al diseño y desarrollo y así cerrar el círculo de la experiencia del paciente.

Bibliografía

1. Sorensen K, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012;12(1):80.
2. Montagne M. The metaphorical nature of drugs and drug taking. *Social Sci Med*. 1988;26(4):417–424.
3. Wolf MS, et al. In search of low health literacy: threshold vs. gradient effect of literacy on health status and mortality. *Social Sci Med*. 2010;70(9):1335–1341.
4. Wolf MS, et al. To err is human: patient misinterpretations of prescription drug label instructions. *Patient Educ Couns*. 2007;67(3):293–300.
5. Shrank WH, et al. The quality of pharmacologic care for adults in the United States. *Med Care*. 2006;44(10):936–945.
6. Schroeder SR, et al. Cognitive tests predict real-world errors: the relationship between drug name confusion rates in laboratory-based memory and perception tests and corresponding error rates in large pharmacy chains. *BMJ Qual Saf*. 2017;26(5):395–407.
7. Carayon P, Wood KE. Patient safety: the role of human factors and systems engineering. *Stud Health Technol Inform*. 2010;153:23–46.
8. Carayon P, ed. *Handbook of Human Factors and Ergonomics in Health Care and Patient Safety*. 2nd ed. CRC Press; 2017: 876.
9. Lievano F, et al. The future of safety science is happening now: the modernization of the benefit-risk paradigm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):869–874: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.4241>. Epub 2017 Jun 8.
10. *Organizational Change to Improve Health Literacy: Workshop Summary*. ; 2013. Washington, DC.
11. World Health Organization, ed. *Health Literacy: The Solid Facts*.; 2013:76.
12. Nielsen-Bohlman L, Institute of Medicine (U.S.). Committee on Health Literacy. *Health Literacy: A Prescription to End Confusion*. Vol. xix. Washington, DC: National Academies Press; 2004:345.
13. Zhang Y, Baicker K, Newhouse JP. Geographic variation in the quality of prescribing. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1985–1988:

- <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1010220>. Epub 2010 Nov 3.
14. World Health Organization; 2011. [Cited 2011 1/9/2011].
Disponible en:
<http://www.who.int/healthpromotion/conferences/7gchp/track>
 15. Wolf MS, et al. Literacy and learning in health care. *Pediatrics*. 2009;124(suppl 3):S275–S281.
 16. Wolf MS, Gazmararian JA, Baker DW. Health literacy and health risk behaviors among older adults. *Am J Prev Med*. 2007;32(1):19–24.
 17. Kutner MA, National Center for Education Statistics. *The Health Literacy of America's Adults Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy*. Vol. xiv. Washington, DC: U.S. Dept. of Education, National Center for Education Statistics; 2006:60.
 18. Peters E, et al. Numeracy skill and the communication, comprehension, and use of risk-benefit information. *Health Aff*. 2007;26(3):741–748.
 19. Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *Br Med J*. 2003;327(7417):741–744.
 20. Yin HS, et al. Effect of medication label units of measure on parent choice of dosing tool: a randomized experiment. *Acad Pediatr*. 2016;16(8):734–741.
 21. Tormey LK et al. *The Impact of Medication Self-Efficacy and Health Literacy on Patient-Reported Outcomes in Inflammatory Bowel Disease*. Digestive Disease Week (DDW); 2016:S399.
 22. Fiss T, et al. Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(2):173–181.
 23. O'Connor R, et al. Health literacy, cognitive function, proper use, and adherence to inhaled asthma controller medications among older adults with asthma. *Chest*. 2015;147(5):1307–1315.
 24. Parker RM, Wolf MS. Health literate equates to patient-centered. *J Health Commun*. 2015;20(12):1367–1368.
 25. Parker RM, Wolf MS, Kirsch I. Preparing for an epidemic of limited health literacy: weathering the perfect storm. *J Gen Intern Med*. 2008;23(8):1273–1276.

SECCIÓN IV

La Siguiete Frontera

Capítulo 13: Gestión de la relación beneficio-riesgo

Capítulo 14: Informática en farmacovigilancia: situación actual y proyectos futuros

Capítulo 15: El futuro de la ciencia de la seguridad

CAPÍTULO 13

Gestión de la relación beneficio-riesgo

Cheryl Renz, MS, MD

Mondira Bhattacharya, MD

Introducción

Los medicamentos se desarrollan para proporcionar unos beneficios terapéuticos (efectos favorables) a los pacientes, como curar una enfermedad, ralentizar su evolución o aliviar sus síntomas. Estos productos también pueden presentar riesgos (efectos desfavorables o perjudiciales) a través de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) (cap. 4). Existe una amplia variedad de RAM, desde los frecuentes y poco importantes, como las náuseas o la cefalea, hasta los raros pero graves, como la anafilaxia, la insuficiencia hepática o el cáncer. La valoración de los beneficios y riesgos asociados a un medicamento recibe el nombre de evaluación de la relación beneficio-riesgo. La indicación prevista del fármaco y la población destinataria son aspectos fundamentales de esta evaluación.

Los organismos reguladores y los promotores farmacéuticos (industria) son los responsables de garantizar que la relación beneficio-riesgo de un producto sea favorable para la población de pacientes prevista. La realización de una evaluación beneficio-riesgo es una tarea compleja (cuadro 13.1); conlleva la valoración e integración de una gran cantidad de datos de distinto tipo, origen y grado de relevancia e incertidumbre, que van cambiando a lo largo del ciclo vital del producto. La evaluación puede complicarse más aún por la variabilidad individual de los pacientes y por la relación dosis-respuesta. La misma información acerca de los beneficios y riesgos de un producto puede ser interpretada de distintas maneras por el responsable de desarrollar el producto, el organismo regulador, los profesionales sanitarios y los pacientes. En las últimas décadas, los organismos reguladores y los responsables de desarrollar medicamentos han adoptado medidas para sistematizar la toma de decisiones basada en la relación beneficio-riesgo mediante el uso de estrategias de análisis de decisiones estructuradas.

Cuadro 13.1 La complejidad de la evaluación de la relación beneficio-riesgo

- Caracterización de la enfermedad.
- Integración de datos.
- Variabilidad de los pacientes.
- Efectos dosis-respuesta.
- Incertidumbre.

Antecedentes históricos

La evaluación de la relación beneficio-riesgo tiene su origen en varios acontecimientos importantes de la historia farmacéutica (fig. 13.1). En 1928, el bacteriólogo Alexander Fleming descubrió de manera fortuita que una sustancia producida por el hongo *Penicillium notatum* poseía propiedades bactericidas, después de que el hongo contaminase una placa de Petri con *Staphylococcus aureus*. Fleming observó que el «zumo de hongo» era capaz de destruir una amplia gama de bacterias dañinas, entre ellas estreptococos, el meningococo y el bacilo de la difteria. En el discurso de agradecimiento que pronunció al recibir el Premio Nobel de Fisiología o Medicina (1945), Fleming presagió la necesidad de hallar un equilibrio entre los beneficios y los riesgos al advertir de que el abuso de la penicilina podría dar lugar a la aparición de bacterias resistentes¹.

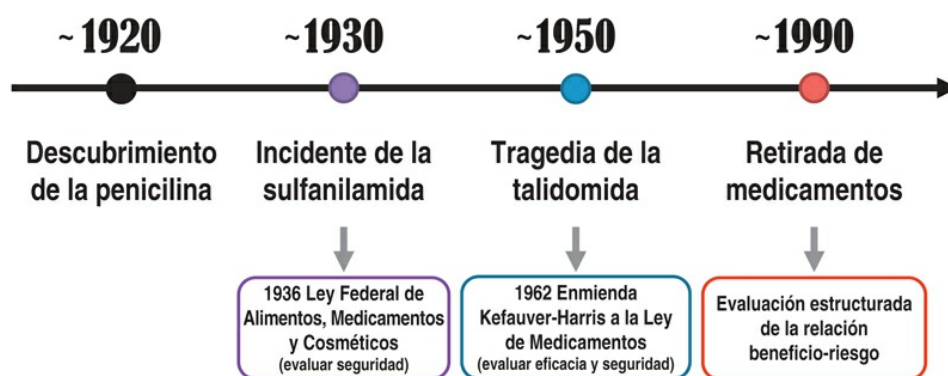


FIG. 13.1 Cronología de la relación beneficio-riesgo.

En 1938 se reformuló otro antibiótico, la sulfanilamida, de comprimido a líquido para eliminar el sabor amargo. Solo se analizó el sabor y el olor del elixir, y su consumo dio lugar a 107 muertes, ya que contenía un disolvente tóxico (dietilenglicol). Esta desgracia originó la aprobación de la primera legislación (Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938) para exigir a los fabricantes farmacéuticos la comprobación de la seguridad de sus productos².

El suceso con una mayor repercusión directa en la estrategia actual de evaluación de la relación beneficio-riesgo fue la tragedia de la talidomida en la década de 1950³⁻⁵. La talidomida fue un medicamento comercializado originalmente en Europa para tratar el insomnio, pero más tarde se utilizó para la indicación no autorizada del alivio de las náuseas del embarazo. Sus efectos tóxicos se manifestaban en el feto, dando lugar a malformaciones congénitas caracterizadas por deformidades de las extremidades por el acortamiento o ausencia de los huesos largos. En Estados Unidos no se llegó a autorizar la talidomida porque la Dra. Frances Kelsey, una supervisora de la

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), consideró que la información aportada sobre la seguridad y la eficacia no era suficiente para evaluar los beneficios y riesgos del producto. Este trágico acontecimiento hizo que se reforzase el proceso de revisión reguladora de los nuevos medicamentos. El Congreso de los Estados Unidos aprobó en 1962 la enmienda Kefauver-Harris, por la cual se exigía la aportación de evidencia sobre la seguridad y eficacia de un medicamento antes de que pudiese autorizarse y comercializarse⁶. Los organismos reguladores de otros países adoptaron medidas similares.

Las agencias reguladoras de todo el mundo han sido y siguen siendo las responsables de revisar los medicamentos nuevos por el bien de la salud pública. En la década de 1990, una serie de acontecimientos ampliamente difundidos relacionados con la retirada de varios medicamentos muy conocidos generó un escepticismo considerable acerca del proceso de autorización regulada. Por ejemplo, la retirada del rofecoxib por la aparición de acontecimientos cardiovasculares y muertes por causas cardiovasculares⁷⁻⁹, de la cerivastatina por la aparición de casos mortales de rabdomiólisis¹⁰, de la terfenadina por la prolongación del QT y la aparición de arritmias mortales¹¹ y de la troglitazona por la aparición de insuficiencia hepática¹², atrajo la atención hacia los defectos de las decisiones basadas en la relación beneficio-riesgo tomadas por los reguladores.

Evaluación estructurada de la relación beneficio-riesgo

La retirada de productos en la década de 1990 dio lugar a que la población se cuestionara y analizara los fundamentos de la toma de decisiones normativas basadas en la relación beneficio-riesgo. Los organismos reguladores también reconocieron la necesidad de mejorar la congruencia, transparencia y comunicación de las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo, incluida la forma en que se consideró y sopesó la evidencia^{13,14}. A consecuencia de ello, los organismos reguladores han puesto en marcha estrategias estructuradas para evaluar, contextualizar y comunicar sus decisiones sobre la relación beneficio-riesgo ([cuadro 13.2](#))¹⁵⁻¹⁷. Además, los organismos reguladores esperan que los responsables del desarrollo de los medicamentos presenten los perfiles beneficio-riesgo de sus productos de una manera semejante, por ejemplo, en la solicitud de autorización de comercialización (p. ej., en la sección 2.5.6 de la visión general de la parte clínica, correspondiente a las «conclusiones de la relación beneficio-riesgo» del Documento Técnico Común¹⁸⁻²⁰).

Cuadro 13.2 Ventajas de una evaluación estructurada de la relación beneficio-riesgo

Una evaluación estructurada de la relación beneficio-riesgo puede mejorar:

- La congruencia.
- La transparencia.
- La documentación.
- El conocimiento interdepartamental del producto.
- La comunicación de las decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo.

Para favorecer una estrategia estructurada, se han desarrollado varios métodos de evaluación de la relación beneficio-riesgo por parte de los organismos reguladores, los responsables del desarrollo de medicamentos y la asociación entre ambas partes, que actúan como plataformas para orientar la evaluación cualitativa y la comunicación de las evaluaciones de beneficio-riesgo ([figs. 13-2 a 13.5](#)). Por ejemplo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) promovió el proyecto metodológico para la evaluación de la relación beneficio-riesgo que incluía la publicación del esquema PrOACT-URL^{16,17}, mientras que la FDA publicó una guía sobre su esquema estructurado para la evaluación de la relación beneficio-riesgo¹⁵. Desde 2017, la FDA utiliza este esquema para revisar todas las solicitudes de autorización de nuevos medicamentos y productos biológicos.

Problema	1. Determinar la naturaleza del problema y su contexto. 2. Contextualizar el problema.
Objetivo	3. Establecer unos objetivos que reflejen las finalidades globales que se desea lograr. 4. Identificar los criterios de (a) los efectos favorables y (b) los efectos desfavorables.
Alternativas	5. Identificar las opciones que evaluar en función de los criterios.
Consecuencias	6. Describir el funcionamiento de cada alternativa respecto a cada criterio, es decir, la magnitud de todos los efectos, su grado de conveniencia o gravedad y la incidencia de todos los efectos.
Trade-Off	7. Evaluar el balance entre los efectos favorables y los desfavorables.
Uncertainty	8. Notificar la incertidumbre asociada a los efectos favorables y desfavorables. 9. Valorar en qué medida el balance entre efectos favorables y desfavorables se ve afectado por la incertidumbre.
Risk tolerance	10. Determinar la importancia relativa de la actitud frente al riesgo de este producto adoptada por el responsable de la toma de decisiones. 11. Notificar en qué medida esto repercute en el balance notificado en el paso 9.
Linked decisions	12. Establecer la congruencia de esta decisión respecto a decisiones anteriores y evaluar si el hecho de tomar esta decisión podría repercutir en decisiones futuras.

FIG. 13.2 Esquema ProACT-URL: elaborado por el grupo de trabajo para la metodología de la evaluación beneficio-riesgo de la EMA. *Linked decisions*, decisiones asociadas; *risk tolerance*, tolerancia al riesgo; *trade-off*, compensación; *uncertainty*, incertidumbre.

FDA Evaluación integrada de la relación beneficio-riesgo		
Dimensiones de la relación beneficio-riesgo		
Dimensión	Evidencia e incertidumbres	Conclusión y motivos
Análisis de la enfermedad		
Opciones de tratamiento actuales		
Beneficios		
Riesgos y gestión de riesgos		

FIG. 13.3 Esquema de la FDA para evaluar la relación beneficio-riesgo.

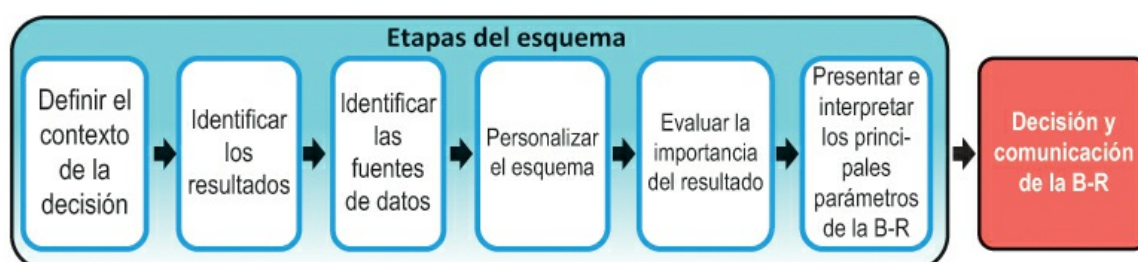


FIG. 13.4 Esquema del equipo de intervención para la evaluación de la relación beneficio-riesgo desarrollado por la asociación Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *B-R*, relación beneficio-riesgo.

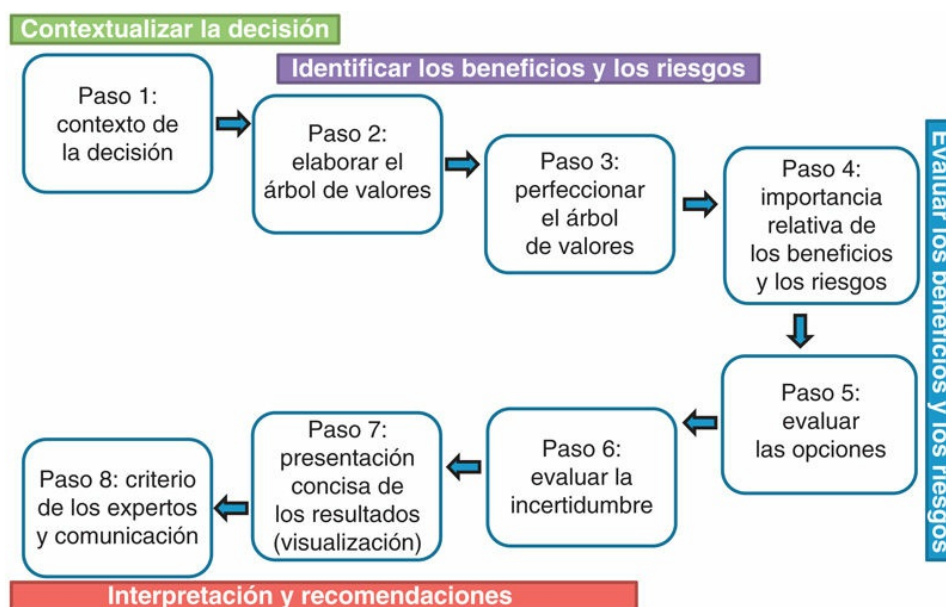


FIG. 13.5 Esquema de metodologías unificadas para evaluar la relación beneficio-riesgo elaborado por el Center for Innovation in Regulatory Science.

El criterio de los expertos es fundamental en la evaluación de la relación beneficio-riesgo. Sin embargo, el uso de un esquema constituye una plataforma para facilitar una estrategia estructurada, de manera que los responsables de tomar decisiones puedan debatir, sintetizar, resumir y tomar decisiones acerca del perfil beneficio-riesgo de un medicamento a lo largo del ciclo vital de ese producto. El esquema también sirve como plantilla para estructurar, documentar y comunicar las decisiones relativas a la relación beneficio-riesgo. Aunque existen muchas versiones de esquemas de beneficio-riesgo, todos ellos tienen aspectos en común, lo que complementa el criterio de los expertos, sin llegar a reemplazarlo. En general, un esquema para establecer la relación beneficio-riesgo incluye ([cuadro 13.3](#); [fig. 13.6](#)) los siguientes elementos:

1. Oportunidad del producto: por qué es necesario el producto. Esto proporciona un contexto clínico para sopesar los beneficios y riesgos. La oportunidad del producto se basa en:
 - a. Análisis de la enfermedad: naturaleza y gravedad de la enfermedad que el producto pretende tratar o prevenir.
 - b. Opciones actuales de tratamiento: los principales beneficios y riesgos de los tratamientos más frecuentes disponibles para la enfermedad e identificación de una necesidad médica no cubierta. Las tasas basales de los principales beneficios y riesgos de las opciones actuales de tratamiento se pueden comparar con las del producto de interés. Esta revisión también debe incluir tratamientos utilizados para indicaciones no recogidas en las fichas técnicas (si cuentan con el reconocimiento generalizado como opciones de tratamiento aceptables, ya sea por el

respaldo de guías de tratamiento o por un uso habitual debido a la limitación o ausencia de opciones de tratamiento aprobadas) y los productos dirigidos a tratar la enfermedad que se encuentre en las últimas fases de desarrollo.

2. Perfil del medicamento: lo que el medicamento es capaz de conseguir. También se puede considerar el perfil del producto como la descripción de la propuesta de valor del medicamento. Se centra en los principales beneficios y riesgos del medicamento, teniendo en cuenta su indicación. Los beneficios y riesgos pueden variar en distintas subpoblaciones o con distintas pautas posológicas.
3. La optimización del medicamento, también conocida como gestión de riesgos, describe si es posible describir y controlar los riesgos del medicamento y, de ser así, cómo hacerlo. La optimización del medicamento suele incluir:
 - a. Planes para caracterizar mejor los riesgos de un medicamento.
 - b. Intervenciones dirigidas a minimizar los principales riesgos de un medicamento, de manera que los beneficios superen a los riesgos.
4. Conclusión sobre la relación beneficio-riesgo: resumen global de la evaluación, en el que se tiene en cuenta:
 - a. El contexto terapéutico y los productos de comparación.
 - b. El análisis de los beneficios y riesgos específicos del producto, incluidas su magnitud, contrapartidas y relevancia clínica.
 - c. Las estrategias de gestión de riesgos y su repercusión prevista sobre la relación beneficio-riesgo.
 - d. El reconocimiento de las posibles limitaciones o incertidumbres relacionadas con:
 - i. Los criterios de valoración de los ensayos clínicos o los datos clínicos seleccionados (hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios tienen una potencia dirigida a demostrar la eficacia, no la seguridad).
 - ii. Factores relacionados con la fabricación.
 - iii. Aspectos relacionados con la calidad.
 - iv. Otros aspectos de la evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Cuadro 13.3 Componentes de un esquema de beneficio-riesgo

El esquema para determinar la relación beneficio-riesgo incluye:

- Oportunidad del producto.
 - Análisis de la enfermedad.
 - Opciones actuales de tratamiento.
- Perfil del medicamento.
 - Principales beneficios.
 - Principales riesgos.
- Gestión de riesgos.
- Conclusión sobre la relación beneficio-riesgo.

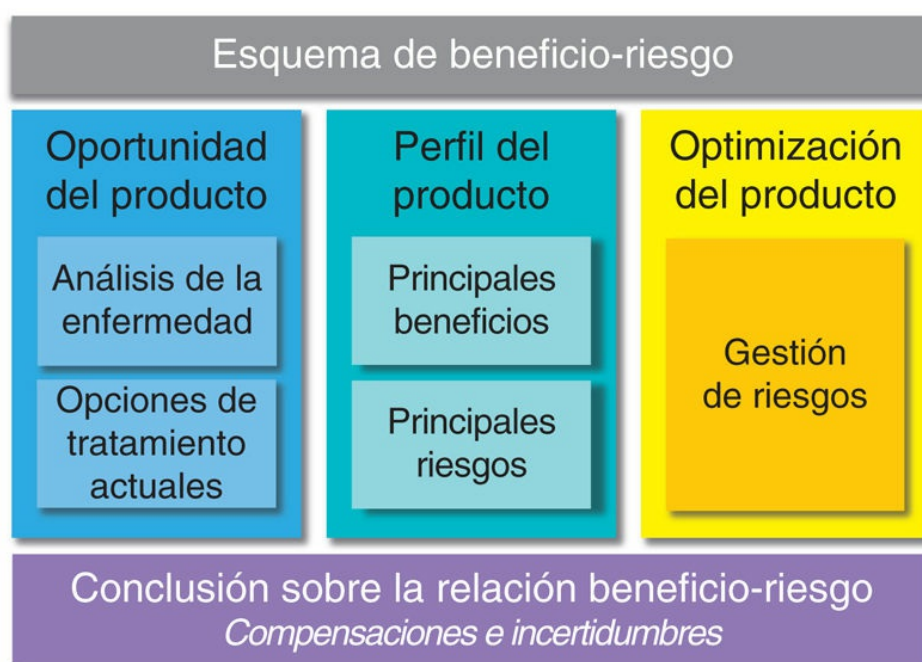


FIG. 13.6 Esquema para determinar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos.

La aplicación (cuadro 13.4) de un esquema de beneficio-riesgo facilita la toma de decisiones escalonada por parte de la industria y el intercambio de opiniones con los organismos reguladores. También pueden utilizarlo los organismos reguladores para transmitir la justificación y el fundamento de sus decisiones. El uso del sencillo esquema de beneficio-riesgo anteriormente explicado, que tiene en cuenta los principales elementos de los ejemplos de la FDA, la EMA y la industria, permite satisfacer las necesidades (y expectativas) de las agencias reguladoras de todo el mundo durante la solicitud de autorización de los productos y las revisiones poscomercialización.

Cuadro 13.4 Aplicaciones de los esquemas de beneficio-riesgo

Los organismos reguladores y la industria farmacéutica utilizan los

esquemas de beneficio-riesgo en apoyo de:

- Decisiones importantes sobre el desarrollo de medicamentos.
- Solicitud de registro de nuevos medicamentos.
- Revisiones poscomercialización.

Integración del planteamiento del ciclo vital y la relación beneficio-riesgo en una empresa biofarmacéutica

La evaluación de los beneficios y los riesgos debe ser un proceso continuo a lo largo del ciclo vital del producto. En la base de este planteamiento del ciclo vital subyace la siguiente pregunta fundamental: ¿superan los beneficios a los riesgos del producto para la indicación y el uso previstos? En este apartado se describe un método para integrar la evaluación de la relación beneficio-riesgo en (cuadro 13.5) el ciclo vital del producto y se explican varias formas en las que la evaluación puede fundamentar y respaldar diferentes aspectos del proceso de desarrollo del fármaco.

Cuadro 13.5 Ciclo vital y relación beneficio-riesgo de un medicamento

La evaluación de la relación beneficio-riesgo de un medicamento debe realizarse durante todo su ciclo vital.

El equipo de evaluación de la relación beneficio-riesgo

Dentro de una empresa biofarmacéutica (cuadro 13.6) hay muchos representantes de distintos departamentos que pueden realizar sus aportaciones a la evaluación de la relación beneficio-riesgo. Lo ideal es que exista un departamento, como un grupo específico de gestión de beneficio-riesgo o los miembros de la organización de farmacovigilancia, que se responsabilice de comprender la normativa vigente y las prácticas óptimas actuales respecto a la evaluación de la relación beneficio-riesgo y cómo se relacionan con los procesos y procedimientos de la empresa. Este representante del equipo puede facilitar la aplicación del esquema estructurado a la toma de decisiones sobre la relación beneficio-riesgo a través del uso de un esquema específico, ya sea uno preexistente (figs. 13.2-13.5) o uno desarrollado en la propia empresa.

Cuadro 13.6 Equipo de gestión de la relación beneficio-riesgo

Un grupo específicamente dedicado a la gestión de la relación beneficio-riesgo puede orientar la participación de los distintos departamentos de una empresa en un planteamiento estructurado para la toma de decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo.

Aunque, como es lógico, podría haber un grupo consultivo de gestión de beneficio-riesgo en varios departamentos diferentes de una organización de investigación y desarrollo biofarmacéutico, la ubicación de este grupo en una organización de farmacovigilancia ofrece ventajas estratégicas. Por ejemplo, la evolución del perfil de beneficio-riesgo de un producto después de su aprobación se debe principalmente a la identificación de nuevos riesgos o al perfeccionamiento de la caracterización (gravedad o frecuencia) de riesgos ya conocidos; la labor de recopilar y analizar la información sobre riesgos emergentes es el principal cometido de la organización de farmacovigilancia. La ubicación del grupo de gestión de beneficios- riesgos dentro de la organización de farmacovigilancia permite a sus miembros tener acceso directo a la información sobre riesgos emergentes para después emitir un dictamen acerca de su repercusión sobre el perfil de beneficio-riesgo previo.

La empresa debe definir qué representantes de departamentos participan en el equipo de toma de decisiones sobre la relación beneficio-riesgo. Lo habitual es que este equipo incluya representantes de los sectores de seguridad/farmacovigilancia, desarrollo clínico, regulación, asuntos médicos, epidemiología, estadística, economía e investigación de resultados en salud, comercial y legal ([tabla 13.1](#)). El equipo también puede incluir a un gestor de proyectos que modere las reuniones y se encargue de la documentación relativa a las conversaciones y las decisiones tomadas.

Tabla 13.1

Ejemplo de los miembros del equipo de gestión de la relación beneficio-riesgo de una empresa biofarmacéutica

Miembros del equipo de gestión de la relación beneficio-riesgo	
Moderadores	• Gestión de beneficio-riesgo o farmacovigilancia • Gestión de proyectos
Representantes de distintos departamentos	• Farmacovigilancia • Desarrollo clínico • Regulación • Asuntos médicos • Epidemiología • Estadística • Economía e investigación de resultados en salud • Comercial^a • Legal

^a El representante del departamento comercial puede aportar información obtenida a partir de estudios de mercado y la evaluación de la perspectiva del paciente para fundamentar la toma de decisiones por parte del equipo.

El equipo utilizará diversas fuentes de información como ayuda a su evaluación. En la [tabla 13.2](#) se exponen algunos ejemplos de distintos tipos de fuentes de información.

Tabla 13.2

Fuentes de información para fundamentar la toma de decisiones sobre la relación beneficio-

Fuentes de información para fundamentar el planteamiento del ciclo vital para determinar la relación beneficio-riesgo	
• Informes de toxicología • Manual del investigador • Informes de estudios clínicos • Plan/planes de desarrollo clínico activo • Plan de seguridad del producto/PGR durante el desarrollo • Plan de análisis estadístico • Documentos normativos • Plan de gestión de riesgos • DSUR/IPS/PBRER • Expedientes	• Perfil de oportunidad para la enfermedad • Guías de tratamiento de la enfermedad • Perfil buscado del producto o datos de seguros médicos • Ficha técnica básica de la empresa • Instrumentos y dominios de RPP/CdV • Experiencia del paciente • Solicitud de registro/solicitud de autorización de comercialización/solicitud de licencia de producto biológico • Datos de la vida real (DVR)

CdV, calidad de vida; DSUR, informe de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico; DVR, datos de la vida real; IPS, informe periódico de seguridad; PBRER, informe periódico de evaluación de la relación beneficio-riesgo; PGR, plan de gestión de riesgos; RPP, resultados percibidos por el paciente.

El planteamiento del ciclo vital

El planteamiento estructurado puede llevarse a cabo en determinados momentos del ciclo vital del medicamento, como al principio del desarrollo, al final del desarrollo y una vez comercializado el producto (fig. 13.7; cuadro 13.7).



FIG. 13.7 Planteamiento del ciclo vital para determinar la relación beneficio-riesgo.

Cuadro 13.7 Uso de un planteamiento de la relación beneficio-riesgo

El planteamiento del ciclo vital para evaluar la relación beneficio-riesgo puede facilitarse mediante el uso de un esquema estructurado de beneficio-riesgo.

Planteamiento al principio del desarrollo

Al principio del desarrollo, habitualmente después de la fase 1 o durante la fase 2, se puede utilizar el planteamiento estructurado para elaborar el plan de beneficio-riesgo. Este plan se centra en las secciones correspondientes a la oportunidad y el perfil del producto del esquema para establecer la relación beneficio-riesgo. La finalidad principal de este plan es fundamentar la preparación de los estudios para el registro. El momento exacto para realizar esta actividad depende del tipo de programa de registro en cuestión (es decir, un programa de diseño tradicional, acelerado o adaptativo). El plan también servirá como punto de partida para preparar la evaluación de la relación beneficio-riesgo, que se realizará en un momento posterior del ciclo vital de desarrollo.

En el plan de beneficio-riesgo, la sección de la oportunidad del producto proporciona a los responsables de la toma de decisiones información acerca del análisis de la enfermedad para mejorar los conocimientos del equipo sobre su gravedad y consecuencias, así como las opciones actuales de tratamiento, para informar al equipo acerca de los principales beneficios y riesgos de los tratamientos disponibles y de las necesidades médicas no cubiertas. El equipo puede utilizar la información relativa a la oportunidad del producto para establecer el contexto clínico para planificar el perfil del producto. Una de las primeras actividades importantes que debe realizar el equipo es analizar el perfil del medicamento, es decir, sus principales beneficios y riesgos. Dado que al inicio del desarrollo los datos disponibles son limitados, el equipo puede incluir sus aspiraciones respecto a los beneficios y los posibles riesgos. El equipo puede recabar información sobre los posibles riesgos mediante un análisis de prioridad del riesgo, que consiste en evaluar los riesgos de medicamentos que tienen un mecanismo de acción similar al de su medicamento o los riesgos asociados a los productos indicados para tratar la misma enfermedad que su producto. El perfil del producto puede representarse y registrarse en un árbol de valores para la relación beneficio-riesgo (figs. 13.11 y 13.12).

El plan de beneficio-riesgo preparado (cuadro 13.8) al principio del desarrollo puede aportar información y perspectivas para otras actividades de planificación (fig. 13.8). El equipo puede utilizar esta información para fundamentar las principales decisiones acerca de la cartera de productos en desarrollo y la planificación del programa de registro, por ejemplo, para orientar la selección de la población de estudio, el producto de comparación, las dosis y los criterios de valoración (incluida la selección de resultados percibidos por el paciente [RPP]). El plan beneficio-riesgo también puede usarse como respaldo de la planificación, preparación o actualización de los documentos estratégicos clave, como el informe anual de actualización en materia de seguridad (DSUR) del plan de gestión de riesgos (PGR) del producto en desarrollo, el manual del investigador y el documento de información sobre el producto de interés.

Cuadro 13.8 Usos de un plan de beneficio-riesgo al principio del desarrollo

La preparación de un plan de beneficio-riesgo en las primeras fases del desarrollo permite fundamentar:

- Las decisiones importantes tomadas en las fases iniciales.
- El diseño de los estudios para el registro del medicamento.
- La preparación del PGR de desarrollo, el informe de actualización en materia de seguridad, el manual del investigador y el borrador de la ficha técnica.



FIG. 13.8 IPS, informe periódico de seguridad; PGR, plan de gestión de riesgos; RPP, resultados percibidos por el paciente.

Planteamiento al final del desarrollo

Al final del desarrollo, por lo general después de la fase 2b o en la fase 3, se utiliza el planeamiento estructurado para realizar la evaluación de la relación beneficio- riesgo completa (cuadro 13.9). Se centra en las secciones correspondientes al perfil y la optimización del medicamento para establecer la relación beneficio-riesgo, aunque también se puede actualizar la sección de oportunidad del medicamento en caso necesario (p. ej., si se ha comercializado un nuevo medicamento desde que se completó la evaluación de la oportunidad del producto). El momento exacto para realizar la evaluación depende del tipo de programa de registro, pero debe realizarse a tiempo para preparar la solicitud de autorización de comercialización.

Cuadro 13.9 Aspectos principales de la evaluación de la relación beneficio-riesgo al final del desarrollo

La preparación de una evaluación de la relación beneficio-riesgo al final del desarrollo permite:

- Caracterizar los principales beneficios y riesgos de un medicamento a partir de la evidencia obtenida en los estudios de registro.
- Describir las medidas de minimización de los principales riesgos del producto.
- Resumir el perfil de beneficio-riesgo del producto en el contexto de su uso previsto y de la existencia de una necesidad médica no cubierta.

En cuanto a la sección del perfil del medicamento, el equipo vuelve al árbol de valores para la relación beneficio-riesgo del medicamento y la actualiza en función de la información disponible a partir de los estudios para registro. El equipo debe incluir únicamente los principales beneficios y riesgos del medicamento y no repetir los distintos criterios de valoración de los estudios.

A continuación, el equipo se centra en la optimización del medicamento, es decir, las estrategias de gestión de riesgos, que suelen describirse en un PGR del producto. Un PGR es un documento (elaborado de conformidad con el módulo V de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia [GVP] de la EMA: sistemas de gestión de riesgos [rev. 2]²¹) que describe lo que se sabe en la actualidad acerca de la seguridad del producto. El PGR proporciona información sobre los planes de estudios de farmacovigilancia u otras actividades dirigidas a aumentar los conocimientos acerca del perfil de seguridad del producto, medidas para prevenir o minimizar los riesgos asociados al uso del producto y planes para evaluar la eficacia de estas medidas de minimización de riesgos (MMR). Muchos países exigen a las empresas farmacéuticas la presentación de un PGR a los organismos reguladores, como la EMA, junto con la solicitud de autorización de comercialización.

Una de las decisiones más importantes que deberá tomar el equipo se refiere al tipo de MMR necesarias para controlar los riesgos del medicamento. Las MMR son intervenciones dirigidas a prevenir o reducir la *frecuencia* de un riesgo o reducir su *gravedad* o repercusiones ([cuadro 13.10](#)) para el paciente en caso de producirse. En la mayoría de los medicamentos, suele ser suficiente con aplicar las MMR habituales ([cuadro 13.11](#)) (información sobre el medicamento/indicación autorizada, p. ej., ficha técnica [Estados Unidos] o resumen de las características del producto [RCP, Unión Europea], y acondicionamiento [p. ej., tamaño y diseño del envase más la información que aparece en su exterior]) para minimizar los riesgos. Sin embargo, algunos productos presentan riesgos que requieren un mayor grado de minimización de riesgos, conocido como medidas adicionales de minimización de riesgos (MMRa)^{22,23}. En Estados Unidos, la FDA utiliza la expresión estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para referirse a las MMRa²⁴. Estas medidas adicionales son muy variables en función de su finalidad, diseño, complejidad y destinatarios ([tabla 13.3](#)). Las MMR se acuerdan entre el titular de la autorización de comercialización y las autoridades reguladoras en el momento del registro del producto y pueden variar durante el ciclo vital del

producto.

Cuadro 13.10 Finalidad de las medidas de minimización de riesgos

Las medidas de minimización de riesgos están dirigidas a prevenir o reducir la frecuencia o gravedad de un riesgo.

Cuadro 13.11 Medidas habituales y adicionales de minimización de riesgos

Las medidas habituales de minimización de riesgos, que se aplican a todos los medicamentos de dispensación con receta, consisten en:

- Información sobre el producto (ficha técnica).
- Acondicionamiento.

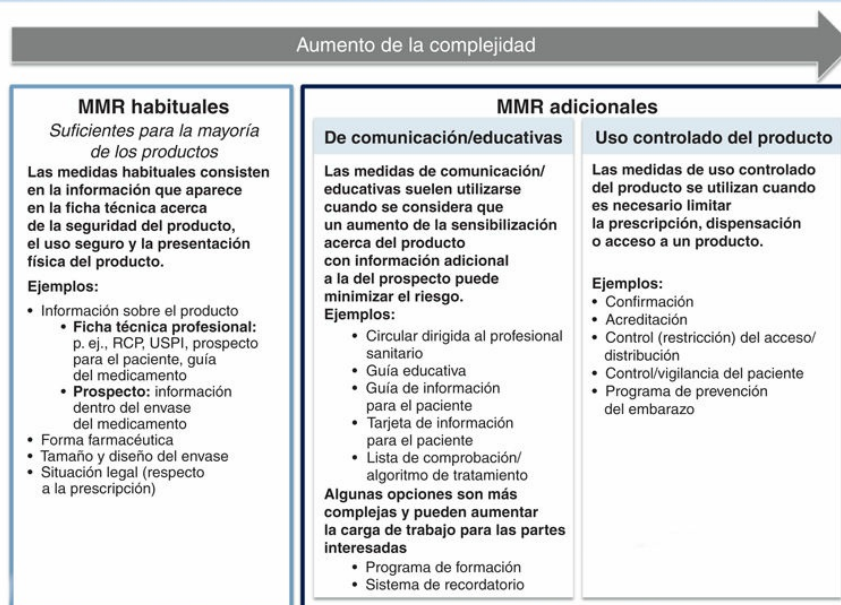
Las medidas adicionales de minimización de riesgos se utilizan en determinadas circunstancias para lograr un perfil de beneficio-riesgo favorable. Estas medidas suelen repercutir en:

- La distribución del producto.
- La selección de pacientes.
- La vigilancia de los pacientes.

Tabla 13.3

Medidas habituales y adicionales de minimización de riesgos

Aspectos generales de la minimización de riesgos: medidas habituales y adicionales



RCP, resumen de las características del producto; USPI, información de prescripción utilizada en Estados Unidos.

Para decidir los tipos de MMR necesarias, el equipo puede evaluar la eficacia de las intervenciones de minimización de riesgos utilizadas durante los ensayos clínicos, como los criterios de inclusión, el ajuste de la dosis, los tratamientos profilácticos o los procedimientos de observación de los pacientes. El equipo también puede obtener información sobre los tipos de MMR utilizadas en contextos sanitarios para otros productos con un perfil de riesgos similar al del producto evaluado. Asimismo, el equipo puede decidir llevar a cabo un análisis modal de fallos y efectos (AMFE) para determinar si son necesarias MMRa²⁵. El AMFE se utiliza en muchos ámbitos distintos, como la aeronáutica, el ejército, la ingeniería y la fabricación industrial, para identificar los posibles fallos y las opciones existentes para mitigarlos. En cuanto a la gestión de riesgos de los medicamentos, el AMFE puede identificar fallos en los comportamientos o procesos ideales que podrían aumentar la probabilidad de que un paciente experimentase el riesgo (p. ej., el medicamento se prescribe a un paciente inadecuado o el médico escribe una dosis incorrecta en la receta) y proporciona formas de minimizar el fallo, lo que en última instancia minimizaría la aparición del riesgo o su gravedad en caso de producirse.

En el apéndice I se presenta información adicional sobre las MMR habituales y las MMRa.

El equipo puede utilizar la evaluación de la relación beneficio-riesgo preparada al final del desarrollo ([cuadro 13.12](#)) para comunicar los fundamentos de su decisión a otras personas responsables de tomar decisiones. La evaluación incluye los beneficios y los riesgos con mayor

relevancia clínica del medicamento, si estos riesgos pueden controlarse y, de ser así, cómo. La evaluación tiene en cuenta el contexto de la decisión, que engloba la población de pacientes (p. ej., pacientes con enfermedades crónicas frente a pacientes con enfermedades agudas), la gravedad de la enfermedad y los beneficios y riesgos relativos de las demás alternativas de tratamiento importantes disponibles para los pacientes. La evaluación también refleja las limitaciones e incertidumbres de la evidencia disponible.

Cuadro 13.12 Usos de una evaluación de la relación beneficio-riesgo al final del desarrollo

La preparación de una evaluación de la relación beneficio- riesgo al final del desarrollo sirve como apoyo para:

- Preparar los documentos de la solicitud y la ficha técnica definitiva del medicamento.
- Intercambiar opiniones con los organismos reguladores.
- Planificar las actividades de lanzamiento del medicamento.

La junta directiva de la seguridad y el comité de toma de decisiones sobre la cartera de medicamentos en desarrollo de la empresa pueden revisar la evaluación de la relación beneficio-riesgo para respaldar la toma de decisiones acerca de la solicitud de autorización de comercialización y los posteriores estudios de fase 3b y poscomercialización. Se puede utilizar la documentación de la evaluación como apoyo de la preparación de los principales documentos de la solicitud, como la visión general de la parte clínica y el PGR²⁰. Lo aprendido a partir de la evaluación también podría utilizarse para orientar la elaboración de la ficha técnica básica de la empresa (o plantilla de la ficha técnica de uso interno). La evaluación puede servir de respaldo a las interacciones con las agencias reguladoras, como el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) y las reuniones de ponentes, así como en las reuniones consultivas. Por último, la evaluación puede proporcionar información valiosa, así como perspectivas para la planificación de las actividades de lanzamiento, como las estrategias de reembolso y las campañas de promoción del medicamento (fig. 13.9).



FIG. 13.9 BLA, solicitud de licencia de producto biológico; ETS, evaluación de tecnologías sanitarias; NDA, solicitud de registro de un medicamento (*new drug application*); PRAC, Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia; PGR, plan de gestión de riesgos.

Planteamiento tras la comercialización

Una vez comercializado el medicamento, el trabajo se orienta a gestionar el perfil de beneficio-riesgo. La información ([cuadro 13.13](#)) relativa al medicamento, sobre todo de sus riesgos, puede consultarse en varias fuentes. Esta información se basa en el uso del medicamento en la práctica clínica real, habitualmente por parte de un número mayor de pacientes, que utilizan el medicamento durante periodos más prolongados y que son más heterogéneos que los que participaron en los ensayos clínicos. Por ejemplo, es posible que las reacciones adversas al medicamento raras o de aparición tardía no se hayan identificado en el momento en que se autoriza. La industria y los organismos reguladores cada vez tienen más acceso a datos de la vida real (DVR) procedentes de los estudios realizados después de la autorización (como estudios de fase 3b/4, estudios de seguridad y eficacia poscomercialización y estudios de utilización de medicamentos), registros, bases de datos sanitarias y de seguros médicos informatizados e incluso de las redes sociales ([cap. 5](#)). También se puede obtener información sobre los riesgos del medicamento a partir de iniciativas de farmacovigilancia poscomercialización. En ocasiones, la industria también tiene acceso a información acerca de su producto a través de los programas previos a la autorización (de acceso temprano).

Cuadro 13.13 Evaluación de la relación beneficio-riesgo una vez comercializado el medicamento

La evaluación de la relación beneficio-riesgo debe actualizarse una vez comercializado el medicamento para:

- Caracterizar los riesgos.

- Determinar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos.
- Optimizar la utilización del producto.

Toda esta información puede utilizarse para gestionar el perfil de beneficio-riesgo del medicamento (fig. 13.10). El perfil de riesgos debe reevaluarse continuamente para decidir si es necesario añadir nuevos riesgos o eliminar algún riesgo de la evaluación de la relación beneficio-riesgo. Si el medicamento se comercializó junto con unas MMRa, se puede utilizar la evaluación de la eficacia de estas medidas para modificar las estrategias y las herramientas específicas de minimización de riesgos. Lo que es aún más importante, la evaluación continua de los beneficios y riesgos del medicamento debe orientar la forma en que se utiliza el producto. Por ejemplo, la población destinataria, la indicación e incluso la duración del uso pueden modificarse durante el ciclo vital del producto para gestionar su utilización de modo que se optimice su perfil de beneficio-riesgo. La evaluación continua de la relación beneficio-riesgo puede utilizarse para elaborar el Informe Periódico de Seguridad (IPS) o el Informe de Evaluación Periódica de la Relación Riesgo-Beneficio (PBRER), que documentan la información integrada relativa a los beneficios y riesgos del medicamento a lo largo de su ciclo vital.



FIG. 13.10 Gestión de la relación beneficio-riesgo tras la comercialización. *DVR*, datos de la vida real; *MMR*, medida de minimización de riesgos.

La información obtenida acerca de los riesgos de un producto durante su comercialización puede enriquecer las bases de la toma de decisiones sobre el medicamento. Las actualizaciones de la ficha técnica son la principal forma de comunicar los riesgos. Todas las demás iniciativas de comunicación o educativas promovidas por la empresa deben ser «congruentes con la ficha técnica», o de lo contrario el producto podría considerarse fraudulento²⁶. Los pacientes y los profesionales sanitarios cada vez solicitan más a las

autoridades reguladoras y a las empresas farmacéuticas información sobre los beneficios y riesgos de los productos para facilitar la toma de decisiones.

Al elaborar materiales para comunicar el riesgo, es importante tener en cuenta y comprobar la educación sanitaria. La Organización Mundial de la Salud define la educación o cultura sanitaria como «las habilidades cognitivas y sociales que determinan la motivación y la capacidad de los individuos para acceder, comprender y utilizar la información de manera que promueva y mantenga un buen estado de salud»²⁷. Muchos estudios han analizado la capacidad de comprensión de los materiales sanitarios, descubriendo que las personas con un menor nivel de cultura sanitaria fueron significativamente menos capaces de orientarse y recuperar la información relativa a los riesgos para favorecer un uso seguro y correcto de la medicación²⁸⁻³¹. La capacidad de cálculo es un aspecto de la educación sanitaria que se refiere a la aptitud de realizar operaciones numéricas básicas³². La capacidad de cálculo es especialmente importante en la información sobre medicamentos, ya que los riesgos y beneficios pueden expresarse en forma de porcentajes o cocientes.

Visualización de las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo

Las representaciones visuales de los beneficios y riesgos de un producto ayudan a realizar una descripción cualitativa estructurada de la evaluación de la relación beneficio-riesgo. Los gráficos ([cuadro 13.14](#)) y las herramientas visuales facilitan la comparación de los beneficios y riesgos por distintos grupos de tratamiento y pueden presentar el grado de incertidumbre. La representación visual debe integrar los beneficios y los riesgos de una forma directa y comprensible, ser práctica y fácil de elaborar y facilitar la carga de trabajo cognitivo. En ocasiones es necesario utilizar programas informáticos especializados para generar las representaciones gráficas.

Cuadro 13.14 Visualización de la relación beneficio-riesgo

Se pueden utilizar gráficos y representaciones visuales para presentar la evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Una representación útil es el árbol de valores para la relación beneficio-riesgo ([figs. 13.11 y 13.12](#)). El árbol de valores es un tipo de representación derivada del análisis de decisiones que consiste en un mapa visual de los atributos o criterios más importantes para los responsables de la toma de decisiones ([cuadro 13.15](#)). En el contexto de la evaluación de la relación beneficio-riesgo, un árbol de valores es una representación gráfica jerarquizada («estructura en árbol») de los principales beneficios y riesgos que definen la relación beneficio-riesgo del medicamento³³. La elaboración del árbol de valores es una tarea inicial importante del equipo, en la que se plasman sus ideas acerca de los principales beneficios y riesgos del medicamento. El árbol de valores suele constar de dos ramas, la de beneficios y la de riesgos. De cada rama parten numerosas ramificaciones correspondientes a un resultado (o atributo) del beneficio o riesgo. Los responsables de elaborar el árbol de valores deben evitar la «doble contabilidad», que puede suceder cuando una ramificación de beneficios o riesgos se solapa con el resultado de otra ramificación (p. ej., reducción de ictus hemorrágicos [resultado beneficioso] e incidencia de ictus hemorrágicos [resultado de un riesgo]). Otro factor que dificulta la realización de un árbol de valores es la selección de solo aquellos resultados que sean fundamentales para la evaluación (para lo que puede ser necesario un ejercicio de «poda del árbol», dados los numerosos criterios de valoración que suelen incluir los ensayos clínicos). Además, el equipo tendrá que diferenciar entre las reacciones adversas a medicamentos y los principales riesgos ([cap. 4](#)).

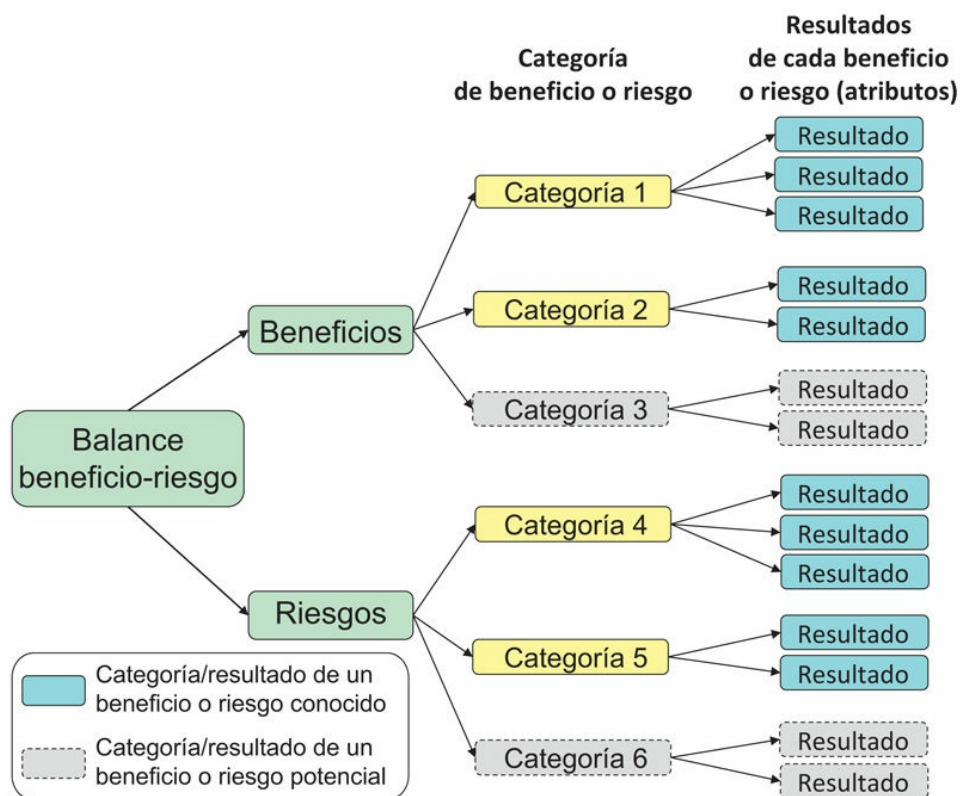


FIG. 13.11 Árbol de valores para la relación beneficio-riesgo.

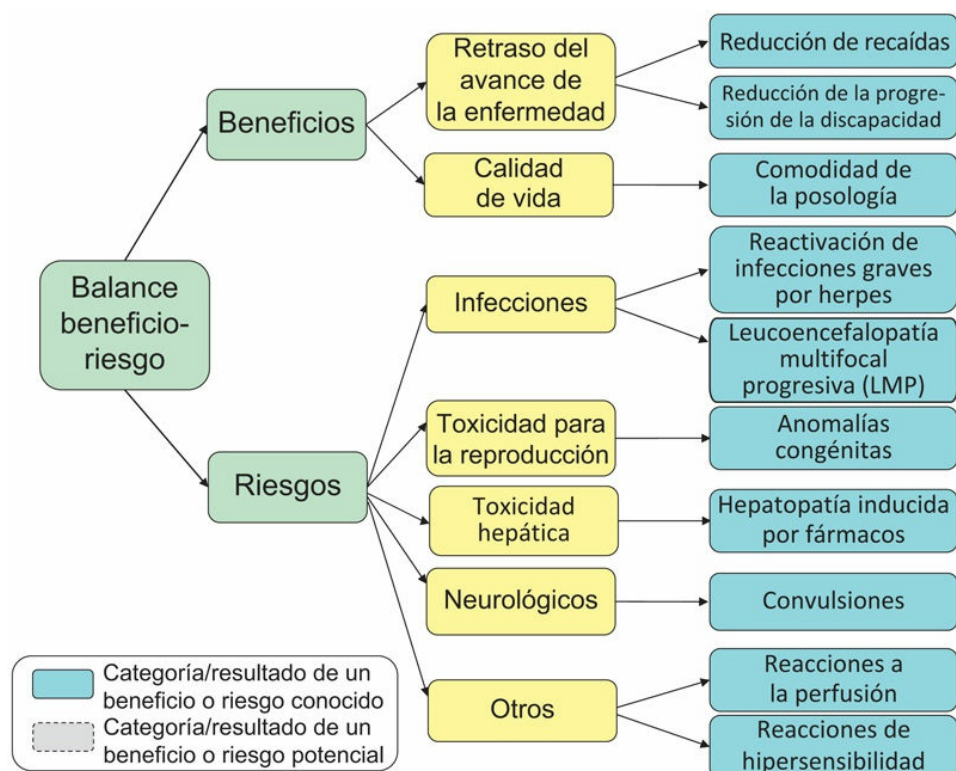


FIG. 13.12 Ejemplo de un árbol de valores para la relación beneficio-riesgo de un producto hipotético para tratar una enfermedad neurológica.

Cuadro 13.15 **Árbol de valores para la relación beneficio-riesgo**

El árbol de valores para la relación beneficio-riesgo puede utilizarse para:

- Facilitar el intercambio de ideas entre distintos departamentos acerca de los beneficios y riesgos de un producto.
- Exponer los principales beneficios y riesgos de un producto.

Se pueden utilizar diversos tipos de representaciones gráficas para ilustrar las características de una evaluación de la relación beneficio-riesgo:

- Magnitud: cómo de grande o pequeño es el beneficio o el riesgo.
- Comparación: magnitud relativa de los beneficios y riesgos o ponderación de la importancia de los diferentes beneficios y riesgos.
- Acumulado: cómo cambia el beneficio o el riesgo con el tiempo; cómo se suma la magnitud con el tiempo.
- Incertidumbre: variabilidad o intervalos asociados a la medida del beneficio o riesgo.

La representación gráfica se puede elaborar con datos de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo o con DVR en el contexto poscomercialización. Algunos ejemplos de las representaciones gráficas más utilizadas son (fig. 13.13)^{34,35}:

- Gráfico de bosque.
- Gráfico de tornado.
- Mapa de intensidad.
- Gráfico en cascada.
- Gráfico de barras apiladas.

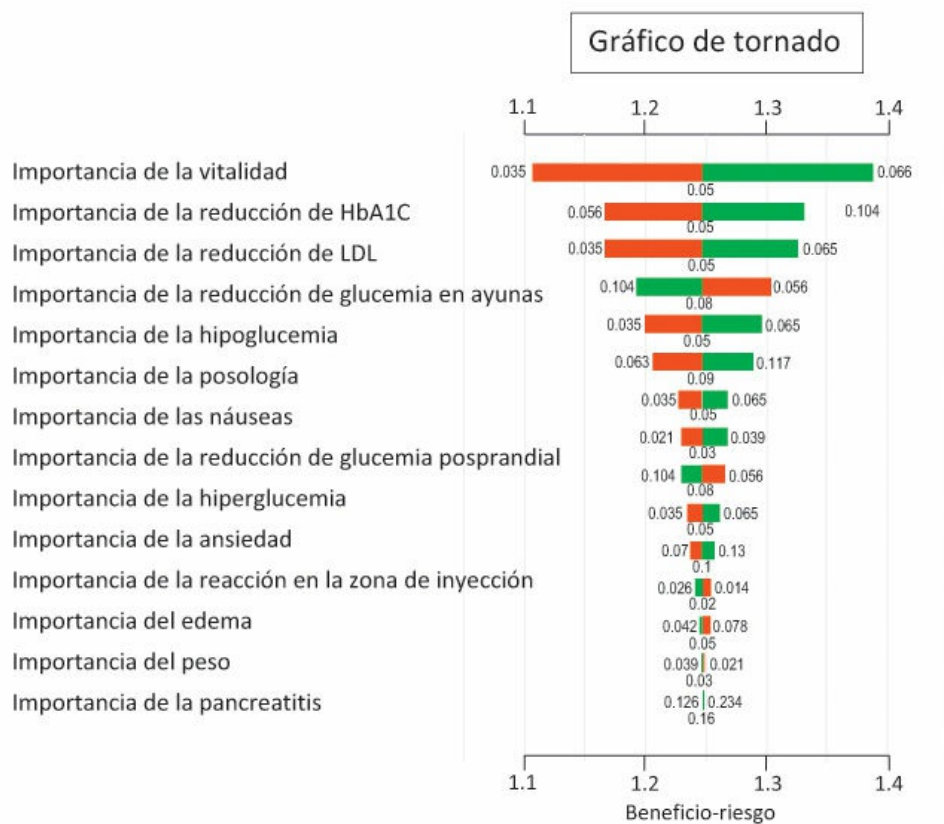
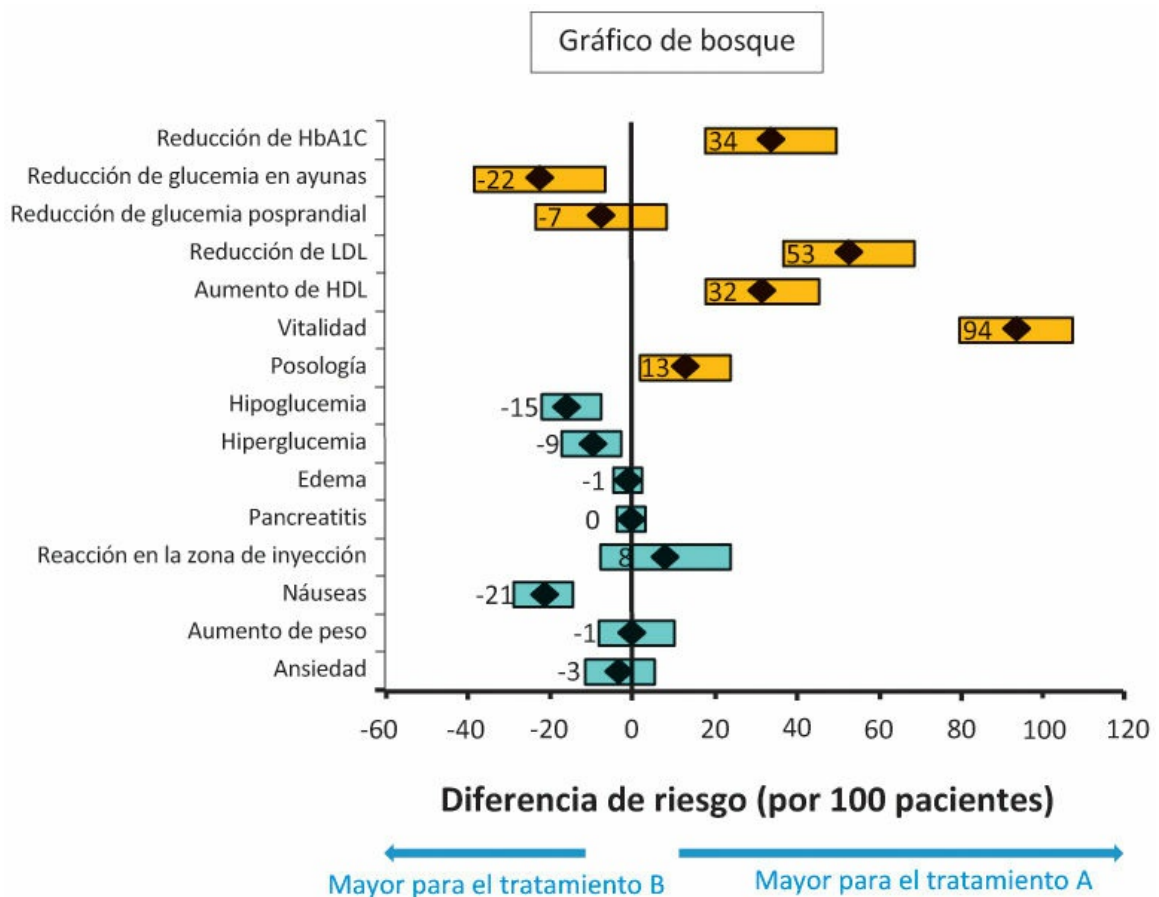


FIG. 13.13 Ejemplos de gráficos para representar la relación beneficio-riesgo (gráficos de bosque y de tornado). *HDL*, lipoproteínas de alta densidad; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad. (Berlin C, Nixon R. Presentation: An Example of Benefit-Risk Analysis Applying the BRAT Framework. DIA 2013 49th Annual Meeting).

La visualización de la evaluación de la relación beneficio-riesgo ofrece una útil «instantánea» de la información o datos clave utilizados por los responsables de tomar decisiones, así como sus puntos fuertes y débiles e incertidumbres. Además, las distintas opciones de gráficos ayudan a exponer la evaluación cualitativa realizada a partir del esquema de la relación beneficio-riesgo.

Evaluaciones cuantitativas de la relación beneficio-riesgo

El ámbito de la metodología cuantitativa para la toma de decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo es extenso y cambiante. Es importante que las personas que intervienen en la evaluación de beneficios y riesgos conozcan la existencia de evaluaciones cuantitativas que añaden información a las evaluaciones cualitativas.

Por lo general, las evaluaciones cuantitativas ([cuadro 13.16](#)) precisan un método para colocar los beneficios y los riesgos en una misma balanza y calcular una puntuación de beneficio-riesgo con una medida de incertidumbre asociada que representa numéricamente el balance de la relación beneficio-riesgo. Se suele usar un algoritmo para combinar los parámetros de los atributos específicos de los beneficios y riesgos con medidas que cuantifiquen la repercusión clínica o ponderen la importancia del atributo.

Cuadro 13.16 Evaluación cuantitativa de la relación beneficio-riesgo

La evaluación cuantitativa puede complementar una evaluación cualitativa estructurada de la relación beneficio-riesgo en caso de que el perfil de beneficio-riesgo sea complejo.

Una de las principales dudas acerca de los métodos cuantitativos es el uso de un único valor o número para representar el balance beneficio-riesgo. Este método suele recibir la crítica de que el criterio clínico, que incorpora la subjetividad, complejidades y matices de la evaluación de la relación beneficio-riesgo, es demasiado complejo como para reflejarlo en una sola cifra. No obstante, la investigación ha demostrado una fuerte correlación entre las predicciones clínicas y las estadísticas.

Un ejemplo de metodología cuantitativa cada vez más popular entre profesores universitarios, industrias y algunos organismos reguladores es el análisis de decisión multicriterio (MCDA)^{36,37}. El MCDA es una metodología útil para integrar varios atributos de beneficios y riesgos en función de su valor percibido (o importancia), lo que puede utilizarse para establecer comparaciones entre varias opciones de tratamiento alternativas. Todos los atributos se sopesan para crear una unidad común de valor preferencial o utilidad. Al sumar estas unidades comunes de beneficio y riesgo se obtiene un valor preferencial o utilidad global de la relación beneficio-riesgo para cada alternativa de tratamiento, permitiendo calcular la diferencia del medicamento de interés respecto a los productos comparativos. El análisis estocástico de aceptabilidad multicriterio (SMAA) es una extensión del

MCDA que utiliza distribuciones de probabilidad para los valores de datos en lugar de una estimación puntual, y que gestiona las preferencias expresadas como clasificaciones en forma de distribución o intervalo o como ausentes.

A continuación se ofrecen ejemplos de algunas de las metodologías cuantitativas utilizadas con más frecuencia^{38,39}; los detalles de estas metodologías van más allá del alcance de este capítulo, pero pueden consultarse en otras fuentes:

- Estadística bayesiana.
- Cociente beneficio-riesgo.
- Incremento del beneficio neto para la salud.
- MCDA.
- SMAA.
- Procesos de Markov.
- Estimadores de Kaplan-Meier.
- Años de vida ajustados por calidad para elaborar modelos de numerosos resultados en salud.
- Análisis conjunto para determinar el equilibrio entre los efectos, sobre todo en cuanto a las preferencias de los pacientes.

El uso de metodologías cuantitativas no se considera una parte rutinaria de la evaluación de la relación beneficio-riesgo. Sin embargo, en situaciones especiales, la realización de una evaluación cuantitativa permite tantear los datos de manera específica para obtener una conclusión más clara y aumentar la transparencia a la hora de comunicar los beneficios y riesgos del producto.

Función del paciente en la evaluación beneficio-riesgo

En la era de la asistencia sanitaria centrada en el paciente, tanto los organismos reguladores como las empresas dedicadas al desarrollo de medicamentos han admitido la importancia de recabar e incorporar las aportaciones del paciente a la toma de decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo. Los pacientes ([cuadro 13.17](#)) que padecen la enfermedad se encuentran en una posición privilegiada para ofrecer aportaciones sobre la oportunidad del producto: el análisis de la enfermedad y de las opciones de tratamiento actuales (v. sección 2). Los pacientes pueden proporcionar información acerca de cómo la enfermedad influye en sus vidas, si los tratamientos disponibles son eficaces (o no) y qué características desean que tenga el nuevo medicamento. Es importante destacar que los pacientes aportan información sobre los beneficios que prefieren, los riesgos que están dispuestos a tolerar y el umbral de incertidumbre aceptable acerca del perfil beneficio-riesgo de un medicamento.

Cuadro 13.17 Perspectiva de paciente y evaluación de la relación beneficio-riesgo

La incorporación de la perspectiva del paciente es un aspecto importante y variable en la evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Las aportaciones de los pacientes permiten fundamentar:

- La oportunidad del producto.
- La identificación y la importancia relativa de los beneficios y riesgos de un producto.
- El desarrollo de medidas de minimización de riesgos.

Los pacientes han emprendido acciones para llevar su voz a la primera línea de la toma de decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo. El clamor de los pacientes infectados por VIH que demandaban un acceso precoz al tratamiento con antivirales experimentales ha estimulado la formación de otros grupos de pacientes para expresar sus opiniones, por ejemplo, como representación del testimonio público en las reuniones del comité consultivo de la FDA. Se han creado organizaciones de defensa de los pacientes, como Foro Europeo de Pacientes, PatientsLikeMe y FasterCures, con la finalidad de ofrecer activamente el punto de vista de los pacientes a los responsables del desarrollo y la regulación de los medicamentos.

Los organismos reguladores promocionan iniciativas (p. ej., la Iniciativa de Desarrollo de Medicamentos Centrados en el Paciente [FDA]^{40,41} y el Grupo

de Trabajo de Pacientes y Consumidores [EMA]^{42,43}) dirigidas a escuchar a los pacientes y aprender de ellos para después aplicar lo aprendido a las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo. La FDA ha empezado a incluir pacientes entre los miembros de los comités consultivos y la EMA invita a los pacientes a participar en las reuniones del PRAC y del Comité de Medicamentos de Uso Humano.

Los responsables del desarrollo de medicamentos se han dado cuenta de que los pacientes que participan en los ensayos clínicos pueden ser un valioso recurso para obtener el punto de vista del paciente. También están organizando reuniones con grupos de pacientes para recabar información sobre la ponderación de los beneficios y riesgos de un producto y sus ideas acerca de las MMR (p. ej., herramientas digitales y acondicionamientos innovadores). Por último, también han empezado a invitar a los pacientes a participar en los estudios de factores humanos de los materiales educativos (para tener en cuenta la educación sanitaria y la capacidad de cálculo), el diseño de las presentaciones y otras MMR.

Los responsables del desarrollo y la regulación de medicamentos han empezado a realizar estudios de preferencias de los pacientes para obtener una evidencia cuantificable que refleje las opiniones de los pacientes acerca de las opciones de tratamiento. En determinados casos, estos estudios forman parte de las decisiones acerca de las autorizaciones de comercialización. Un ejemplo de estudio de preferencias de los pacientes ([cuadro 13.18](#)) consiste en un experimento de elección discreta. En este estudio, se muestra a los pacientes una serie de pares de tratamientos hipotéticos; cada tratamiento presenta un perfil de beneficio-riesgo específico. En cada caso, los pacientes eligen el tratamiento que prefieren ([fig. 13.14](#)). El análisis de las elecciones hechas por los pacientes aporta información sobre qué beneficios y riesgos son más importantes para los pacientes y cuál es el mayor grado de riesgo (conocido como máximo riesgo aceptable) que los pacientes están dispuestos a aceptar para un nivel de beneficio determinado^{44,45}.

Cuadro 13.18 Estudios de preferencias de los pacientes

Los estudios de preferencias de los pacientes aportan información acerca de los beneficios y riesgos que son más importantes para los pacientes y del grado máximo de riesgo que están dispuestos a aceptar para un grado de beneficio determinado.

Característica del fármaco para la artrosis	Medicamento A	Medicamento B
Alivio del dolor articular (dedos, muñecas, hombros, codos, pies, rodillas, caderas)	Evolución del dolor	Evolución del dolor
Alivio del dolor de cuello y espalda	Evolución del dolor	Evolución del dolor
Cómo se administra el medicamento	Comprimidos o cápsulas a diario	Inyección una vez al mes o cada varios meses
Riesgo de depresión	20 de 100 (20%)	2 de 100 (2%)
Aumento de sufrir un linfoma con la edad	5 de 100 (5%)	0 de 100 (0%)
Qué medicamento elegiría si estas dos fuesen las únicas opciones disponibles?	☐	☐

FIG. 13.14 Ejemplo de un experimento de elección discreta: perfiles de unos tratamientos hipotéticos para la artrosis.

Las preferencias de los pacientes son fundamentales para evaluar los beneficios y riesgos de un producto, pero el proceso de evaluar la información obtenida del paciente y determinar la variación existente en los distintos grupos de pacientes sigue siendo una ciencia emergente.

Conclusión

Las evaluaciones formales de la relación beneficio-riesgo se llevan a cabo desde la introducción de los sistemas reguladores actuales, introducidos a raíz de la tragedia de la talidomida. La evaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos es un importante reto al que se enfrentan todos los sectores sanitarios, desde las empresas dedicadas al desarrollo de fármacos y los organismos reguladores que desean proporcionar opciones de tratamiento innovadoras hasta los médicos prescriptores y pacientes que buscan tomar decisiones fundamentadas acerca del tratamiento.

La valoración crítica de los beneficios y riesgos de un medicamento es complicada, ya que se ve obstaculizada por la incertidumbre a causa de los datos limitados o contradictorios y de los efectos heterogéneos entre distintas poblaciones de pacientes. Es previsible que el grado de incertidumbre aumente por el hecho de que los protocolos de desarrollo de fármacos y los procesos normativos de autorización aceptan comercializaciones condicionales o aceleradas en función de indicadores indirectos o análisis intermedios de los estudios fundamentales. Es importante tener en cuenta que distintos organismos encargados de tomar decisiones pueden llegar a conclusiones distintas a partir de la misma información sobre la relación beneficio-riesgo.

Los responsables de regular y desarrollar fármacos han reconocido la utilidad y las ventajas de adaptar un planteamiento estructurado para la toma de decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo a lo largo del ciclo vital del medicamento (fig. 13.15). Cada vez se recurre más a un esquema cualitativo de beneficio-riesgo, complementado con representaciones visuales y métodos cuantitativos, para facilitar un planteamiento estructurado que permita evaluar los beneficios y riesgos. Tanto los organismos responsables de regular como las empresas dedicadas a desarrollar medicamentos están adoptando métodos más centrados en el paciente para identificar formas de incorporar el punto de vista del paciente a la toma de decisiones acerca de la relación beneficio-riesgo.



FIG. 13.15 Concepto de valor en la relación beneficio-riesgo. Assess, evaluar;

En ocasiones, los beneficios de un medicamento no compensan sus riesgos; en otras ocasiones, la renuncia a los beneficios de un producto para evitar un riesgo puede introducir otros riesgos, como mover a los pacientes a utilizar otro tratamiento con unos riesgos importantes, dejar una enfermedad sin tratar o negar a algunos pacientes un tratamiento potencialmente útil. Todos los participantes en el desarrollo del medicamento son responsables de garantizar que los medicamentos se desarrollan, evalúan, fabrican, identifican, prescriben, dispensan y utilizan de manera que se maximicen los beneficios y se minimicen los riesgos.

Apéndice I. Repaso de la minimización de riesgos

Minimización de riesgos habitual

Las MMR habituales se aplican a todos los productos. Estas medidas suelen incluir la información del medicamento acerca de la seguridad, el uso seguro y la presentación física del medicamento.

Los tipos de medidas de minimización de riesgos habituales son:

1. Información sobre el producto:

- a. Ficha técnica profesional (se ofrecen ejemplos de la Unión Europea y Estados Unidos).

Ficha técnica profesional	Unión Europea	Estados Unidos
Ficha técnica general	Resumen de las características del producto	Información de prescripción*
Ficha técnica dirigida al paciente	Prospecto para el paciente	Prospecto del envase para el paciente, guía del medicamento

* Puede incluir un recuadro de advertencia, un resumen conciso de la información del medicamento crucial para el prescriptor, así como las restricciones relativas a su distribución o uso.

- b. Etiquetado: información que acompaña al producto (es decir, en el envase o embalaje):

- Externo: información que figura en el acondicionamiento externo (p. ej., caja).
- Interno: información que figura en el acondicionamiento que está en contacto con el producto (p. ej., vial, blíster).

El fabricante y el organismo regulador deben acordar los términos en que se redacta la información sobre el producto. Esto es importante, ya que esta información (sobre todo la ficha técnica profesional) constituye la base de todas las demás comunicaciones sobre el producto.

2. Forma farmacéutica:

- Tamaño, forma y color del producto, a fin de evitar los errores de medicación por confusión con otros medicamentos o concentraciones.
- Formulaciones con dosis bajas.

3. Tamaño/diseño del envase:

- Limitación del número de dosis que contiene el envase:
 - Aumenta la frecuencia de interacción con el paciente/cuidador o reduce el riesgo de

sobredosis/adicción.

b. Acondicionamiento restrictivo (p. ej., envases con cierre de seguridad a prueba de niños).

4. Situación legal (respecto a la prescripción):

a. Condiciones o restricciones sobre el suministro o uso del producto, como un control de las condiciones de prescripción, por ejemplo:

i. Prescripción exclusiva por un especialista.

ii. Tratamiento por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

iii. Uso exclusivamente hospitalario (p. ej., uso en un entorno con acceso a un equipo de reanimación).

iv. Limitación de la validez de la prescripción a un periodo de tiempo determinado (p. ej., el producto debe dispensarse en el plazo de 7 días a partir de la fecha de prescripción para garantizar que el seguimiento [como en el resultado de una prueba de embarazo] sigue siendo válido en el momento de la dispensación).

v. Limitación del número de renovaciones automáticas de la prescripción.

vi. Sujeción a prescripción médica especial (p. ej., debido al potencial adictivo).

La situación legal debe indicarse en la ficha técnica profesional. Cabe destacar que las medidas dirigidas a fomentar o hacer cumplir activamente la situación legal se consideran una medida adicional de minimización de riesgos (MMRa).

Medidas adicionales de minimización de riesgos

La mayoría de los riesgos pueden controlarse de manera eficaz a través de las medidas habituales, pero en algunos casos son necesarias unas MMRa para mantener una relación beneficio-riesgo favorable. Se pueden combinar varias de estas medidas para lograr el objetivo de minimización de riesgos.

Las medidas (o herramientas) adicionales de minimización de riesgos pueden agruparse en dos amplias categorías:

a. De comunicación/educativas.

b. Uso controlado del producto.

Las herramientas de comunicación y educativas suelen utilizarse cuando se considera que un aumento de la sensibilización acerca del producto con

información adicional a la del prospecto puede minimizar el riesgo. Los mensajes no deben ser promocionales, deben coincidir con la ficha técnica profesional y estar adaptados a la población destinataria. Estas medidas deben emplear diversos medios y ser comprobadas por los usuarios a los que están dirigidas.

Objetivos de las herramientas de comunicación/educativas:

- a. Mejorar la comprensión (conocimientos), *por ejemplo*:
 - i. Criterios de selección de pacientes.
 - ii. Procedimientos administrativos complicados.
 - iii. Identificación de signos y síntomas.
 - iv. Control del tratamiento (p. ej., posología, análisis, supervisión, seguimiento).
- b. Aumentar la concienciación acerca de los riesgos y de las acciones dirigidas a minimizarlos.
- c. Servir de recordatorio (qué se debe hacer, qué no se debe hacer).
- d. Proporcionar asesoramiento e información que es necesario comentar con el paciente o cuidador antes de prescribir o iniciar el tratamiento.
- e. Influir en los comportamientos o reforzarlos.
- f. Informar acerca de aspectos concretos del propio programa de minimización de riesgos.

Aspectos que se deben tener en cuenta:

- a. Las versiones digitales/web deben utilizarse siempre que sea posible:
 - i. Descarga o visualización en línea.
 - ii. Podrían incluir opciones para evaluar la eficacia.
- b. Opciones audiovisuales como DVD, transmisiones vía web y aplicaciones para *smartphone*:
 - i. Vídeo de las instrucciones del procedimiento.
- c. Formatos interactivos y simulaciones por ordenador.
- d. Pueden ser necesarias versiones imprimibles para determinadas poblaciones de pacientes o regiones.
- e. Valorar la integración con la formación médica continua.
- f. Algunas de las herramientas de comunicación/educativas pueden asociarse a opciones de uso controlado del producto (p. ej., un programa de formación puede vincularse a una certificación [v. más adelante la explicación sobre herramientas de uso controlado del producto]).
- g. Presentan los siguientes inconvenientes:
 - i. Dependen del grado de educación sanitaria.
 - ii. Repercusión variable sobre los comportamientos.
 - iii. Precisa actualizaciones periódicas (p. ej., para estar en consonancia con la información sobre el producto).
 - iv. Las versiones para los pacientes pueden no ser adecuadas

- para todos los países.
- v. Pueden ser onerosos de llevar a cabo.

Ejemplos de herramientas de comunicación/educativas:

1. Circulares dirigidas a los profesionales sanitarios y a las sociedades profesionales.
2. Guía o folleto educativo.
3. Guía de orientación para el paciente.
4. Tarjeta de información para el paciente (también llamada tarjeta «para llevar en la cartera» o «de alerta»):
 - a. Se utiliza para alertar a otros profesionales sanitarios acerca de los riesgos y las medidas dirigidas a minimizarlos.
 - b. Hay que indicar a los pacientes que deben mostrársela a cualquier profesional sanitario.
 - c. Puede incluir los datos de contacto del médico o centro responsable del tratamiento y las fechas o resultados de los principales análisis.
 - d. Su diseño permite llevarla en la cartera o bolso de mano; versión electrónica para *smartphone*.
5. Programas de formación.
6. Guía de prescripción.
7. Lista de comprobación/algoritmo terapéutico.
8. Guía/calculadora de dosis.
9. Sistemas recordatorio:
 - a. Diseñados para mejorar el cumplimiento de las acciones dirigidas a minimizar los riesgos, como el control o realización de análisis mensuales (p. ej., pruebas de función hepática o prueba de embarazo).
 - b. Los recordatorios pueden enviarse al profesional sanitario o al paciente por diversos medios, como correo electrónico, mensaje de texto, llamada telefónica o correo postal.
 - c. Por lo general, el sistema es voluntario y se personaliza en función de las preferencias del destinatario.
 - d. Una posible variación que se debe tener en cuenta son los centros de atención telefónica o los sistemas integrados de respuesta interactiva por voz para ofrecer asistencia telefónica.
 - e. Presentan los siguientes inconvenientes:
 - i. Carga económica para la empresa.
 - ii. Las restricciones debidas a la necesidad de proteger la confidencialidad del paciente pueden complicar o limitar su implantación.

El uso controlado del medicamento se utiliza cuando es necesario limitar la prescripción, dispensación o acceso a un producto para garantizar un uso seguro además del favorecido por las medidas de minimización de riesgos habituales y de comunicación/educativas.

Finalidades del uso controlado del producto:

- a. Restringir el acceso exclusivamente a los pacientes adecuados.
- b. Limitar los médicos y farmacias que pueden prescribir y dispensar el producto.
- c. Minimizar el uso para indicaciones no autorizadas.

Ejemplos de uso controlado del producto:

1. Confirmación/consentimiento informado/aceptación:

- a. El médico prescriptor, otros profesionales sanitarios o los pacientes confirman (por escrito) que comprenden y aceptan los riesgos y aceptan el cumplimiento de las medidas de minimización de riesgos.
- b. A veces, tanto el médico como el paciente firman el documento y se comprometen a cumplir con las medidas de minimización de riesgos:
 - i. Por ejemplo, las pacientes en edad fértil se comprometen a someterse a una prueba de embarazo todos los meses.

2. Acreditación/registro:

- a. Los médicos prescriptores, los farmacéuticos u otros profesionales sanitarios reciben una acreditación tras cumplir determinados requisitos o se inscriben para participar en actividades formativas para poder acceder a un producto:
 - i. La acreditación puede ser obligatoria o voluntaria.
- b. Puede conllevar el mantenimiento de una base de datos de personas registradas.
- c. Ejemplos:
 - i. Los médicos reciben la acreditación tras completar una formación especializada.
 - ii. Los farmacéuticos se registran en un programa de dispensación restringida que conlleva la confirmación de determinados resultados analíticos o la verificación de un asesoramiento antes de dispensar cada receta.

Inconvenientes (de 1 y 2):

- a. Oneroso para los prescriptores y el sistema sanitario.
- b. Puede disuadir de utilizar el producto; limita la disponibilidad y el acceso al producto.
- c. Puede tener la consecuencia involuntaria de desviar el tratamiento hacia otras opciones.

Ejemplos de herramientas para un uso controlado del producto:

3. Acceso/distribución controlados (restringidos):

- a. Es necesario cumplir ciertos requisitos para poder prescribir o dispensar el producto, como:
 - i. Confirmación por parte del prescriptor o paciente (p. ej., acuse de recibo y verificación de que se ha comprendido la información).
 - ii. Resultados de análisis/evaluaciones específicos:
 - i. Puede ser necesario el uso exclusivo de laboratorios certificados o centrales que realicen los análisis.
 - iii. Seguimiento (p. ej., inclusión en un sistema de recogida de datos, como un registro).
- b. Restricción de la cadena de suministro:
 - iv. Uso de una farmacia centralizada/especializada para distribuir el producto:
 - i. Se puede rastrear la trayectoria del producto a lo largo de las etapas de distribución.
 - ii. Permite llevar a cabo verificaciones.
 - iii. Elimina la posibilidad de que el producto pueda ser vendido por mayoristas o dispensado en un número elevado de farmacias.

Inconvenientes (de 3):

- a. Las restricciones permitidas o disponibles pueden variar en los distintos países:
 - i. Por ejemplo, el acceso a un especialista puede estar

- limitado en determinadas regiones o sistemas sanitarios.
- b. Puede reducir el número de prescripciones o provocar interrupciones del tratamiento.
- c. Carga importante para el sistema sanitario.
- d. Carga económica para la empresa.
- 4. Control/vigilancia del paciente:
 - a. Podría ser necesario vigilar al paciente antes de iniciar el tratamiento o en momentos específicos del tratamiento:
 - i. El objetivo podría ser comprobar la aparición de efectos adversos y los resultados de análisis/pruebas (p. ej., prueba de embarazo, hemograma, pruebas de función hepática, ECG).

Inconvenientes:

- a. Oneroso para los prescriptores y el sistema sanitario.
- b. Puede ser necesario el uso de un laboratorio central o certificado para realizar los análisis.
- c. Puede reducir el número de prescripciones o provocar interrupciones del tratamiento.
- 5. Registro:
 - a. Un registro de pacientes que toman el medicamento puede servir como herramienta de minimización de riesgos al restringir el acceso al producto; en este caso, el registro debería ser obligatorio.
 - b. Normalmente consiste en una actividad de farmacovigilancia que se utiliza para registrar información adicional sobre la seguridad (de forma voluntaria).

Dificultades:

- a. Cuestiones legales, como las relativas a la confidencialidad y a la propiedad de los datos (que varían en los distintos países).
- 6. Programa de prevención del embarazo (PPE).
 - a. El PPE es un ejemplo de un riesgo (p. ej., teratogenia posible o confirmada) que precisa más de una herramienta adicional de minimización de riesgos. Un PPE combina varias herramientas, que pueden ser educativas (con asesoramiento), el control (restricción) del acceso en función de la prueba de embarazo y un registro obligatorio de embarazos.

Objetivos especializados (habitualmente para productos teratógenos).

- a. Prevenir la exposición fetal al producto.
- b. Descartar el embarazo antes y durante el tratamiento.
- c. Educar y posibilitar un uso adecuado de los métodos anticonceptivos.

Aspectos que se deben tener en cuenta:

- a. Identificación del riesgo de teratogenia en humanos o animales.
- b. Sopesar la enfermedad frente al riesgo asociado al producto (para el feto).
- c. Alternativas de tratamiento disponibles.
- d. Población de pacientes que recibe el tratamiento (p. ej., mujeres con hipertensión pulmonar, obesidad o dolor crónico).

Bibliografía

1. Bennett JW, Chung KT. Alexander Fleming and the discovery of penicillin. *Adv Appl Microbiol.* 2001;49:163–184.
2. US Food and Drug Administration. *Sulfanilamide Disaster.* FDA Consumer Magazine; June 1981.
<https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregi>
3. Kelsey FO. Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology.* 1988;38:221–226.
4. Fintel B, Samaras AT, Carias E. *The Thalidomide Tragedy: Lessons for Drug Safety and Regulation.* Science in Society; July 28, 2009.
<http://scienceinsociety.northwestern.edu/content/articles/2009,digest/thalidomide/title-tba>.
5. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet.* 2004;363:1802–1811.
6. Greene JA, Podolsky SH. Reform, regulation, and pharmaceuticals — the Kefauver– Harris Amendments at 50. *NEJM.* 2012;367:1481–1483.
7. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet.* 2005;365:475–481.
8. Karha J, Topol EJ. The sad story of Vioxx, and what we should learn from it. *Clevel Clin J Med.* 2004;71:933–939.
9. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001;286:954–959.
10. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2:205–207.
11. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena Jr LR. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA.* 1990;264:2788–2790.
12. Graham DJ, Green L, Senior JR, Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: a case study. *Am J Med.* 2003; (114):299–306.
13. Eichler HG, Pignatti F, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for

- benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:818–826.
14. Zafiroopoulos N, Phillips L, Pignatti F, Luria X. Evaluating benefit–risk: an Agency perspective. *Regul Rapp*. 2012;9(6).
https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/4347/evaluating_benefit_risk_an_agency_perspective.pdf.
 15. US Food and Drug Administration. Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making. Draft PDUFA V Implementation Plan. Fiscal Years 2013-2017; 2013. Available online at:
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugs/CDER/UCM270122.pdf>.
 16. EMEA/CHMP/15404/2007 . *European Medicines Agency Reflection Paper on Benefit-Risk Assessment Methods in the Context of the Evaluation of Marketing Authorization Applications of Medicinal Products for Human Use*; March 19, 2008.
 17. European Medicines Agency. *Benefit-Risk Methodology Project. Work Package 4 Report: Benefit-Risk Tools and Processes* EMA/297405/2012-Revision 1; May 9, 2012.
 18. ICH Final Concept Paper. *M4E(R2): Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH M4E(R1) Guideline*; 2017.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/M4/M4E/M4E_R2/M4E_R2_Step4/M4E_R2_Step4_Current_Step4_Version_2017.pdf.
 19. ICH Harmonised Guideline. *Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH. Efficacy-M4E (R2). Current Step 4 Version*; 2017.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/M4/M4E/M4E_R2/M4E_R2_Step4/M4E_R2_Step4_Current_Step4_Version_2017.pdf.
 20. Wolka A, Warner M, Bullok K, Wang J, Radawski C, Noel R. Incorporation of a benefit-risk assessment framework into the clinical overview of marketing authorization applications. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50:130–134.
 21. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP): Module V – Risk Management Systems (Rev 2)*(EMA 838713/2011 Rev 2); 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/06/WC506250.pdf.
 22. Council for International Organizations of Medical Sciences [CIOMS] *Report of CIOMS Working Group IX: Practical Approaches to Risk Minimisation for Medicinal Products*. Geneva: World Health Organization; 2014.
 23. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP): Module XVI –Risk*

- Minimization Measures: Selection of Tools and Effectiveness Indicators (Rev 2) (EMA 204715/2012 Rev 2); 2017.*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci
24. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry. Format and Content of REMS Document. Guidance for Industry. Draft Guidance*; 2017.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM1841>
 25. Fetterman JE, Pines WL, Mickel WK, Slatko GH. *A Framework for Pharmaceutical Risk Management*. Washington, DC: Food and Law institute Press; 2003.
 26. *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*; 1938.
 27. *World Health Organization*; 2011.
<http://www.who.int/healthpromotion/conferences/7gchp/track>
 28. Fiss T, Thyrian JR, Fendrich K, Van Den Berg N, Hoffmann W. Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(2):173–181.
 29. Wolf MS, Wilson EA, Rapp DN, et al. Literacy and learning in health care. *Pediatrics*. 2009;124(suppl 3):S275–S281.
 30. Wolf MS, Gazmararian JA, Baker DW. Health literacy and health risk behaviors among older adults. *Am J Prev Med*. 2007;32(1):19–24.
 31. O’Conor R, Wolf MS, Smith SG, et al. Health literacy, cognitive function, proper use, and adherence to inhaled asthma controller medications among older adults with asthma. *Chest*. 2015;147(5):1307–1315.
 32. Peters E, Hibbard J, Slovic P, Dieckmann N. Numeracy skill and the communication, comprehension, and use of risk-benefit information. *Health Aff*. 2007;26(3):741–748.
 33. Coplan P, Noel R, Levitan B, Ferguson J, Mussen F. Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility and communication of the benefit-risk balance of medicines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:312–315.
 34. Hallgreen CE, Mt-Isa S, Liefucht A, et al. On behalf of PROTECT Benefit–Risk group. Literature review of visual representation of the results of benefit–risk assessments of medicinal products. *Pharmacoepi Drug Saf*. 2016;25:238–250.
 35. IMI-PROTECT Benefit-Risk Group. *Recommendations Report: Recommendations for the Methodology and Visualisation Techniques to be Used in the Assessment of Benefit and Risk*

- of Medicines. IMI-PROTECT Work Package 5.
<http://www.imi-protect.eu/documents/HughesetalRecommendationsforthemel>
36. Mussen F, Salek S, Walker S. A quantitative approach of benefit-risk assessment of medicines. Part 1. The development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:S2–S15.
 37. Dodgson JS, Spackman M, Pearman A, Phillips LD. *Multi-Criteria Analysis: A Manual*. London: Department for Communities and Local Government; 2009.
 38. Guo JJ, Pandey S, Doyle J, Bian B, Lis Y, Raisch DW. A review of quantitative risk-benefit methodologies for assessing drug safety and efficacy: report of the ISPOR risk-benefit management working group. *Value Health.* 2010;2010(13):657–666.
 39. European Medicines Agency. *Work Package 2 Report: Applicability of Current Tools and Processes for Regulatory Benefit-risk Assessment*, 33. London; August 31, 2010 (Special topics, Benefit-risk methodology) www.ema.europa.eu.
 40. Hoos A, Anderson J, Boutin M, Dewulf L, et al. Partnering with patients in the development and lifecycle of medicines: a call for action. *Ther Innov Regul Sci.* 2015;49:929–939.
 41. Anderson M, McCleary KK. Patient Engagement. One the path to a science of patient input. *Sci Transl Med.* 2016;8(336):336ps11:
<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6730>.
 42. European Medicines Agency (EMA). *The Role of Patients as Members of the EMA Human Scientific Committees* (EMA/351803/2010); 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Otl
 43. European Medicines Agency (EMA). *Patients' and Consumers' Working Party (PCWP)/Healthcare Professionals' Working Party (HCPWP) Topic Groups. Consolidated Report on the Activities of Topic Groups Established in 2015* (EMA/225307/2017); 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/An
 44. Johnson FR, Hauber AB, Zhang J. Quantifying patient preferences to inform benefit-risk evaluations. In: Sashegyi A, Felli J, Noel B, eds. *Benefit-risk Analysis in Pharmaceutical Research and Development*. New York: Chapman & Hall; 2013.
 45. Johnson FR, Lancsar E, Marshall D, et al. Constructing

experimental designs for discrete-choice experiments: report of the ISPOR Conjoint analysis experimental design good research practices task force. *Value Health*. 2013;16:3–13.

CAPÍTULO 14

Informática en farmacovigilancia: situación actual y proyectos futuros

Sundeep Sethi, MD, MBA

Robert Hogan, PhD

Introducción a la informática en farmacovigilancia

La informática (el uso de sistemas electrónicos para recoger, almacenar y manipular datos) es un sistema potente y necesario de todos los aspectos de la farmacovigilancia (FV). En los primeros años de la farmacovigilancia reglamentada, se manejaba un volumen relativamente pequeño de datos, la disciplina científica estaba dando sus primeros pasos y la informática presentaba bastantes limitaciones, todo lo cual favorecía el predominio de procesos analógicos en papel para la gestión de los datos sobre la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios. La evolución de la informática en farmacovigilancia (IFV) ha sido gradual y se ha centrado en las mejoras progresivas de los procesos de FV manuales, lo cual se ha visto favorecido por proveedores de tecnología especializados. No obstante, en la actualidad la farmacovigilancia precisa de unos métodos de automatización y control de los procesos, gestionar extensos conjuntos de datos y herramientas analíticas complejas; por todo ello, una IFV sólida es fundamental para la seguridad actual de los medicamentos y productos sanitarios.

El objetivo de la IFV es mejorar la eficiencia y la eficacia de la farmacovigilancia y minimizar los riesgos para todas las partes implicadas. Los pacientes y los profesionales sanitarios buscan una comunicación puntual y transparente sobre el perfil de seguridad de los productos. Las autoridades sanitarias esperan que se realicen unos análisis sólidos y reproducibles y que se garantice el cumplimiento de la normativa. Las empresas biofarmacéuticas desean mejorar la productividad, unos análisis detallados y una minimización de riesgos eficaz. Este capítulo se centra en el uso práctico de la IFV por parte de las empresas biofarmacéuticas, de conformidad con la normativa de las principales autoridades sanitarias fundadoras del Consejo Internacional de Armonización (ICH): la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) en Estados Unidos, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en la Unión Europea y la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) en Japón.

Aspectos generales que se deben tener en cuenta

- La informática mejora la eficiencia, la eficacia y el cumplimiento de la normativa de todas las actividades de FV.
- Es mucho más importante que en el pasado debido al mayor volumen de datos, a la complejidad científica y a las expectativas de las autoridades sanitarias.
- Para su implantación es necesario garantizar la interoperabilidad, contar con una validación técnica adecuada y ofrecer flexibilidad de cara a los

Para lograr la implantación satisfactoria de la IFV hay que tener en cuenta determinados aspectos específicos de la industria. En primer lugar, los almacenes de datos y los sistemas deben contar con la interoperabilidad necesaria para gestionar las múltiples fuentes de datos e integrarse con otras aplicaciones de IFV anteriores y posteriores. Esta necesidad parte de que el tratamiento y la transferencia manuales de los datos introducen ineficiencias y oportunidades para que se produzcan errores y se pierda la integridad de los datos. En segundo lugar, la IFV debe estar adecuadamente validada en cuanto a la reproducibilidad para garantizar el cumplimiento de numerosas normativas, como las relativas a farmacovigilancia, protección de datos y las prácticas correctas de investigación clínica, lo que puede ser costoso y laborioso. En tercer lugar, la IFV debe ser flexible y fácil de actualizar. Las exigencias y los procesos de la farmacovigilancia evolucionan de forma rápida y en ocasiones significativa, por lo que la IFV debe ser capaz de adaptarse a los cambios fácilmente. Estos cambios proceden de diversas fuentes, como las autoridades sanitarias (normativas nuevas o actualizaciones de las anteriores, compromisos de las autoridades sanitarias), los productos (uso de datos o técnicas específicos a medida que evoluciona el perfil de beneficio-riesgo de un producto), los socios (relaciones con otras empresas para desarrollar o comercializar conjuntamente algún producto) o internas (iniciativas para la mejora continua u otros factores empresariales).

Las tecnologías actuales y emergentes ofrecen excelentes oportunidades para la farmacovigilancia. La recogida y el análisis de datos a gran escala abren la puerta a la vigilancia de una cantidad de información que aumenta exponencialmente. Las tecnologías que lo permiten, como la automatización robótica y la computación cognitiva, incrementan la eficiencia y la reproducibilidad de los procesos. Por último, las tendencias digitales en telefonía móvil, las redes sociales y la facilidad de conexión a Internet han creado nuevas vías de información para los pacientes.

Teniendo en cuenta la *ley de Amara*, que afirma que el efecto de la tecnología tiende a sobrestimarse a corto plazo y a subestimarse a largo plazo, este capítulo se centra en la IFV actual y del futuro próximo, al tiempo que invita al lector a imaginar las posibilidades a largo plazo.

Datos y flujo de datos en farmacovigilancia

Gran parte del trabajo diario de la farmacovigilancia gira en torno a la recogida, custodia, análisis e interpretación de datos relativos a las experiencias de los pacientes con los medicamentos y los productos sanitarios. Por lo tanto, a fin de entender mejor el uso de las tecnologías que sirven de apoyo a la farmacovigilancia, resulta útil analizar antes las fuentes y la naturaleza de los datos sobre seguridad y explicar cómo se utilizan.

Fuentes de datos sobre seguridad

En la [figura 14.1](#) se presenta un esquema general del ecosistema de los datos de seguridad. Casi toda la información relativa a la seguridad del paciente se produce de manera directa o indirecta a consecuencia de una interacción entre un profesional sanitario y un paciente. Los sistemas de farmacovigilancia acceden a esa información a través de tres vías principales: la notificación directa, la notificación indirecta y el sistema sanitario.

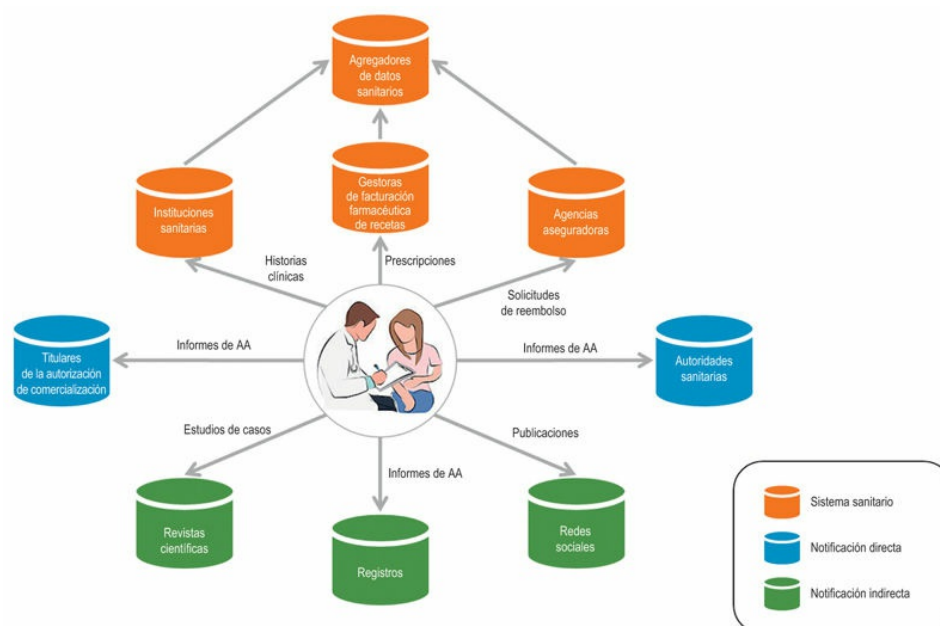


FIG. 14.1 Sistema de datos de seguridad. AA, acontecimiento adverso. (Imagen: Robert Hogan, Sundeep Sethi. Icono de médico-paciente utilizado con autorización de ©Can Stock Photo Inc.)

Notificación directa: cuando un profesional sanitario o un paciente sospechan que un acontecimiento adverso (AA) o una reacción adversa a un medicamento (RAM) está relacionado con un tratamiento, pueden transmitir esta información directamente al sistema de farmacovigilancia. Este tipo de comunicación, que suele denominarse «notificación espontánea», cumple unos criterios internacionales y contiene al menos cuatro elementos de datos

(notificador, paciente, tratamiento y acontecimiento clínico). El profesional sanitario o el paciente pueden remitir esta notificación directamente a una empresa biofarmacéutica o a la autoridad sanitaria pertinente (p. ej., el sistema MedWatch de la FDA). En ambos casos, los destinatarios de dicha información siguen unas normativas específicas para procesar las reacciones adversas y registrarlas en una base de datos de seguridad.

Datos y flujo de datos en FV

- La mayoría de los datos sobre seguridad parten de la interacción de un paciente con un profesional sanitario.
- Los datos de seguridad pueden notificarse de manera directa o indirecta o combinarse a partir de los datos de los sistemas sanitarios.
- Las empresas biofarmacéuticas incorporan los datos de seguridad, los evalúan y adoptan las medidas necesarias para optimizar la relación beneficio-riesgo del producto.
- A lo largo de las distintas etapas de la farmacovigilancia biofarmacéutica se utilizan diferentes bases de datos y aplicaciones.

Notificación indirecta: la información sobre los AA y RAM puede obtenerse a través de otras fuentes distintas de las notificaciones espontáneas. Los profesionales sanitarios pueden publicar casos clínicos en revistas científicas. La investigación clínica, que incluye los registros, también recoge y notifica las experiencias adversas asociadas a los tratamientos que reciben los pacientes. Los pacientes también crean información sobre los AA cuando publican un comentario en las redes sociales o en la página web de una asociación de pacientes. Las empresas biofarmacéuticas y las autoridades sanitarias analizan estas fuentes de datos alternativas en diversos grados.

El caso especial de un informe «solicitado» sobre un AA o una RAM es un híbrido entre la notificación directa y la indirecta. Sucede cuando una extensión de una empresa biofarmacéutica que no está dedicada a la recogida de datos de seguridad (p. ej., un programa de ayuda a los pacientes) identifica un posible AA de forma accidental. En tales casos, la empresa biofarmacéutica elabora un informe de AA (IAA).

Sistema sanitario: cuando un médico, enfermero u otro profesional sanitario interactúa con un paciente, la información se registra en el sistema sanitario, a menudo en forma de anotación en la historia clínica, receta o solicitud de reembolso al seguro médico. El análisis estadístico de estos datos de la vida real (DVR) puede derivar en información sobre seguridad. Los agregadores de datos (v. [fig. 14.1](#)) son empresas y organizaciones que recogen datos de múltiples sistemas hospitalarios, compañías aseguradoras y administradoras de beneficios farmacéuticos para crear conjuntos de datos muy extensos para llevar a cabo esos análisis. Los datos agregados pueden distribuirse (p. ej., sistema Sentinel de la FDA o Instituto de Investigación de

Resultados Centrados en el Paciente [PCORNet]) o fusionarse en una sola base de datos gestionada por empresas comerciales o autoridades sanitarias (p. ej., el sistema Clinical Practice Research Datalink de la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios). Hay que tener en cuenta que, aunque un problema de seguridad no se identifique a partir de información de un sistema sanitario, sigue siendo importante y se utiliza en farmacovigilancia para estudiar tasas generales de reacciones adversas y hacer comparaciones en las poblaciones de interés.

Flujos de datos de seguridad en las empresas biofarmacéuticas

En la [figura 14.2](#) se muestra una representación de alto nivel de los principales elementos de la cadena de valor de FV y el ecosistema de datos de seguridad asociado dentro de una empresa biofarmacéutica.

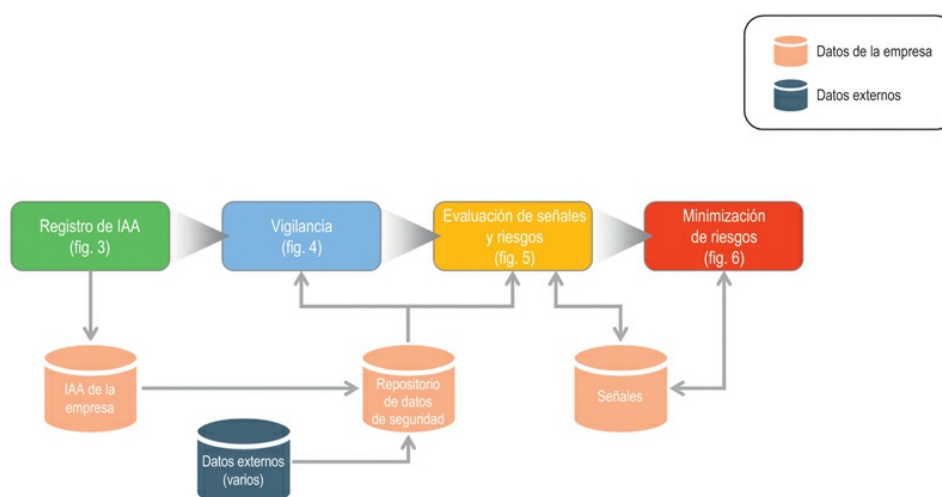


FIG. 14.2 Perspectiva general de los flujos de datos de seguridad en una empresa biofarmacéutica. IAA, informe de acontecimientos adversos. (Imagen: Robert Hogan, Sundeep Sethi).

Registro de informes de acontecimientos adversos: recogida e introducción en una base de datos de las RAM y los AA obtenidos a través de cualquier fuente, como notificaciones espontáneas, publicaciones o ensayos clínicos (v. [cap. 4](#)).

Vigilancia: revisión de la información de seguridad obtenida a través de múltiples fuentes de datos para identificar y confirmar las posibles señales de seguridad mediante los informes y representaciones del análisis de los datos (v. [cap. 2](#)).

Evaluación de las señales y del riesgo: evaluación exhaustiva de una señal de seguridad, recurriendo a más fuentes de datos para realizar una valoración crítica y establecer la causalidad, a través de medidas de exposición del paciente y la incidencia general de la reacción o

acontecimiento, así como evaluaciones de la relación beneficio-riesgo (v. [cap. 2](#)).

Minimización de riesgos: acciones dirigidas a minimizar un riesgo, como comunicaciones del riesgo (p. ej., prospecto y circulares a los profesionales sanitarios), modificaciones de la situación de un producto respecto a su autorización, formación de profesionales sanitarios y restricciones de la distribución (v. [cap. 13](#)).

Los principales repositorios de datos de farmacovigilancia que conservan las empresas biofarmacéuticas son:

Base de datos de informes de acontecimientos adversos: base de datos transaccional de todos los IAA de los productos de una empresa, que se utiliza para recoger, custodiar y transmitir los informes individuales de seguridad de un caso (ICSR, *individual case safety report*) a los socios empresariales, las autoridades sanitarias y otros destinatarios pertinentes. Los estudios clínicos suelen contar con bases de datos independientes que recogen la información de los participantes, que incluye los AA graves y no graves.

Repositorio de datos de seguridad: almacén de datos analíticos con múltiples conjuntos de datos, como los datos de IAA de la empresa y datos importados de otras fuentes de una manera optimizada y adecuada para la vigilancia sistemática y la evaluación de señales y riesgos.

Base de datos de señales: una base de datos que contiene un registro de auditoría de todas las actividades de gestión de señales llevadas a cabo durante el ciclo vital del producto, como la información utilizada, los análisis realizados y las decisiones tomadas.

Informática en farmacovigilancia para el registro de informes de acontecimientos adversos

El componente básico de la farmacovigilancia actual es el IAA. Se trata de una fuente primaria (aunque no exclusiva) de información para gran parte de la farmacovigilancia y la gestión de riesgos en sentido anterógrado y, como tal, una parte considerable de los recursos humanos y tecnológicos de farmacovigilancia están dedicados a la gestión de datos de AA y RAM. El objetivo de la recogida de estos es obtener unos datos de seguridad en bruto a partir del entorno y estructurarlos para su análisis. Consta de cuatro etapas principales: adquisición (obtención de los datos de las fuentes de AA y RAM), procesamiento (transformación en un IAA estructurado), notificación (comunicación del IAA a las autoridades sanitarias, las empresas asociadas y las partes interesadas a nivel interno) y archivo (almacenamiento y habilitación del acceso/notificación de los datos de los IAA con fines de vigilancia, así como para procesar los registros de auditoría).

Los múltiples procesos de IFV asociados al registro de IAA suelen denominarse en conjunto «base de datos de seguridad de AA y RAM». A menudo consiste en un complejo conjunto de sistemas interrelacionados que puede gestionar los datos de numerosos productos.

Aspectos especiales que se deben tener en cuenta para el registro de IAA

- Los informes de acontecimientos adversos (IAA) son la fuente básica de datos de seguridad para las actividades de farmacovigilancia.
- La tecnología insiste en la rapidez del procesamiento del IAA y de su presentación a las autoridades sanitarias para cumplir con las normativas pertinentes.
- Las convenciones y los reglamentos internacionales garantizan la estandarización de los IAA en todo el mundo, permitiendo su reproducibilidad y la puesta en común de datos.

Aspectos especiales que se deben tener en cuenta para el registro de informes de acontecimientos adversos

Existen determinados requisitos específicos para el procesamiento que resultan útiles para contextualizar el diseño y el uso de las tecnologías para

los IAA.

Notificación reglamentaria: la ley exige la presentación de determinados IAA a los organismos de supervisión y a las partes interesadas (p. ej., autoridades sanitarias, comités éticos de investigación clínica, investigadores y empresas asociadas para la comercialización/desarrollo conjuntos) de manera expeditiva. A consecuencia de ello, los procesos y sistemas que rodean la gestión de datos de AA y RAM insisten no solo en la calidad, sino también en la velocidad con que se gestionan los datos.

Criterios del Consejo Internacional de Armonización: las directrices E2A y E2D del ICH (<https://www.ich.org>) definen los criterios mínimos que debe cumplir un IAA: paciente identificable, notificador identificable, acontecimiento clínico y medicamento. Además, la directriz E2B del ICH establece un criterio global para el intercambio electrónico de IAA. Este es el protocolo de datos *de facto* para la presentación del IAA a las autoridades sanitarias y a los socios comerciales para la comercialización o el desarrollo conjuntos.

Diccionarios de codificación: el *Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico* (MedDRA) es la referencia reconocida a nivel internacional para los términos clínicos y se usa ampliamente en la gestión de los IAA. Aprobado y mantenido por el ICH, el MedDRA es una ontología jerárquica que permite asignar («codificar») un concepto clínico (p. ej., un síntoma, una prueba, un procedimiento o un diagnóstico) a un término específico. Esto permite una unificación entre todos los idiomas y entre términos variables de notificación con el fin de facilitar la repetibilidad de las clasificaciones y análisis. Asimismo, el WHODrug (aprobado por la Organización Mundial de la Salud y mantenido por el Centro de Vigilancia de Uppsala) es un diccionario jerárquico de medicamentos ampliamente reconocido.

Situación actual de la informática en farmacovigilancia para el registro de informes de acontecimientos adversos

En la [figura 14.3](#) se muestra la relación entre una base de datos de seguridad de AA moderna y las aplicaciones relacionadas.

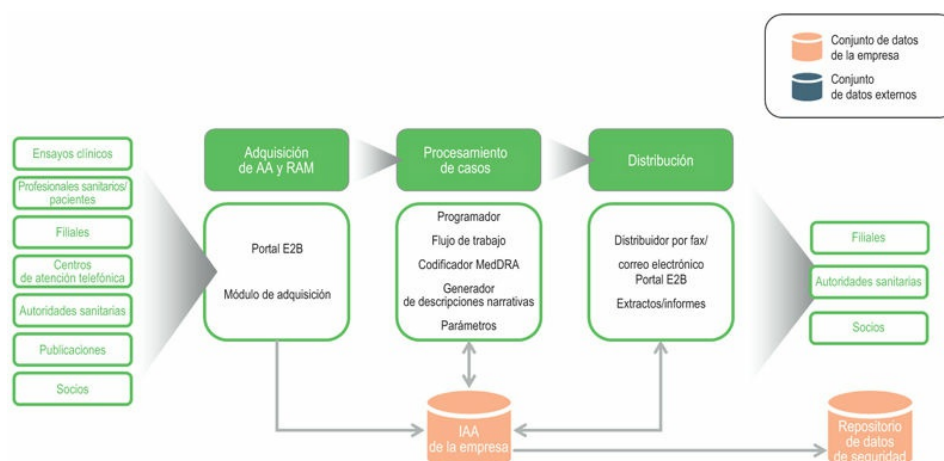


FIG. 14.3 Informática en farmacovigilancia para el registro de informes de acontecimientos adversos. AA, acontecimiento adverso; E2B, directriz E2B del Consejo Internacional de Armonización sobre la transmisión de informes individuales de seguridad de un caso. (Imagen: Robert Hogan, Sundeep Sethi).

Fuentes de datos

Investigación clínica: la investigación clínica recoge AA y actúa como fuente de datos de seguridad para compuestos en investigación y para nuevos usos en investigación de productos ya comercializados. Todos los datos sobre seguridad de un estudio deben guardarse en la base de datos del ensayo clínico, pero un subgrupo de IAA, en concreto los IAA graves, pueden copiarse en la base de datos de seguridad de AA para facilitar la notificación acelerada (es decir, en el plazo de 7 a 15 días naturales a partir del momento en que se tiene conocimiento de ellos) a las autoridades sanitarias, los comités de ética o los investigadores. En tales casos, es necesario realizar un cotejo periódico para garantizar que los datos de seguridad de las dos bases de datos coinciden.

IFV para el registro de IAA: situación actual

- La tecnología para la gestión de informes de acontecimientos adversos (IAA) suele incluir una base de datos a gran escala y aplicaciones relacionadas para la gestión de los datos de los IAA.
- Los datos sin estructurar de los IAA deben procesarse en un documento de notificación normalizado; los datos estructurados de los IAA pueden incorporarse a través de protocolos normalizados de intercambio de datos electrónicos («ICH E2B»).
- La informática en farmacovigilancia para los IAA suele incluir módulos de adquisición, una interfaz de procesamiento, automatizadores de procesos, gestores del flujo de trabajo y herramientas de distribución.

Poscomercialización: los AA y RAM que se notifican de forma directa o

indirecta (v. sección «Fuentes de datos sobre seguridad») una vez comercializado un producto se consideran informes «poscomercialización». Los datos relativos a los AA y RAM pueden obtenerse de forma sistemática a partir de otras bases de datos internas de una empresa biofarmacéutica. Estas bases de datos pueden corresponder a consultas sobre información médica, reclamaciones acerca de la calidad del producto y programas de ayuda a pacientes. Las empresas biofarmacéuticas deben evaluar y transferir los datos sobre AA y RAM de estas bases de datos a la base de datos de seguridad de AA.

Socios para el desarrollo/comercialización conjunta: es habitual que las empresas biofarmacéuticas colaboren para desarrollar o comercializar un mismo producto. En estos casos, y como suele definirse en un contrato específico, será necesario intercambiar los IAA entre las empresas para utilizarlos como apoyo de sus respectivas iniciativas de farmacovigilancia y obligaciones reglamentarias. A menudo, la base de datos de seguridad de AA de uno de los socios se define como la base de datos definitiva para toda la información relativa a la seguridad, recibiendo el nombre de «base de datos global de seguridad» (*global safety database*) del producto.

Aplicaciones

La tecnología para la gestión de los IAA de una empresa consiste en una base de datos y numerosas aplicaciones de apoyo.

Base de datos: la base de datos de IAA de seguridad debe tener capacidad para almacenar varios terabytes de IAA e información asociada (ya que una empresa biofarmacéutica grande puede tener millones de IAA). La información incluida en un IAA puede ocupar cientos de campos con datos tanto estructurados como sin estructurar, los primeros de los cuales están bien organizados y definidos (y, por tanto, facilitan la realización de búsquedas), mientras que los segundos son variables en cuanto a su formato y uniformidad (por lo que son más difíciles de localizar y analizar). En paralelo a cada IAA, del que puede haber varias versiones históricas, es necesario mantener un registro de auditoría y datos sobre el flujo de trabajo para la evolución del procesamiento de ese IAA. Además, el registro del IAA debe contener (o estar asociado a un sistema de gestión de datos que lo contenga) los documentos de origen del IAA, como el correo electrónico inicial del notificador. A nivel administrativo, las tablas de bases de datos definen niveles de funciones y de permisos, controlan el acceso de los usuarios y establecen listas de códigos para los campos estructurados.

Adquisición: los AA pueden notificarse a través de distintos medios, como llamadas telefónicas y documentos de origen escritos sin estructurar, correos electrónicos y faxes semiestructurados y transmisiones de archivos ICH E2B y aplicaciones para introducir datos locales estructurados. Los datos sin estructurar y semiestructurados deben introducirse de forma manual en la base de datos de IAA. Las tecnologías de reconocimiento óptico de caracteres resultan útiles cuando se reciben grandes volúmenes de datos sobre AA en

formatos predecibles y legibles por ordenador (fax, PDF o correos electrónicos de otras bases de datos). Un archivo ICH E2B cumple los criterios internacionales para poder transferirse entre distintas bases de datos que también cumplan esos criterios mediante un portal de transmisión establecido. Este método es rápido, rentable y, gracias a la conexión electrónica entre los sistemas, elimina la necesidad de cotejar a mano la información transferida. Por último, las aplicaciones comerciales para bases de datos de seguridad pueden contar con un módulo «vinculado» que permite a un centro de atención telefónica, una empresa local o un proveedor introducir datos sobre un AA. Si este módulo está diseñado con campos que corresponden con los de la base de datos de IAA, se puede transmitir la información sin inconvenientes.

Flujo de trabajo: el procesamiento de los AA y RAM, sobre todo si se trata de volúmenes importantes, suele asemejarse a una cadena de montaje. El flujo de trabajo electrónico permite garantizar y controlar los procesos al especificar las etapas de la producción de un IAA con asignaciones por grupos de usuarios en función de la localización geográfica, el producto o el nivel de competencias (o por combinaciones de las tres variables). Se pueden desarrollar flujos de trabajo distintos para diferentes tipos de AA y RAM. A medida que el IAA va atravesando las etapas del flujo de trabajo, se procesa cada vez más hasta obtener el archivo completo. Las principales etapas son la introducción de datos (la información notificada sobre el paciente, el fármaco y el acontecimiento), la evaluación del acontecimiento (determinar la gravedad, previsibilidad y causalidad y codificar la terminología médica) y la descripción narrativa (elaboración de un resumen del IAA de texto libre).

Una característica variable de los flujos de trabajo de los IAA es la posibilidad de añadir alertas y validaciones a las etapas del procesamiento. Cuando se habilita una alerta, si un IAA en proceso cumple determinados criterios, se emite una notificación a las personas interesadas; un ejemplo de ello sería un recordatorio de que ese acontecimiento específico va asociado a unas preguntas de seguimiento especiales que debe responder el notificador. Una validación es una señal que se envía a un procesador humano y que a veces es necesaria para que el caso avance a la etapa siguiente (como rellenar un campo obligatorio sin cumplimentar).

En una base de datos transaccional, las capacidades analíticas suelen limitarse a parámetros operativos. La monitorización del sistema (como los volúmenes de adquisición/salida, la cola de flujos de trabajo y la productividad del procesador) puede llevarse a cabo mediante preguntas y visualizaciones de inteligencia empresarial o informes de parámetros.

Automatización: los flujos de trabajo de los IAA pueden incluir aplicaciones que automaticen determinadas etapas del procesamiento. Las tecnologías actuales utilizan automatizaciones determinísticas (es decir, no utilizan ningún sistema cognitivo) que leen un campo de entrada específico y, en función de unas reglas predeterminadas, propagan un valor fijo en un campo de salida. Algunos ejemplos son:

- Codificación automática: determinados términos literales frecuentes se asignan a los códigos correspondientes del MedDRA.
- Marcado automático: a determinados acontecimientos frecuentes del MedDRA se les asigna un valor de «sí» o «no» respecto a su presencia en la información de referencia sobre la seguridad del producto.
- Identificación automática de la gravedad: a determinados acontecimientos frecuentes del MedDRA se les asigna «sí» o «no» respecto a si cumplen los criterios de gravedad del IAA.
- Narración automática: una plantilla del campo sin estructurar correspondiente a la descripción narrativa del IAA se propaga, de manera parcial o total, completándose con los valores de campos específicos obtenidos a partir del resto del IAA.

Estas automatizaciones pueden aumentar la eficiencia, pero precisan un mantenimiento manual constante de tablas y reglas, y suelen utilizar únicamente sistemas de reglas simples y no proporcionan ningún valor de retorno si no se encuentra una coincidencia perfecta.

Distribución: la última etapa consiste en identificar y transmitir los IAA notificables a los destinatarios pertinentes. Al final del procesamiento de los IAA, los motores de distribución identifican determinadas características de los informes y transmiten automáticamente los IAA en el formato adecuado al destinatario adecuado (p. ej., todos los IAA de un producto concreto se envían por correo electrónico a un socio de comercialización conjunta). Al igual que sucede con la adquisición, el protocolo ICH E2B permite la transmisión electrónica de los informes finalizados a las autoridades sanitarias y a los socios de comercialización/desarrollo conjunto. Otros mecanismos de distribución consisten en el envío de los IAA a los módulos vinculados para que la empresa local los revise y notifique, así como transmisiones por fax o correo electrónico. Los portales web son cada vez más populares para la distribución acelerada de informes de ensayos clínicos a los investigadores, ya que se trata de un método más rápido, rentable y rastreable que la distribución tradicional por correo electrónico, fax o física.

No es deseable realizar los análisis directamente en la base de datos transaccional, ya que la información es dinámica y no está optimizada para realizar búsquedas rápidas ni manipular la información de salida. Por lo tanto, otro método habitual de distribución es la transferencia frecuente (es decir, todas las noches) de los datos de los IAA de la base de datos transaccional, donde tiene lugar el procesamiento, al repositorio de datos de seguridad, con el que se realizan las actividades de vigilancia (y que está optimizado para realizar búsquedas rápidas y análisis).

Tecnologías emergentes para el registro de informes de acontecimientos adversos

Debido a la considerable cantidad de recursos asignados a registrar y procesar los IAA, la capacidad de las tecnologías emergentes para mejorar la eficiencia y la calidad del registro de AA y RAM añade un importante valor que puede reasignarse a los procesos posteriores de farmacovigilancia (vigilancia, evaluación de señales y minimización de riesgos).

Alojamiento de infraestructuras

En el momento en que se ha redactado esta obra, muchas empresas grandes siguen utilizando bases de datos de seguridad de AA y RAM locales y configuradas de manera individual. Sin embargo, esta práctica conlleva unos gastos y esfuerzos de gestión considerables para mantener este tipo de sistemas. Los avances logrados en infraestructuras y seguridad en la nube, junto con la estandarización normativa continua, mejoran tanto la viabilidad y las opciones de proveedores para albergar bases de datos de seguridad de AA y RAM, como el *software* como herramienta y los modelos multiusuario. Esta tendencia podría no solo reducir los costes globales que la industria dedica a los sistemas de IAA, sino también facilitar la normalización y la facilidad de la gestión de los IAA, al haber menos bases de datos en red, pero de mayor tamaño.

Adquisición

Las tecnologías de adquisición de AA disponibles solo abarcan una parte de los recursos, en concreto los que son rutinarios y estructurados. El procesamiento de lenguajes naturales (NLP) se encuentra en desarrollo como una forma de facilitar y posiblemente automatizar la identificación y adquisición de AA y RAM a partir de fuentes sin estructurar y así aumentar la eficiencia y uniformidad del registro.

Las dos áreas de interés como fuentes de datos sobre seguridad son las aplicaciones para móviles y las redes sociales. Se han diseñado aplicaciones móviles para la notificación de AA y RAM, como MedWatcher en Estados Unidos y WEB-RADR (Recognising Adverse Drug Reactions) en Europa. Numerosas entidades están explorando las redes sociales para determinar su posible utilidad en farmacovigilancia. Ninguna de ellas se ha convertido por el momento en una fuente primaria de IAA, y hace falta seguir investigando en ambos terrenos para identificar los mejores usos para el registro de datos relativos a la seguridad. Es importante destacar que podría ser necesario desarrollar nuevos métodos de vigilancia, dadas las diferencias con respecto a las fuentes de datos tradicionales para las actividades de farmacovigilancia.

Procesamiento

Existen varias tecnologías emergentes capaces de aumentar considerablemente la automatización del proceso de producción de IAA. La automatización robótica del proceso permite a los programas realizar muchas de las tareas sencillas y repetitivas que actualmente llevan a cabo

procesadores humanos, como la transcripción y el cotejo. La generación de lenguajes naturales podría llegar a sustituir a las plantillas de algoritmos utilizadas en la actualidad para elaborar las descripciones narrativas, dando lugar a unos IAA más comprensibles. Por último, la computación cognitiva se muestra prometedora en el sentido de que podría reemplazar a las automatizaciones determinísticas limitadas, como las utilizadas para la codificación automática y el marcado automático, por técnicas probabilísticas y de autoaprendizaje.

Tecnología en el proceso de vigilancia

Los titulares de la autorización de comercialización están obligados por ley a realizar revisiones periódicas de los IAA de cada producto para determinar si existen indicios de algún problema de seguridad emergente. Estos indicios pueden consistir en nuevos AA o RAM asociados a un medicamento o producto o bien cambios en la frecuencia, duración, gravedad o desenlace de una RAM o AA conocido. Las empresas biofarmacéuticas que manejan muy pocos IAA pueden realizar estos procesos de forma manual. En cambio, algunas empresas reciben miles de IAA al mes (¡o al día!). Con tal volumen de IAA y debido a las exigencias de las autoridades sanitarias, que solicitan el uso de estrategias analíticas de vigilancia cada vez más sofisticadas, muchas empresas intentan automatizar la vigilancia en diversos grados. Las autoridades sanitarias realizan una vigilancia de los tratamientos médicos independiente de la realizada por las empresas biofarmacéuticas; un ejemplo de ello es el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Las normativas (p. ej., el módulo X de las guías sobre buenas prácticas de farmacovigilancia de la EMA) aceleran la necesidad de contar con métodos analíticos avanzados y ampliar las fuentes de datos, con la consiguiente tendencia al aumento del uso de la tecnología en las actividades de vigilancia.

Situación actual de la informática en farmacovigilancia para las actividades de vigilancia

En la [figura 14.4](#) se ilustran las principales actividades y fuentes de datos del proceso de vigilancia.

IFV para actividades de vigilancia

- Las tecnologías de vigilancia facilitan la búsqueda e identificación de señales en distintos conjuntos de datos.
- Los repositorios de datos son útiles para gestionar los distintos conjuntos de datos internos y externos.
- Las tecnologías avanzadas para notificar, visualizar y analizar los datos permiten identificar señales entre grandes cantidades de datos de distintos tipos.

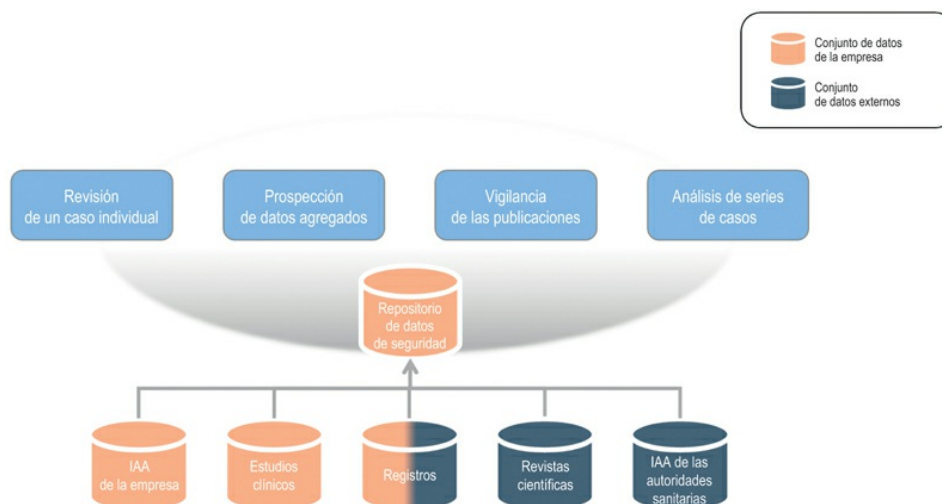


FIG. 14.4 Informática en farmacovigilancia para actividades de vigilancia. IAA, informe de acontecimientos adversos. (Imagen: Robert Hogan, Sundeep Sethi).

Fuentes de datos

Las fuentes de datos primarias para las actividades de vigilancia suelen ser los datos de los propios IAA de la empresa (poscomercialización y clínicos) y las bases de datos de las autoridades sanitarias, como el sistema de notificación de acontecimientos adversos de la FDA (FAERS) y la base de datos EudraVigilance de la EMA. Estas fuentes de datos tienen un tamaño del orden de gigabytes y pueden manejarse fácilmente con tecnología tradicional para bases de datos relacionales. Pueden transferirse a un repositorio de datos de seguridad analítico. También es necesario realizar búsquedas en las publicaciones científicas. Por último, se pueden evaluar otros conjuntos de datos relacionados con la seguridad (p. ej., datos de centros de toxicología, informes de registros) como parte de las actividades de vigilancia.

Procesos y aplicaciones

En cada uno de los subprocesos de la [figura 14.4](#) se utilizan aplicaciones informáticas para automatizarlos en mayor o menor medida.

Revisión de un caso individual: la revisión de IAA individuales permite identificar nuevas asociaciones entre los medicamentos y los acontecimientos. El componente del flujo de trabajo de la base de datos de seguridad de RAM y AA se puede utilizar para encaminar los ICSR hacia los profesionales médicos adecuados para su evaluación (durante o después del procesamiento del IAA). Cada empresa establece diferentes políticas respecto a qué casos deben revisarse de inmediato en función de su gravedad, previsibilidad, la aparición de efectos clínicos determinados u otros acontecimientos de interés.

Prospección de datos agregados: esta parte de la vigilancia conlleva la realización de análisis estadísticos y la elaboración de representaciones gráficas para identificar patrones y tendencias en los datos agregados de los ICSR que podrían predecir una reacción adversa. Se utilizan algoritmos automatizados para facilitar la identificación de posibles nuevos AA y RAM y

cambios de tendencias en la frecuencia, duración, gravedad o el desenlace, como los modelos estadísticos de desproporcionalidad, entre los que se encuentran el índice de notificación proporcional y la media geométrica bayesiana empírica (v. [cap. 2](#)). Existen programas informáticos comercializados de fácil acceso que señalan automáticamente los resultados que se encuentran por encima de un umbral predeterminado para revisarlos con más detalle, realizan informes adicionales para evaluar las supuestas tendencias y permiten a los usuarios obtener listas desglosadas de casos similares, e incluso los detalles de cada caso.

Vigilancia de las publicaciones: las empresas biofarmacéuticas están obligadas por ley a realizar revisiones periódicas de las publicaciones médicas y científicas; esto puede llevarse a cabo mediante la realización de búsquedas una o dos veces por semana entre varias bases de datos de publicaciones (p. ej., Medline, Embase), para lo cual el grado de automatización es variable. Una empresa con una cartera de productos limitada puede realizar búsquedas manuales con herramientas de acceso en línea. Cuando la cartera de productos es más grande, se pueden utilizar herramientas de búsqueda bibliográfica que permiten almacenar términos de búsqueda, ejecutarlos de forma automática, presentarlos para su revisión y rastrear el proceso de revisión y disposición. Es fundamental que las empresas desarrollen (y mantengan) unos términos de búsqueda óptimos que les permita identificar los artículos relevantes y eliminar los irrelevantes.

Análisis de series de casos: esta actividad de vigilancia consiste en analizar con profundidad un grupo de IAA semejantes a fin de confirmar determinadas señales. Las herramientas comerciales de prospección de datos agregados ofrecen algunas funciones sencillas para el análisis de series de casos, como búsqueda, clasificación, filtro y elaboración de estadísticas desglosadas simples. A menudo es necesario un análisis más complejo, como cuando los casos contienen anotaciones de nuevas variables derivadas de la revisión médica del caso y se realizan análisis más sofisticados con los datos obtenidos. En el momento en que se ha redactado este libro, no existe ningún producto comercializado que permita analizar series de casos completas, por lo que el modelo predominante consiste en descargar y analizar los datos mediante aplicaciones que utilizan hojas de cálculo.

Rastreo de la vigilancia: las empresas biofarmacéuticas deben rastrear sus procesos de vigilancia y documentarlos en un formato compatible con las auditorías internas y de las autoridades sanitarias. Las herramientas comerciales de vigilancia disponibles en la actualidad no ofrecen un flujo de trabajo automatizado ni herramientas de rastreo adecuadas para esta finalidad. A consecuencia de ello, se suele hacer mediante un proceso manual, de manera que las programaciones se almacenan en programas informáticos convencionales de productividad empresarial o en una base de datos simple. Las empresas cada vez recurren más a tecnologías de gestión del proceso empresarial (BPM, *business process management*) configuradas para estas finalidades de farmacovigilancia, ya que no solo facilitan el

cumplimiento del proceso conforme a flujos de trabajo controlados y uniformes, alertas de proceso y recordatorios para los usuarios e informes de seguimiento, sino que también proporcionan registros de auditoría de las actividades de vigilancia.

Tecnologías emergentes de informática en farmacovigilancia

La siguiente generación de tecnología para farmacovigilancia se caracterizará por:

- Fuentes de datos ampliadas para la prospección de datos agregados.
- Métodos analíticos predictivos más complejos.
- Aplicaciones con programas integrados que mejoren la visualización de datos y faciliten el proceso de vigilancia en su totalidad.
- Bases de datos de «señales» validadas que registren una historia exhaustiva de todas las actividades de farmacovigilancia, evaluación de señales y evaluación de la relación beneficio-riesgo a lo largo del ciclo vital de un producto.

Fuentes de datos ampliadas: la revisión de los datos internos de AA y RAM de la empresa seguirá siendo decisiva para las actividades de farmacovigilancia. Sin embargo, se ampliará el uso de datos provenientes de las autoridades sanitarias más allá del FAERS. Según la normativa de la EMA (módulo IX sobre buenas prácticas de farmacovigilancia), es obligatoria la vigilancia de los datos a través de EudraVigilance. Aunque no es obligatorio, las empresas también pueden utilizar los datos del sistema VigiBase de la Organización Mundial de la Salud para obtener mayor variedad en las fuentes de datos de AA y RAM.

Una de las limitaciones de los datos de las autoridades sanitarias son los periodos de actualización relativamente prolongados. A medida que la industria y los organismos reguladores avancen más deprisa para obtener autorizaciones gracias a estrategias más complejas de gestión de riesgos en torno a la comercialización, se utilizarán cada vez más datos de los sistemas de historias clínicas electrónicas para vigilar los aspectos de seguridad casi en tiempo real.

Análisis predictivos complejos: aunque los índices de desproporcionalidad resultan útiles para priorizar las relaciones fármaco-acontecimiento que deben revisarse, también presentan limitaciones (v. [cap. 2](#)). La más importante de ellas es que los índices de desproporcionalidad solo son útiles si la fuente de datos es lo suficientemente variada como para permitir el cálculo de unas tasas generales de los acontecimientos. Esto funciona bien con las bases de datos de las autoridades sanitarias, que abarcan todos los medicamentos y productos comercializados, pero no tanto

con las bases de datos de las empresas, que se basan en una cartera de medicamentos y productos limitada y en la que puede predominar uno o dos productos de mayor volumen. Se está investigando para identificar nuevos métodos que no dependan de las tasas generales. Jokinen y cols.¹, por ejemplo, elaboraron un algoritmo de «análisis de criba» que simula el método utilizado por los revisores expertos para evaluar las tendencias en la frecuencia de los acontecimientos. Observaron que los análisis de criba coincidían y complementaban los índices de desproporcionalidad. Se espera que este tipo de investigaciones aceleren el uso de métodos estadísticos predictivos y algoritmos de autoaprendizaje para identificar casos específicos de interés y patrones de acontecimientos sospechosos entre los datos agregados. Los sistemas de farmacovigilancia de nueva generación deberán ser lo bastante flexibles como para sustentar estos experimentos e implementar rápidamente unos métodos analíticos eficaces en el uso de los productos.

Programas de vigilancia integrados: las fuentes de datos ampliadas, los métodos analíticos más complejos, el aumento del grado de escrutinio por parte de las autoridades sanitarias y la disponibilidad limitada de científicos con experiencia en datos de seguridad son algunos de los factores que impulsarán el desarrollo de la nueva generación de programas informáticos de vigilancia, caracterizados por:

- Integración fluida de las funciones de la aplicación.
- Automatización de todo el flujo de trabajo.
- Fuentes de datos de arranque automático.
- Entornos de pruebas (*sandboxes*) para el desarrollo de nuevos algoritmos de farmacovigilancia.
- Visualización gráfica de casos individuales y tendencias de datos agregados.
- Algoritmos de NLP/aprendizaje automático para la vigilancia de publicaciones y de datos sin estructurar.
- Herramientas omnifuncionales para el análisis de series de casos.

Actualmente, varios proveedores comerciales están desarrollando aplicaciones web en la nube con el objetivo de automatizar por completo el proceso de vigilancia y facilitar el cumplimiento de las exigencias cada vez mayores de las autoridades reguladoras. Muchos de estos sistemas se basarán en tecnologías BPM para automatizar el flujo de trabajo y el rastreo de la vigilancia. Las herramientas BPM realizarán búsquedas en los programas de seguimiento en línea, generarán análisis/informes/gráficos en segundo plano, los enviarán a analistas de seguridad para que los revisen y registrarán los resultados de la evaluación en una base de datos de señales para documentar el cumplimiento. La interfaz de usuario de estas aplicaciones de seguimiento se integrará perfectamente dentro del proceso empresarial, reforzando la uniformidad del proceso y optimizando la productividad de los analistas de

seguridad.

Existe una excelente oportunidad de mejorar la productividad y eficacia en el seguimiento de las publicaciones y la evaluación de conjuntos de datos sin estructurar (incluso internos) mediante tecnología de NLP y autoaprendizaje. Actualmente, las búsquedas estáticas deben ser muy extensas para garantizar que no se pasa por alto nada importante. A consecuencia de ello, es necesario que las personas encargadas revisen grandes cantidades de artículos o registros irrelevantes para identificar cualquier posible «aguja en el pajar». Las tecnologías avanzadas ofrecen un valor anticipado al filtrar los resultados de la búsqueda para que los revisores humanos centren el análisis únicamente en los artículos más relevantes.

También es previsible que los sistemas del futuro aporten mejoras considerables al análisis de series de casos. Para ello no es necesario cambiar de tecnología, sino desarrollar aplicaciones informáticas que proporcionen la flexibilidad de una hoja de cálculo con un apoyo automatizado para anotaciones de los casos, estadísticas y representaciones gráficas.

Base de datos de señales: para demostrar que se cumple con la normativa será necesario mantener una base de datos con todas las actividades de vigilancia realizadas a lo largo del ciclo vital de un medicamento o producto. Las herramientas BPM utilizadas para el rastreo de la vigilancia pueden hacer gran parte del trabajo al registrar automáticamente las actividades de vigilancia a medida que se efectúan. No obstante, también será necesario conservar enlaces a los datos reales utilizados, los análisis realizados y la documentación del razonamiento que desembocó en la determinación de si la señal existía o no. La base de datos de señales registrará esta información para su seguimiento y se extenderá en sentido anterógrado a través de la evaluación de señales, la evaluación de la relación beneficio-riesgo y la gestión de riesgos, para así ofrecer una perspectiva histórica exhaustiva de la seguridad de cada medicamento o producto.

Tecnología para la evaluación de señales y riesgos

Una vez confirmada una señal, hay que evaluarla a fondo para determinar si se trata de una reacción adversa a un medicamento (es decir, si existe una relación causal con el tratamiento) y, de ser así, la magnitud del riesgo para la salud pública. Si se determina que existe un riesgo, se realizarán más análisis para determinar si la nueva RAM repercute en el balance global beneficio-riesgo del medicamento (es decir, se realiza una evaluación de la relación beneficio-riesgo [v. [cap. 13](#)]).

La vigilancia y la evaluación de señales/riesgos conforman un espectro continuo. Aunque la vigilancia conlleva la realización de evaluaciones periódicas de una fuente de datos limitada mediante análisis estandarizados, la evaluación de señales/riesgos, por el contrario, conlleva el diseño de estrategias de análisis específicas del problema, el uso de datos de múltiples fuentes y métodos analíticos más complejos. Los miembros del equipo de gestión de la seguridad colaboran para desarrollar una estrategia de evaluación, registrar los datos adecuados, analizarlos e interpretarlos y posteriormente elaborar un informe de la evaluación.

IFV para la evaluación de señales y riesgos

- La evaluación de señales y riesgos a menudo precisa una validación con conjuntos de datos externos adicionales, por ejemplo, conjuntos de datos extensos de la vida real.
- En estas circunstancias aparecen los retos planteados por los «macrodatos» (*big data*), como un tamaño suficiente del repositorio, métodos y aplicaciones analíticos complejos y un funcionamiento satisfactorio del sistema.

Situación actual de la informática en farmacovigilancia para la evaluación de señales y riesgos

La tecnología utilizada para la evaluación de riesgos y señales (v. [fig. 14.5](#)) tiende a ser una extensión de la tecnología de vigilancia, con algunas diferencias clave.

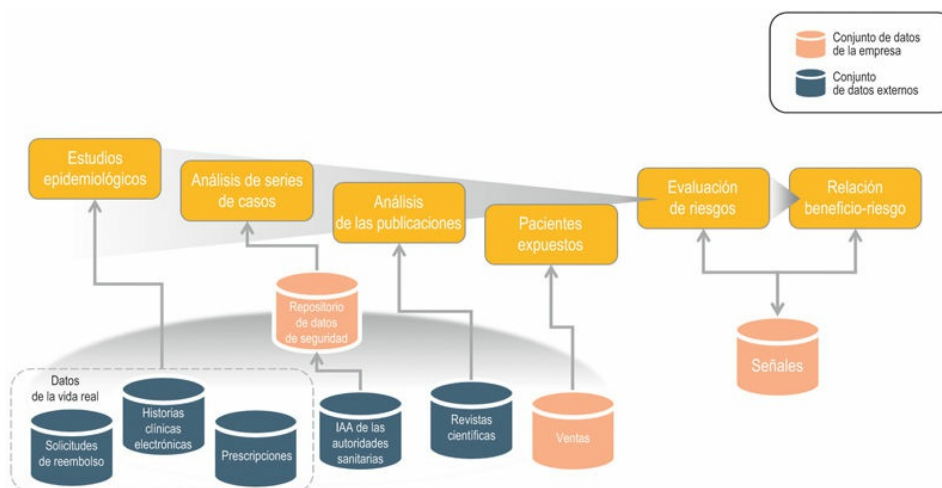


FIG. 14.5 Informática en farmacovigilancia para la evaluación de señales y riesgos. IAA, informe de acontecimientos adversos. (Imagen: Robert Hogan, Sundeep Sethi).

Estimación de pacientes expuestos: para evaluar el riesgo es necesario normalizar los datos de los AA y RAM mediante estimaciones de la exposición de la población. Para estimar los pacientes expuestos a menudo se utilizan datos de ventas o distribución como indicador indirecto de la exposición. Sin embargo, estos datos comerciales podrían no expresar la exposición clínica real que se desea conocer, por lo que puede ser necesario realizar cálculos complejos, que la IFV puede facilitar e incluso automatizar.

Datos de seguridad de la vida real: uno de los objetivos de esta etapa es utilizar fuentes de datos adicionales para evaluar las señales y el riesgo. Los DVR como los obtenidos a partir de las solicitudes de reembolso de los seguros médicos, las recetas y las historias clínicas electrónicas ofrecen formas alternativas de responder a las hipótesis planteadas sobre aspectos de seguridad. Sin embargo, el análisis farmacoepidemiológico de estas fuentes de «macrodatos» (*big data*) se enfrenta a varias dificultades, siendo la más importante el volumen de los datos (es decir, el manejo de enormes conjuntos de datos).

En el momento en que se redacta este libro, una reconocida base de datos de reembolso de seguros médicos contiene al menos 3,6 TB de datos, lo que equivale aproximadamente a 1.000 veces el tamaño de toda la base de datos de seguridad de la FDA correspondiente a 2017. Es complicado trabajar con bases de datos con un tamaño de terabytes debido a las limitaciones en cuanto al funcionamiento de las tecnologías de redes y discos duros. Teniendo en cuenta la velocidad normal de transferencia de datos entre redes, se tarda varias horas en realizar un solo pase por una base de datos tan extensa, y a menudo hacen falta varios pases durante el desarrollo de una cohorte farmacoepidemiológica. Es necesaria una tecnología radicalmente distinta que permita generar cohortes a gran velocidad y facilite la realización de análisis sofisticados con datos de la vida real, como se describe más adelante.

Evaluación de la relación beneficio-riesgo: aunque la evaluación de

señales y riesgos es muy analítica y cuantitativa, la evaluación de la relación beneficio-riesgo es actualmente más subjetiva. Los esquemas y representaciones gráficas del balance beneficio-riesgo (p. ej., gráficos de bosque, árboles de valores) son fundamentalmente un apoyo, siendo fundamental el criterio médico (v. [cap. 13](#)).

Tecnologías emergentes de informática en farmacovigilancia para la evaluación de señales y riesgos

Se prevé que la tecnología para la evaluación de señales y riesgos avance en dos dimensiones de forma simultánea:

Plataforma integrada para la evaluación de la seguridad: la mayor parte del desarrollo comercial se centra actualmente en sistemas de vigilancia integrados como los descritos en el apartado «Tecnologías emergentes de informática en farmacovigilancia». En el futuro, la diferenciación entre vigilancia y evaluación no estará tan definida y aparecerá una única plataforma integrada para la evaluación de la seguridad que servirá de apoyo a todo el ciclo vital de las señales. Los analistas podrán acceder directamente a todas las fuentes de datos y a una amplia variedad de herramientas analíticas y de gráficas con las que podrán explorar rápidamente los problemas de seguridad. Las plataformas del futuro también ofrecerán «entornos de pruebas» (*sandboxes*) para el desarrollo y la evaluación de nuevas herramientas analíticas. Esto resultará especialmente útil para la evaluación de la relación beneficio-riesgo, para la que existen numerosos métodos cualitativos y cuantitativos y otros que se están evaluando (v. [cap. 2](#)).

Análisis de alto rendimiento de datos de seguridad de la vida real: en un futuro próximo, las plataformas para el análisis de DVR de seguridad se caracterizarán por la velocidad, las representaciones gráficas y el rastreo. Se contará con bases de datos paralelas de enorme capacidad ubicadas en la nube que serán capaces de almacenar cientos de terabytes de datos. Serán necesarias herramientas de cálculo y búsqueda de gran velocidad para acelerar la generación de cohortes epidemiológicas en uno o dos órdenes de magnitud a fin de crear un entorno en el que las hipótesis puedan explorarse rápidamente con DVR. Esto puede lograrse dividiendo las bases de DVR entre muchos servidores y ejecutando búsquedas paralelas en los distintos «fragmentos» de la base de datos. Con este objetivo se han desarrollado tecnologías gratuitas como Hadoop, así como numerosas herramientas a partir de ellas, que se utilizan en las plataformas actuales para el análisis de DVR. Una vez resuelto el problema fundamental del funcionamiento, será relativamente sencillo crear un entorno científico analítico de datos que integre el acceso a los datos de las cohortes, el desarrollo de código (programación) en diversos lenguajes de análisis estadístico, la visualización

de los datos y el registro de auditorías.

Tecnologías de informática en farmacovigilancia para la minimización de riesgos

A diferencia de las primeras fases del flujo de datos en farmacovigilancia, que se centran en la *adquisición* y el análisis interno, la minimización de riesgo hace hincapié en el *flujo de salida* de información hacia los pacientes, los profesionales sanitarios y otros sectores interesados. Esto incluye las medidas habituales de minimización de riesgos (p. ej., ficha técnica del producto) y las medidas adicionales de minimización de riesgos (p. ej., estrategia de evaluación y atenuación de riesgos [v. [cap. 13](#)]).

Objetivos de la tecnología para la minimización de riesgos

Los objetivos de la FIV dirigida a respaldar las iniciativas de minimización de riesgos (v. también [cap. 13](#)) son:

- Simplificar el desarrollo de los programas y materiales para la minimización de riesgos.
- Garantizar la implementación sólida de los programas de minimización de riesgos.
- Posibilitar la evaluación de la eficacia de los programas de minimización de riesgos.

IFV para la minimización de riesgos

- Las medidas habituales de minimización de riesgos no precisan una informática en farmacovigilancia (IFV) especializada.
- Las medidas adicionales de minimización de riesgos dependen de los datos y la IFV para diseñar, implementar y evaluar los programas.
- En el futuro, la minimización de riesgos podría utilizar aplicaciones móviles, dispositivos conectados y la computación cognitiva para mejorar las intervenciones.

Al margen de las medidas habituales, los programas de minimización de riesgos varían enormemente (p. ej., educación de pacientes/profesionales sanitarios, controles analíticos adicionales, distribución restringida), por lo que utilizan una gran variedad de tecnologías de apoyo específicas en función de la naturaleza de cada programa. Habitualmente consisten en aplicaciones generales utilizadas para la IFV, más que aplicaciones

especializadas de farmacovigilancia.

Situación actual de la informática en farmacovigilancia para las medidas habituales de minimización de riesgos

Las medidas habituales de minimización de riesgos (como la ficha técnica, el tamaño del envase, el acondicionamiento y la necesidad de receta) forman parte de las actividades habituales de la aprobación del medicamento y su gestión continua, por lo que no se utilizan técnicas de IFV especializadas de forma sistemática. No obstante, las primeras redacciones de la ficha técnica, acondicionamiento y autorizaciones del producto suelen estar gestionadas por equipos multidisciplinares y conllevar interacciones y solicitudes reglamentarias, por lo que se utilizan tecnologías de flujo de trabajo y repositorios de documentos para cumplir, comunicar y documentar los procesos.

Situación actual de la informática en farmacovigilancia para las medidas adicionales de minimización de riesgos

En la [figura 14.6](#) se ilustran las fuentes de datos y aplicaciones utilizadas con frecuencia en la gestión de programas de medidas adicionales de minimización de riesgos.

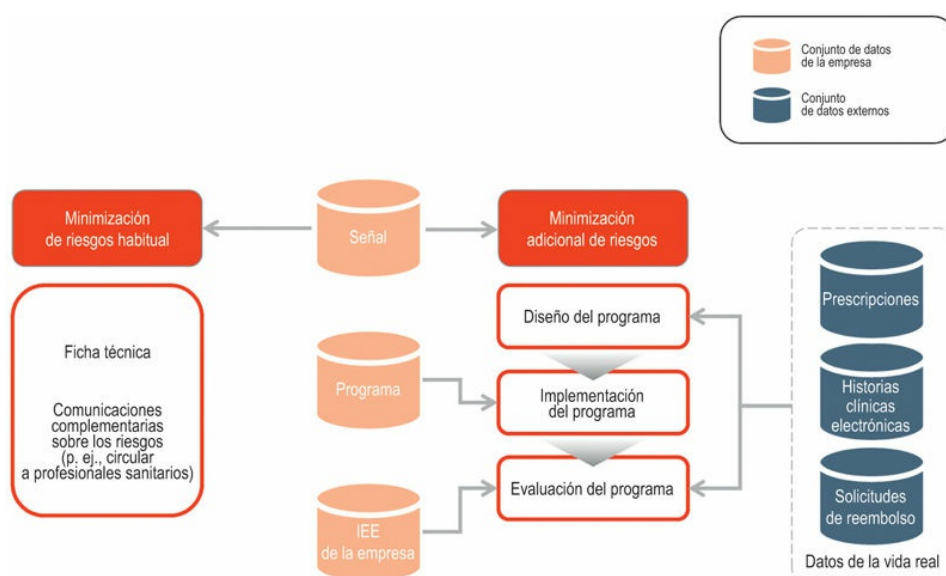


FIG. 14.6 Informática en farmacovigilancia para la minimización de riesgos. AA, acontecimiento adverso. (Imagen: Robert Hogan, Sundee Sethi).

Diseño del programa: en la creación de un programa de minimización de riesgos se utilizan diversas fuentes de datos. Los datos de la evaluación de señales esbozan la naturaleza del riesgo del medicamento o producto. Los datos de prescripción o historias clínicas electrónicas permiten conocer los patrones de práctica y la probabilidad del riesgo. En el caso de programas con componentes de comunicación (p. ej., envío de circulares a profesionales sanitarios), se pueden utilizar bases de datos de prescriptores para dirigir las comunicaciones a los destinatarios más adecuados.

El diseño y la elaboración de materiales para las medidas adicionales de minimización de riesgos a menudo conllevan la necesidad de amplios equipos multidisciplinares que utilizan tecnologías de coordinación para procesar el flujo de trabajo y la gestión de documentos. También se puede comprobar la posible eficacia de los materiales del programa antes de su implementación mediante programas informáticos que determinan la legibilidad u otros factores humanos de interés.

Implementación del programa: dentro de una empresa biofarmacéutica, el flujo de trabajo y los repositorios de documentos se utilizan para gestionar la distribución de la información y los materiales del programa entre las empresas locales (p. ej., las filiales) o los socios, que los implementan en sus zonas respectivas. Estos sistemas facilitan la comunicación bidireccional, incluida la negociación o autorización de las variaciones locales de los programas.

En cuanto a los programas con un componente educativo unidireccional, se pueden utilizar páginas web o aplicaciones para móviles para distribuir los materiales además de los medios tradicionales, y es necesario contar con una base de datos para registrar la distribución de los materiales. En caso de que sea necesario un registro, certificado o confirmación por parte de los profesionales sanitarios, farmacias o pacientes, se puede emplear un sistema, como un portal web, para facilitar y rastrear estas transacciones bidireccionales. Con programas sumamente complejos que restringen la distribución (p. ej., a las farmacias o profesionales acreditados) o precisan un seguimiento adicional (p. ej., prueba de embarazo negativa), se establecen sistemas complejos y bases de datos específicas del programa junto con los canales dirigidos a las diversas partes interesadas con el objetivo de intercambiar y almacenar información sobre el paciente, el prescriptor, la farmacia y el medicamento o producto.

Evaluación del programa: la evaluación de los programas de medidas adicionales de minimización de riesgos se divide en medidas del proceso y de los resultados (módulo XVI sobre buenas prácticas de farmacovigilancia de la EMA). Las medidas del proceso evalúan la fiabilidad de las operaciones del programa. En el caso de los programas con unos requisitos de distribución e inclusión, los informes de los sistemas de implementación comentados anteriormente son fundamentales y deben tenerse en cuenta al diseñar la base de datos y las aplicaciones. En algunos programas es necesario evaluar el grado de comprensión de los materiales educativos y del programa, para lo

cual a menudo se utilizan encuestas electrónicas. Los patrones de la práctica clínica pueden evaluarse mediante la aplicación de herramientas de análisis estadístico a las bases de datos de historias clínicas electrónicas, prescripciones y solicitudes de reembolso de los seguros médicos (es decir, estudios de utilización de medicamentos). Las medidas de resultados evalúan la aparición real de AA y RAM y, en función de la naturaleza del riesgo, pueden evaluarse a partir de la base de datos de seguridad central (notificación espontánea de AA y RAM).

Tecnologías emergentes para la minimización de riesgos

Las tecnologías emergentes ofrecen la oportunidad de mejorar las opciones y la eficacia de los programas de minimización de riesgos. Algunos programas ya utilizan aplicaciones para móviles, pero el aumento de la penetración, seguridad y sofisticación de estas aplicaciones incrementarán su alcance, sobre todo en países con una estructura tradicional limitada, y podría mejorar la eficacia del aprendizaje por parte de los usuarios. Además, el auge de los dispositivos conectados a Internet y los dispositivos portátiles puede mejorar la gestión de riesgos en los casos en los que las conductas del paciente constituyen un factor que tener en cuenta, y podrían permitir la monitorización del paciente en tiempo real y la detección precoz de AA y RAM durante el tratamiento. Por último, la mayor disponibilidad y la mejora de las medidas de custodia de las fuentes de datos sanitarios, junto con el aumento del uso de historias clínicas electrónicas, pueden mejorar la oportunidad y la confianza en la determinación de la eficacia de los resultados (en comparación con el método actual, más lento y costoso, al depender de los estudios epidemiológicos y de utilización de medicamentos).

Otras tecnologías informáticas para la seguridad del paciente

La informática se utiliza de diversas formas en los sistemas sanitarios para garantizar la seguridad del paciente. Dos aspectos importantes externos al ámbito de la empresa biofarmacéutica son el contexto asistencial y las autoridades sanitarias.

Informática en el contexto asistencial

Un aspecto de la seguridad del paciente en el contexto asistencial que ha suscitado un gran interés es la evitación de los errores de medicación. Los hospitales y las farmacias pueden utilizar herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas; cuando se introduce una receta electrónica, estas herramientas pueden advertir a los usuarios acerca de posibles alergias a medicamentos, interacciones farmacológicas y parámetros posológicos. En el momento de administrar el fármaco, se comprueba la identidad del fármaco y del paciente para garantizar que se administra el medicamento correcto al paciente correcto.

Informática en farmacovigilancia y autoridades sanitarias

Las autoridades sanitarias tienen el cometido de garantizar la seguridad y el bienestar de sus ciudadanos. Esto no solo conlleva el establecimiento y la aplicación de regulaciones dirigidas a los responsables de desarrollar, fabricar y comercializar medicamentos y productos biotecnológicos, sino también la ejecución de sus propias iniciativas de farmacovigilancia y minimización de riesgos. Para conseguirlo, utilizan tecnologías similares a las descritas en este capítulo para registrar directamente los AA y RAM, analizar los datos de seguridad y evaluar y gestionar los riesgos.

Las autoridades sanitarias también ocupan una posición privilegiada para promover iniciativas tecnológicas a gran escala. Un ejemplo de ello es el proyecto WEB-RADR, financiado por IMI (Iniciativa de Medicamentos Innovadores), una alianza público-privada de la Unión Europea para la investigación sanitaria. Este proyecto «pretende aprovechar el poder de las redes sociales y las nuevas tecnologías para la farmacovigilancia» e incluye el desarrollo de una aplicación para móvil que permite registrar IAA y herramientas de prospección de datos de las redes sociales (<https://web-radr.eu>). Otro ejemplo es la iniciativa Sentinel de la FDA. Diseñada para complementar su programa tradicional de IAA, Sentinel permite a la FDA «acceder de manera rápida y segura a la información procedente de grandes cantidades de datos sanitarios electrónicos, como historias clínicas

electrónicas, solicitudes de reembolso de los seguros médicos y registros, a partir de un grupo variado de asociados para la puesta en común de datos» (<https://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative>).

Informática para la seguridad del paciente al margen de las empresas biofarmacéuticas

- Aunque este capítulo se centra en la informática para farmacovigilancia desde la perspectiva de una empresa biofarmacéutica, intervienen otros agentes.
- Los sistemas sanitarios pueden utilizar tecnologías «a pie de cama» para minimizar los errores de medicación.
- Las autoridades sanitarias también llevan a cabo actividades de vigilancia y exploran activamente nuevos modelos de datos y tecnologías que sirvan de apoyo a la farmacovigilancia y a la salud pública.

Conclusión

Las aplicaciones tecnológicas complejas son uno de los requisitos *de facto* de un sistema moderno de farmacovigilancia, desde las bases de datos y los flujos de trabajo de procesamiento que registran los datos de seguridad esenciales hasta las herramientas analíticas y de notificación que permiten a los científicos determinar el perfil de riesgo clínico de un producto o medicamento. En la actualidad, las unidades de farmacovigilancia de las empresas biofarmacéuticas y las autoridades sanitarias utilizan una amplia variedad de herramientas comerciales e internas, cuyo desarrollo sigue aumentando año tras año.

La evolución de las funciones de la vigilancia de la seguridad de los productos biofarmacéuticos, que ha pasado de una práctica con escaso volumen y muy subjetiva al elevado volumen y al uso sistemático científico en la actualidad, está estrechamente vinculada al avance de las tecnologías informáticas que le sirven de apoyo. Este patrón se mantendrá sin ninguna duda. Las partes interesadas (pacientes, profesionales sanitarios, autoridades sanitarias y fabricantes biofarmacéuticos) desarrollarán tratamientos clínicos más complejos, establecerán unos criterios superiores para la transparencia de la información y la protección de la salud pública y exigirán una mayor eficacia de los sistemas sanitarios. A consecuencia de ello, las expectativas acerca de los conocimientos sobre farmacovigilancia y la gestión de riesgos aumentarán en consonancia, y serán las nuevas tecnologías emergentes (nuevas fuentes de datos, funcionalidades informáticas mejoradas, aplicaciones para posibilitar los procesos y redes humanas) las que aportarán las soluciones.

Apéndice I: esquema general de las tecnologías en FV

En la [tabla 14.1](#) se muestra un esquema de las categorías y los tipos específicos de tecnologías utilizadas en farmacovigilancia.

Tabla 14.1

Tecnologías con utilidades actuales o posibles en farmacovigilancia

Categoría	Tecnología	Descripción
Programas informáticos necesarios	Bases de datos	Almacenes de datos que albergan múltiples tipos de datos estructurados y sin estructurar para fines transaccionales (custodia), analíticos (manipulación) y archivísticos (registro). Puede asociarse y agregarse a almacenes de datos mayores (p. ej., «repositorios de datos»).
	Flujos de trabajo	Programa informático que gestiona el trabajo en las distintas etapas predeterminadas de un proceso, posiblemente con usuarios distintos en cada etapa. Se usa para garantizar el cumplimiento del proceso y también registra las actividades con fines de auditoría y notificación.
	Automatización robótica de procesos	Herramientas basadas en normas que imitan tareas humanas rutinarias, como la transcripción (copia) o transformación (búsqueda de valores) de datos dentro de un sistema o entre varios sistemas.
	Notificación	Herramienta de salida que extrae los datos de los sistemas y bases de datos en formatos estructurados para presentarlos al destinatario final. Incluye herramientas de visualización con representaciones gráficas de los datos de salida.
Equipo e infraestructura	Computación distribuida	Redes físicas o virtuales de ordenadores que funcionan en paralelo para aumentar la velocidad de tareas de cálculo extensas.
	Alojamiento/informática en la nube	Almacenes de aplicaciones y datos que se gestionan de manera centralizada, normalmente por terceras partes y en grandes centros de datos, y que son accesibles a través de Internet, eliminando la necesidad de guardar copias locales.
	Aplicaciones para dispositivos móviles	Aplicaciones diseñadas para utilizarlas en dispositivos personales en red como <i>smartphones</i> y <i>tablets</i> .
	Internet de las cosas	Término general para referirse a la conexión a Internet (Bluetooth, WiFi, teléfono móvil) por parte de dispositivos distintos de ordenadores; estas conexiones pueden recibir o enviar datos.
	Realidad aumentada/virtual	Experiencias sensoriales impulsadas por tecnología digital que se fusionan (aumentada) con el entorno de una persona o lo sustituyen (virtual).
Inteligencia artificial	Procesamiento de lenguajes naturales	Tecnologías semánticas que permiten evaluar con exactitud el contenido de un discurso o texto complejo como instrucciones o datos.
	Generación de lenguajes naturales	Tecnologías semánticas que producen datos en forma de discursos o datos complejos correctos desde el punto de vista sintáctico.
	Análisis predictivos	Técnicas estadísticas que evalúan los datos para detectar tendencias y patrones.
	Aprendizaje automático	Método facilitado o automatizado que mejora la exactitud de un sistema a través de retroinformación sobre la exactitud de resultados anteriores.

Redes humanas	Participación colectiva («crowdsourcing»)	Aprovechamiento del potencial de grupos extensos para resolver problemas complejos desglosándolos en fragmentos más pequeños, distribuyéndolos para su evaluación y agregando los resultados.
	Redes sociales	Serie de plataformas de información que permiten transmitir (unidireccional) o intercambiar (bidireccional) contenidos generados por el usuario con rapidez y facilidad.
	Portales de pacientes	Páginas web en las que los usuarios aportan sus experiencias directamente en repositorios de datos con la intención de compartirlas con otros usuarios.

Bibliografía

1. Jokinen JD, Lievano F, Scarazzini L, Truffa M. An Alternative to Disproportionality: A Frequency-Based Method for Pharmacovigilance Data Mining. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2017;52(3.).

CAPÍTULO 15

El futuro de la ciencia de la seguridad

Mondira Bhattacharya, MD

Linda Scarazzini, MD

Fabio Lievano, MD

Sundeep Sethi, MD, MBA

Antecedentes

A medida que el desarrollo de fármacos evoluciona al ritmo de las propuestas más recientes en tecnología, analítica de datos y compromiso del paciente, también lo hace la ciencia de la seguridad. En el sentido más general, la ciencia de la seguridad es «el conocimiento de los aspectos relacionados con la seguridad y el desarrollo de conceptos, teorías, principios y métodos para comprender, evaluar, comunicar y gestionar (en un sentido amplio) la seguridad»¹. Para obtener éxito en esta época de rápidos cambios en la ciencia de la seguridad, las empresas farmacéuticas y las autoridades reguladoras necesitan utilizar métodos integrados, evaluar puntualmente los datos y analizar en detalle las señales de seguridad. Los tres componentes básicos del futuro de la ciencia de la seguridad (los sistemas cognitivos y conductuales, la evaluación médica y la ciencia de datos) (v. [fig. 15.1](#)) se complementan entre sí en los planteamientos cuantitativos y cualitativos.



FIG. 15.1 Farmacovigilancia inteligente.

Los novedosos abordajes cuantitativos de los datos y los conocimientos especializados para transformar la información en conocimiento impulsarán el valor de las organizaciones dedicadas a la ciencia de la seguridad. Los departamentos cuantitativos, como los de epidemiología y estadística de la seguridad, analizarán macrodatos (*big data*) para identificar las poblaciones de pacientes que más pueden beneficiarse de los nuevos tratamientos y aquellas cuyo riesgo se ve reducido. Las competencias cognitivas y

conductuales ofrecerán un asesoramiento centrado en el paciente para que puedan tomar decisiones fundamentadas acerca de los tratamientos. La aplicación continua de evaluaciones médicas a lo largo del ciclo vital de un medicamento, gracias a la creación de comités para la evaluación de la seguridad, hará hincapié en la vigilancia de la seguridad durante todo el ciclo vital. El diseño de las organizaciones y los procesos implementados teniendo en cuenta estos componentes básicos, así como sus intersecciones, darán lugar a un planteamiento del ciclo vital para la evaluación de la relación beneficio-riesgo con importantes repercusiones para la salud pública ([cuadro 15.1](#)).

Cuadro 15.1 Práctica futura de la ciencia de la seguridad

- Será necesario integrar las estrategias y los procesos de múltiples disciplinas científicas (medicina, farmacología, estadística, salud conductual, informática) para una implementación satisfactoria de las capacidades de la ciencia de la seguridad.

Antes de implementar estos planteamientos, es necesario que los departamentos dedicados a la ciencia de la seguridad en las empresas farmacéuticas y las agencias reguladoras superen ciertas limitaciones. En primer lugar, los departamentos de ciencias de la seguridad han adolecido tradicionalmente de una estructura desarticulada, lo que dificulta la colaboración entre los distintos grupos y departamentos. En segundo lugar, las operaciones de la ciencia de la seguridad han sido característicamente transaccionales y orientadas al proceso, lo que permite generar datos, pero no explicar los hallazgos. Por último, la ciencia de la seguridad se ha visto condicionada por la tecnología disponible y la falta de recursos.

El futuro de la ciencia de la seguridad consistirá en controlar el riesgo a lo largo del ciclo de desarrollo del medicamento para fundamentar la gestión de la relación beneficio-riesgo. Una organización dedicada a la ciencia de la seguridad con una distribución inteligente de los recursos y un alto grado de funcionamiento no solo permite gestionar los riesgos, sino que también dicta unas orientaciones, favorece un control continuo de la seguridad e identifica poblaciones de pacientes de interés, de manera que el perfil beneficio-riesgo de un medicamento resulte optimizado²⁻⁵. En los apartados siguientes se analizan los tres componentes básicos de la ciencia de la seguridad en el contexto de la optimización de los perfiles beneficio-riesgo y la gestión de riesgos.

Sistemas cognitivos y conductuales

Los sistemas cognitivos y conductuales describen una disciplina de estudio dedicada a la comunicación, comprensión, cumplimiento y ejecución de las acciones necesarias para optimizar los resultados en los pacientes. Las ciencias cognitivo-conductuales tienen una contribución cada vez más importante a la farmacovigilancia (FV). Mientras que los científicos dedicados a la FV se esfuerzan por comprender, generar, detectar o validar señales, la ciencia cognitivo-conductual analiza esta misma información a través de una óptica diferente. Sus competencias se centran en determinar la causa fundamental de los problemas para la seguridad del paciente y se aplica a través de métodos como la ingeniería de factores humanos y el diseño centrado en el usuario. Así, estos problemas pueden abordarse mediante cambios sistémicos, como modificaciones del diseño de producto, la asistencia sanitaria o la intervención. La combinación de la ciencia cognitivo-conductual y la farmacovigilancia da lugar a un sistema cognitivo y conductual cuyo objetivo es un aprendizaje continuo que favorece la introducción de mejoras graduales en los resultados de seguridad del paciente.

En 2011 se actualizaron los reglamentos y las normativas de las autoridades sanitarias de todo el mundo, de manera que a partir de entonces los fabricantes de nuevos medicamentos están obligados a proporcionar información acerca de cómo los pacientes y los profesionales sanitarios interactúan con estos productos en la práctica real⁶⁻¹². En un intento por mejorar los resultados en los pacientes y reducir los daños causados por los errores de medicación, se ha fomentado la aplicación de la ingeniería de factores humanos, es decir, la ingeniería de manejabilidad o diseño centrado en el usuario.

El alcance en expansión de las labores cognitivo-conductuales se centrará inicialmente en aquellas áreas con más probabilidades de resultar beneficiadas. La telemedicina, los dispositivos sanitarios, las aplicaciones para móviles, los recordatorios por mensaje de texto, el teleseguimiento de enfermería y las guías de medicación son algunos ejemplos de métodos utilizados en el ámbito sanitario para el diseño y desarrollo centrado en el usuario. Las autoridades reguladoras quieren patrocinadores para identificar las herramientas que pueden ser útiles en la práctica real y que están respaldadas por la evidencia generada a partir de investigaciones de los factores humanos y la educación sanitaria, que repercuten en las conductas de prescripción y en el uso seguro de los fármacos comercializados¹⁴ (cuadro 15.2).

Cuadro 15.2 Importancia de la ciencia cognitivo-conductual en farmacovigilancia

- Los principios de la ciencia cognitivo-conductual son cada vez más importantes en las actividades de farmacovigilancia.
- Los conocimientos especializados de la disciplina son fundamentales para comprender los problemas de seguridad en los pacientes, diseñar y acondicionar los medicamentos y comunicar de manera transparente los riesgos y los beneficios a los pacientes.

Enfoque en el paciente: sistemas cognitivos y conductuales y evaluación médica

El abordaje cognitivo-conductual cambia la implicación del paciente desde una perspectiva de prácticas óptimas hacia un estándar esperado y crea un modelo integrado centrado en producir herramientas utilizables que faciliten a los pacientes y profesionales sanitarios la comprensión de los riesgos, los beneficios y las medidas necesarias para un uso seguro y eficaz de los medicamentos^{3-5,15}. A través del diseño y desarrollo de cuestionarios (p. ej., resultados percibidos por el paciente), interacciones entre grupos de defensa de los pacientes y fuentes de datos centrados en el paciente, la ciencia de la seguridad está bien posicionada para hacer progresar la perspectiva del paciente a lo largo de todo el ciclo vital del desarrollo del medicamento. Actualmente, el uso de términos como implicación del paciente y enfoque centrado en el paciente está presente en todos los ámbitos sanitarios, y este mayor interés por la experiencia del paciente dicta las orientaciones centradas en el paciente para la evaluación de la relación beneficio-riesgo y el uso seguro de los nuevos fármacos^{16,17}.

Evaluación médica

Los equipos de evaluación médica para el descubrimiento de fármacos estudian conjuntamente la toxicidad y la toxicogenómica, los biomarcadores y las poblaciones especiales para personalizar el perfil beneficio-riesgo. No obstante, para conseguirlo, la evaluación de la seguridad debe tener lugar simultáneamente a la evaluación de la eficacia del producto, a fin de garantizar que el perfil de beneficio-riesgo se ha tenido en cuenta durante todo el desarrollo del fármaco. En los últimos años, los equipos de evaluación médica han crecido al incluir miembros con un grado considerable de conocimientos clínicos, así como dotes de liderazgo (p. ej., comunicación y toma de decisiones). Dado que los equipos de evaluación médica intervienen en etapas cada vez más iniciales del proceso de descubrimiento de fármacos, pueden aportar unas perspectivas y una interpretación únicas de los posibles acontecimientos adversos (AA) en la práctica clínica.

Analítica predictiva: evaluación médica y ciencia de datos

La evaluación médica aplicada al descubrimiento de fármacos tiene la capacidad de identificar y predecir los AA y las toxicidades que pueden tener lugar en toda la cartera de medicamentos en fase de desarrollo; el modelado virtual ofrece información sobre AA como la prolongación de intervalo QT o la hepatotoxicidad^{18,19}. La identificación de las toxicidades de los posibles candidatos a fármacos de la cartera de productos en desarrollo es beneficiosa para comprender qué toxicidades son tolerables respecto a los posibles beneficios y cómo esas toxicidades pueden variar con distintas dosis y pautas posológicas²⁰. Los equipos de desarrollo farmacológico que colaboran con el departamento de seguridad médica deben estar capacitados para predecir, diagnosticar y controlar estas toxicidades²¹. El uso de modelos eficaces y validados en otras especies inferiores de animales, como el pez cebra, permite sustituir los experimentos de preselección en humanos para detectar AA no identificados en los experimentos *in vitro*²². La toxicogenómica utiliza técnicas genómicas para predecir, identificar y extrapolar rutas que originan toxicidades farmacológicas^{23,24}. Los equipos de evaluación médica podrán impulsar la identificación temprana de fármacos con un perfil de beneficio-riesgo favorable o desfavorable.

Además, la combinación de la evaluación médica y la ciencia de datos contribuye a la investigación de biomarcadores, facilitando las determinaciones de la relación beneficio-riesgo. El perfil de seguridad de cada medicamento puede tener un perfil de biomarcadores exclusivo en un subgrupo de pacientes, ya que algunos pacientes son más propensos a experimentar determinadas reacciones que otros debido a su predisposición

genética, y los medicamentos futuros podrán personalizarse en este sentido^{25,26}. Algunas limitaciones actuales de los biomarcadores son la falta de especificidad y la escasa sensibilidad para determinar el estado de la enfermedad, la dificultad para correlacionar la aparición de la enfermedad con nuevos marcadores y la considerable preparación necesaria para validar los biomarcadores clínicos^{25,26}. A pesar de estas limitaciones actuales, su potencial es enorme. Por ejemplo, se pueden desarrollar biomarcadores de respuesta al daño que ayuden a diagnosticar la toxicidad y que sean lo bastante específicos como para diferenciar el daño de otros acontecimientos inocuos²⁴. Estos nuevos biomarcadores pueden clasificar de forma progresiva el daño y la fibrosis para determinar si el daño es reversible y detectarlo en etapas más precoces²⁷. Los biomarcadores se pueden utilizar para clasificar subpoblaciones de pacientes en grupos más propensos a determinadas interacciones farmacológicas (IF) y predecir la aparición de IF en otros (cuadro 15.3).

Cuadro 15.3 Uso integrado de los datos para caracterizar el producto

- La integración de datos científicos procedentes de múltiples fuentes (clínica, toxicología, biomarcadores, genómica, etc.) para apoyar una toma de decisiones y una caracterización del producto inteligentes depende de evaluaciones médicas en equipo.

Uno de los resultados más interesantes de las iniciativas dirigidas a los macrodatos (*big data*) es su repercusión sobre los individuos y los grupos reducidos. La ciencia de la evaluación médica contribuirá al desarrollo de fármacos a través del diseño de estudios para poblaciones especiales, como ancianos o niños, o individuos incapaces de recibir ciertos medicamentos por antecedentes de AA o ineficacia del fármaco. Los investigadores clínicos pueden desarrollar conjuntamente distintos tipos de estudios (p. ej., estudios observacionales, registros y ensayos clínicos pragmáticos) dirigidos a poblaciones especiales al principio del ciclo vital del medicamento, a fin de identificar y prevenir cuanto antes las posibles IF²⁸. De hecho, a medida que un modelo se vuelve más predictivo, determinados ensayos clínicos se vuelven innecesarios (cuadro 15.4).

Cuadro 15.4 Análisis de datos de la vida real mediante el planteamiento del ciclo vital para evaluar la relación beneficio-riesgo

- Los datos científicos tradicionales obtenidos a partir de los programas

de desarrollo clínico se complementarán con datos de la vida real a través de conjuntos de datos electrónicos, registros, etc., en las primeras etapas del ciclo vital del medicamento, a fin de identificar los perfiles beneficio-riesgo en subpoblaciones que tradicionalmente se han excluido de los ensayos clínicos.

Una de las principales competencias de la ciencia de datos es la integración de las bases de datos. La farmacovigilancia del futuro precisará una integración fluida de los datos procedentes de bases de datos de notificaciones espontáneas, historias clínicas y redes sociales. Las fuentes de datos estarán integradas y listas para su análisis, facilitando las actividades de analítica predictiva y el seguimiento en tiempo real²⁹. A continuación, podrán generarse alertas de seguridad a partir de situaciones de vigilancia poscomercialización, así como revisiones enmascaradas y sin enmascarar de los datos de los ensayos clínicos. La iniciativa Sentinel de la Agencia de Alimentos y Medicamentos estadounidense pretende conseguir este objetivo: recopilar múltiples fuentes de datos en una única interfaz que permita una vigilancia proactiva de la seguridad³⁰. Asimismo, la farmacogenómica y las búsquedas de asociaciones en todo el genoma pueden ayudar a predecir la predisposición a experimentar reacciones adversas a medicamentos por parte de poblaciones multiétnicas³¹.

Ciencia de datos

La ciencia de datos, en una organización dedicada a la seguridad, engloba los conocimientos estadísticos y los equipos y programas informáticos diseñados para hacer frente a los requisitos continuamente cambiantes necesarios para generar evidencias. Los avances en los programas informáticos de analítica médica permiten un rápido acceso, análisis y visualización de tendencias de seguridad en los ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, acontecimientos poscomercialización y publicaciones^{29,32}. En el futuro, los programas informáticos permitirán la conexión con diferentes bases de datos estructurados y sin estructurar y visualizar de manera sencilla los resultados de complejos modelos estadísticos o rutinas de simulación. Los expertos en seguridad serán capaces de documentar toda la labor científica en esta única aplicación, simplificando el proceso de notificar a las autoridades reguladoras y desarrollar un perfil de seguridad para cada producto específico de determinadas poblaciones de pacientes o regiones del mundo³³.

La informática de alto rendimiento favorecerá abordajes analíticos de las historias clínicas electrónicas, las solicitudes de reembolso a las aseguradoras médicas y los datos de las notificaciones espontáneas para identificar posibles problemas de seguridad^{34,35}. El control de la seguridad en el desarrollo clínico incluirá estudios más tempranos y frecuentes de los datos de seguridad de los medicamentos en fase de desarrollo²⁹. También evolucionarán los algoritmos de las bases de datos de nueva creación para mejorar la detección de señales y la revisión médica y científica de los posibles problemas de seguridad. Se utilizará el autoaprendizaje para perfeccionar los algoritmos y así aumentar la sensibilidad y especificidad de los métodos de prospección de datos. Gracias a estos avances en el acceso y análisis de los datos, los comités para la evaluación de la seguridad de los ensayos clínicos revisarán datos desenmascarados con análisis preespecificados de manera periódica, lo que les permitirá aportar sus impresiones más deprisa para así detectar cuanto antes las posibles señales de seguridad²⁶ (cuadro 15.5).

Cuadro 15.5 Papel de la ciencia de datos en la farmacovigilancia

- En el ámbito de la seguridad, la ciencia de datos permitirá:
 - Generar evidencia mejor y más rápido.
 - Utilizar fuentes de datos diversas como historias clínicas electrónicas, datos espontáneos y de los ensayos clínicos, preferencias de los pacientes y determinaciones de la calidad de vida.
 - Integrar datos de fuentes dispares para conocer la perspectiva

del paciente.

- La participación de científicos de distintas disciplinas, por ejemplo, bioestadísticos y epidemiólogos.

La potencia de los equipos y los programas informáticos avanzados no sustituirán a unos conocimientos especializados en ciencias informáticas. La mayoría de las bases de datos, como las de historias clínicas electrónicas, no se han diseñado con la finalidad de realizar investigaciones. Además, las particularidades de cada base de datos, como la distribución geográfica, las poblaciones que contienen y la representación insuficiente o excesiva de determinadas enfermedades hacen necesario recurrir a expertos informáticos. Sus conocimientos son indispensables para acceder a los datos y transformarlos, así como para garantizar que se plantean las preguntas adecuadas para los datos adecuados.

Perspectiva del paciente: ciencia de datos y ciencia cognitivo-conductual

En una organización dedicada de forma integrada a la ciencia de datos y la estadística, se producirá una evolución desde los departamentos más tradicionales de bioestadística y epidemiología a una estructura que incorpore técnicas estadísticas más parecidas a las utilizadas en psicometría, analítica de *marketing* y pronósticos de mercados²⁹. Esta transición facilitará el movimiento desde una analítica de seguridad más reactiva hacia un modelo predictivo diseñado para generar perspectivas sobre la asistencia de un paciente o el estado de la enfermedad que permitan perfeccionar el perfil beneficio-riesgo de los medicamentos. Por ejemplo, las preferencias conocidas de los pacientes a partir de determinaciones de calidad de vida u otros instrumentos psicométricos podrían servir como aportaciones a los modelos estadísticos que comparan distintos candidatos a fármacos o las distintas dosis de un mismo candidato a fármaco. Del mismo modo que los fabricantes de bienes de consumo seleccionan nuevos productos que lanzar al mercado, los nuevos candidatos a fármacos se pueden seleccionar de manera que maximicen las preferencias de los pacientes respecto a los resultados o a los posibles efectos adversos. La perspectiva de los pacientes permite a los organismos reguladores y a la industria farmacéutica centrar las actividades de farmacovigilancia durante el desarrollo y poscomercialización en los aspectos de seguridad que más preocupan a los pacientes³⁷. Las organizaciones de estadística de la seguridad, entre las que se incluyen la industria y las agencias reguladoras, necesitarán distintos expertos en las ciencias computacionales y cognitivo-conductual para recabar las perspectivas de los pacientes, sacar el máximo partido de las fuentes de datos atípicas de la vida real y ofrecer unos análisis y datos correctos a los expertos científicos en seguridad y a los médicos³⁸.

Las poblaciones especiales presentan aspectos únicos que los médicos deben tener en cuenta al elaborar planes de tratamiento y tomar decisiones respecto a los fármacos que prescriben. Es probable que los registros de pacientes diseñados para recoger datos de poblaciones especiales se vuelvan más frecuentes y de más fácil acceso, creando un recurso al que puedan acudir los médicos. Existen registros dedicados a rastrear las respuestas y AA de las mujeres embarazadas con diferentes medicamentos³⁹. En el caso de las poblaciones de edad avanzada, debido al problema de la polimedicación, los datos de las historias clínicas electrónicas permiten rastrear los resultados y las IF⁴⁰. Otra población especial es la constituida por los niños, que plantean un reto único a los médicos y cuidadores a causa de su capacidad limitada para expresar los síntomas que producen las reacciones adversas a los fármacos y las vacunas. Para contrarrestar esta dificultad, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos ha puesto en funcionamiento la iniciativa Vaccine Safety Datalink con el objetivo de hacer un seguimiento de las reacciones a las vacunas⁴¹. En el futuro, los registros de pacientes deberán ser transparentes y rentables y estar diseñados con un lenguaje sencillo para adaptarse a la educación sanitaria y facilitar el acceso de los pacientes⁴². Además, los registros de pacientes evolucionarán para incluir todos los datos de la historia clínica, de manera que los médicos puedan acceder a la información completa acerca de otras prescripciones y posibles IF³⁴. El objetivo final de las iniciativas dirigidas a sintetizar distintas fuentes de datos es facilitar el acceso de todos los datos disponibles a los médicos, pacientes y aseguradoras de los sistemas sanitarios.

Un estudio reciente del Massachusetts Institute of Technology y el SAS Institute, Inc. demuestra que, aunque la cantidad de datos disponibles aumenta a gran velocidad, la capacidad de generar conocimientos a partir de esos datos está disminuyendo⁴³. Las principales causas de ello son la incapacidad de las organizaciones para integrar fuentes dispares de datos y la falta de unas competencias analíticas adecuadas⁴³. La estadística de la seguridad es un departamento fundamental de la organización, junto con la ciencia de la seguridad y otros departamentos cuantitativos. El resultado de la colaboración entre ellos será una caracterización mejor y en fases más tempranas de los perfiles beneficio-riesgo.

La epidemiología se ha vuelto esencial en todas las fases de los ensayos clínicos. Estima las tasas generales de las enfermedades y describe el padecimiento de los pacientes y sus necesidades no cubiertas, lo que permite identificar la población destinataria antes de la autorización del fármaco. La investigación epidemiológica aporta datos que favorecen el desarrollo clínico, por ejemplo, mediante la identificación o el desarrollo de herramientas de resultados percibidos por los pacientes. En las primeras etapas del desarrollo farmacológico, el proceso de crear funcionalidades con datos epidemiológicos de la vida real comienza por establecer redes de colaboración, aprovechar los datos existentes o expandir las estrategias de recogida de datos a través de los registros. Los resultados de estas labores iniciales del desarrollo son las

perspectivas del estado de la enfermedad y las comorbilidades, así como los patrones poscomercialización de los tratamientos ya autorizados, que sientan las bases de los estudios realizados en fases posteriores (p. ej., coste-efectividad y efectividad comparativa). Además, los epidemiólogos pueden contribuir a la creación de diferentes fuentes de datos que engloben todo el espectro de la asistencia sanitaria, desde el paciente hasta la empresa aseguradora, pasando por el profesional sanitario³⁸. Existen tres tipos de bases de datos que tienen utilidad para la epidemiología y el futuro de la ciencia de la seguridad: específicas de enfermedades, plataformas innovadoras (redes sociales) y de combinación del tipo de tratamiento con los perfiles moleculares del paciente⁴⁴. Estas bases de datos proporcionarán la plataforma necesaria para obtener información más detallada y conocer las necesidades médicas a nivel poblacional (cuadro 15.6).

Cuadro 15.6 Papel de la epidemiología en la farmacovigilancia

- La investigación epidemiológica actúa como apoyo de todas las etapas del desarrollo clínico. Al principio del desarrollo, contribuye a caracterizar la enfermedad. Las investigaciones más extensas en etapas posteriores y la asociación de fuentes de datos, incluidas las de perfiles moleculares de pacientes, permiten la simulación de paradigmas de medicina individualizada en la vida real.

Tradicionalmente, los grupos epidemiológicos han definido el estado de la enfermedad (es decir, las tasas generales de acontecimientos en la población) a partir de los datos publicados sobre los grupos de control de los ensayos clínicos. En la actualidad se está desarrollando una metodología similar, según la cual se agrupan los sujetos de los grupos de control de numerosos ensayos para actuar como control «artificial» para ensayos clínicos pequeños de fases 1 y 2, después de establecer emparejamientos con los participantes del ensayo en función de las covariables basales. Este método permite evaluar los principales resultados de los tratamientos en investigación en situaciones en las que, debido a cuestiones éticas o a la escasez de participantes, los ensayos se realizan de manera no controlada.

La importancia de incorporar datos de gran calidad a la evaluación de la eficacia y seguridad de los fármacos es actualmente más importante debido al uso de vías aceleradas tanto en Estados Unidos (vía rápida, designación de terapia innovadora) como en Europa (iniciativa de medicamentos prioritarios) para obtener una autorización de comercialización para enfermedades con una importante necesidad médica no cubierta (a menudo oncológicas e infecciosas). Estos programas suelen ser muy pequeños, utilizan diseños abiertos, carecen de grupos control y en ellos participan pacientes con un estado avanzado de su enfermedad, en los que las

comorbilidades confunden más aún la evaluación de la seguridad⁴⁵. Estos requisitos poscomercialización, que cada vez son más habituales en el momento de recibir la autorización, deberán llevarse a cabo de forma expeditiva para comunicar eficazmente las evoluciones del perfil beneficio-riesgo de estos tratamientos tan necesarios ([cuadro 15.7](#)).

Cuadro 15.7 Cambios en la ciencia de la regulación que impulsan una mayor generación de evidencia tras la autorización

- Las nuevas vías reguladoras que permiten la autorización acelerada exigen generar nueva evidencia después de obtener la autorización.

Relación beneficio-riesgo: unificación

Como se ilustra en la [figura 15.1](#), la farmacovigilancia inteligente no es un mapa de procesos ni un organigrama. Por el contrario, describe las disciplinas que se superponen e interactúan y que son necesarias para el impulso de la ciencia de la seguridad. Las colaboraciones eficaces entre estos departamentos de la industria farmacéutica alejan a las empresas del abordaje histórico y lamentablemente habitual en el que un departamento (o grupo de departamentos) es responsable de la eficacia y otra parte independiente de la organización es responsable de recabar la evidencia correspondiente a la seguridad. Los que hemos participado en el desarrollo de medicamentos durante muchos años también sabemos que estos departamentos no solo están separados físicamente, sino que también parecen vivir en distintas épocas. En el proceso del desarrollo farmacológico actual, predomina la generación de la evidencia necesaria para establecer un grado de eficacia suficiente como para recibir la autorización por parte de las autoridades reguladoras. Después de recibir la autorización es cuando la ciencia de la seguridad toma forma y desempeña un papel importante. Sin embargo, la eficacia ya lleva mucho tiempo establecida cuando el fármaco se comercializa, por lo que los departamentos responsables derivan los recursos hacia otros proyectos, dejando un papel superficial a los encargados de la seguridad. Esta estrategia es satisfactoria cuando la empresa farmacéutica considera a las autoridades sanitarias como su audiencia principal y la ciencia de la seguridad como una actividad que analiza fuentes de datos para identificar nuevos problemas de seguridad.

En cambio, si el objetivo fuera desarrollar un planteamiento de la relación beneficio-riesgo desde la perspectiva del ciclo vital del producto, un planteamiento que permita obtener información crucial no solo para las autoridades reguladoras, sino también para los pacientes, las aseguradoras y los profesionales sanitarios, un planteamiento que evalúe continuamente la evidencia para identificar un uso eficaz y seguro, un planteamiento que combine las disciplinas médica, de datos, cognitiva y conductual, entonces es necesario recurrir a una integración total de la organización y el proceso. Al principio de este capítulo ya se ha expuesto una definición de ciencia de la seguridad, pero, según Hollnagel, la ciencia de la seguridad es un término general que abarca muchas disciplinas⁴⁶. En este artículo se han comentado los tres componentes básicos y sus sectores superpuestos, pero incluso dentro de cada componente básico se aúnan numerosas disciplinas para garantizar que se evalúan debidamente los beneficios y los riesgos de los medicamentos para la población de pacientes de interés. Según un enfoque integrado de la relación beneficio-riesgo, la población de pacientes de interés también participa en el proceso, aportando datos clínicos fundamentales a través de los resultados percibidos por el paciente, por ejemplo, cuando la ciencia de la seguridad hace que, de una mentalidad consistente en actuar frente a las

reacciones adversas y a las señales notificadas de forma desproporcionada, se pase a una mentalidad organizativa dedicada a identificar el fármaco adecuado para el paciente adecuado en el momento adecuado, lo que demuestra significativamente el valor de estos componentes básicos.

Los pacientes, las aseguradoras médicas y los profesionales sanitarios reclaman más transparencia y orientación acerca del uso seguro de los medicamentos. En una época en la que se puede encontrar prácticamente cualquier información en Internet, la escasez de información disponible que permita a las partes interesadas sopesar los beneficios y riesgos por sí mismos resulta decepcionante. Los implicados mejor posicionados para proporcionar esta información son las empresas farmacéuticas. Para ello (para responder verdaderamente a las demandas del mercado en constante cambio), las empresas farmacéuticas deben ser conscientes de que el principal destinatario de esta información ya no son las autoridades reguladoras ([cuadro 15.8](#)). Por lo tanto, las empresas también deben darse cuenta de que no se trata de un ejercicio con un principio y un final definidos que se lleva a cabo en departamentos aislados. A medida que aparecen nuevas evidencias a través de las publicaciones, los estudios clínicos, los datos de la vida real y las notificaciones espontáneas, los expertos de las distintas disciplinas evalúan la evidencia y vuelven a determinar la relación beneficio-riesgo según va siendo necesario. Además, esta evidencia se pone a disposición de todos los interesados tan pronto como sea posible, permitiéndoles meditar acerca de las incertidumbres y realizar las elecciones adecuadas para los pacientes. Esto solo puede conseguirse mediante una organización totalmente integrada y receptiva a los puntos de vista de los pacientes y cuyos valores centrados en el paciente obliguen a la organización a actuar en función de estas perspectivas a lo largo de todo el ciclo vital del desarrollo farmacéutico.

Cuadro 15.8 Evaluaciones de la relación beneficio-riesgo según el planteamiento del ciclo vital asociadas a la evolución de los conocimientos del prescriptor y el paciente

- La disciplina de la ciencia de la seguridad requiere que las empresas farmacéuticas se comprometan a reevaluar continuamente el perfil beneficio-riesgo de sus productos, centrándose no solo en las autoridades reguladoras, sino también, y con más énfasis, en los prescriptores y los pacientes, para proporcionarles la mejor evidencia posible para la toma de decisiones en la era de la medicina personalizada.

Conclusión

El futuro de la ciencia de la seguridad está sucediendo en la actualidad. Los avances en los sistemas cognitivo-conductuales, la evaluación médica y la ciencia de datos están modernizando el paradigma de la relación beneficio-riesgo y seguirán haciéndolo a medida que se incorpore cada una de estas estrategias en la estructura y los procesos más generales de FV. La evaluación de la evidencia que repercute en el perfil beneficio-riesgo de un producto a medida que se desarrolla y distribuye en la población sirve de base para el desarrollo del medicamento y, en último término, mejora los resultados en los pacientes.

Bibliografía

1. Aven T. What is safety science? *Saf Sci*. 2014;67:15–20.
2. Pronovost PJ, Holzmueller CG, Molello NE, et al. The Armstrong Institute: an academic institute for patient safety and quality improvement, research, training, and practice. *Acad Med*. 2015;90(10):1331–1339.
3. Pleasant A, Rudd RE, O’Leary C, et al. Considerations for a New Definition of Health Literacy. *National Academy of Medicine*. 2016;.
4. National Patient Safety Foundation *Free from Harm: Accelerating Patient Safety Improvement Fifteen Years after To Err Is Human*. Boston, MA: National Patient Safety Foundation; 2015.
5. Pronovost PJ, Ravitz AD, Stoll RA, Kennedy SB. *Transforming Patient Safety: A Sector-Wide Systems Approach* Report of the WISH Patient Safety Forum; 2015.
6. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research *Safety Considerations for Container Labels and Carton Labeling Design to Minimize Medication Errors Draft Guidance*. Silver Spring, Maryland: Food and Drug Administration; 2013.
7. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine *Brief Summary and Adequate Directions for Use: Disclosing Risk Information in Consumer-Directed Print Advertisements and Promotional Labeling for Prescription Drugs*. Maryland: FDA; 2015.
8. Health Canada Health Products and Food Branch *Questions and Answers: Plain Language Labelling Regulations*. Canada: Minister of Public Works and Government Services; 2015.
9. European Medicines Agency Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Good Practice Guide on Risk Minimisation and Prevention of Medication Errors*. European Medicines Agency; 2015.
10. Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health *Design Considerations for Devices Intended for Home Use*. Maryland: FDA; 2014.
11. Food and Drug Administration Center for Devices and

- Radiological Health *Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices*. Maryland: FDA; 2016.
12. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation Research *Safety Considerations for Product Design to Minimize Medication Errors Guidance for Industry*. Maryland: FDA; 2016.
 13. Wolf MS, King J, Wilson EA, et al. Usability of FDA-approved medication guides. *J Gen Intern Med*. 2012;27(12):1714–1720.
 14. Bailey SC, Navaratnam P, Black H, Russell AL, Wolf MS. Advancing best practices for prescription drug labeling. *Ann Pharmacother*. 2015;49(11):1222–1236.
 15. Rosen MA, Goeschel CA, Che XX, et al. Simulation in the executive suite: lessons learned for building patient safety leadership. *Simul Healthc*. 2015;10(6):372–377.
 16. Stegemann S, Ternik RL, Onder G, Khan MA, van Riet-Nales DA. Defining patient centric pharmaceutical drug product design. *AAPS J*. 2016: 1–9.
 17. Parker RM, Wolf MS. Health literate equates to patient-centered. *J Health Commun*. 2015;20(12):1367–1368.
 18. Davies MR, Wang K, Mirams GR, et al. Recent developments in using mechanistic cardiac modelling for drug safety evaluation. *Drug Discov Today*. 2016;21(6):924–938.
 19. Raunio H. In silico toxicology - non-testing methods. *Front Pharmacol*. 2011;2:33.
 20. Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(2):99–108.
 21. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*. 2013;14(3):315–324.
 22. Barriuso J, Nagaraju R, Hurlstone A. Zebrafish: a new companion for translational research in oncology. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):969–975.
 23. Foster WR, Chen SJ, He A, et al. A retrospective analysis of toxicogenomics in the safety assessment of drug candidates. *Toxicol Pathol*. 2007;35(5):621–635.
 24. Qin C, Tanis KQ, Podtelezhnikov AA, Glaab WE, Sistare FD, DeGeorge JJ. Toxicogenomics in drug development: a match made in heaven? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(8):847–849.
 25. Olson S, Robinson S, Griffin R. *Accelerating the Development of Biomarkers for Drug Safety: Workshop Summary*. Washington,

- DC: National Academic Press; 2009: p. 100.
26. Harrill AH, Ross PK, Gatti DM, Threadgill DW, Rusyn I. Population-based discovery of toxicogenomics biomarkers for hepatotoxicity using a laboratory strain diversity panel. *Toxicol Sci.* 2009;110(1):235–243.
 27. Motola DL, Caravan P, Chung RT, Fuchs BC. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: clinical applications and future directions. *Curr Pathobiol Rep.* 2014;2(4):245–256.
 28. Workman TA. *Engaging Patients in Information Sharing and Data Collection: The Role of Patient-Powered Registries and Research Networks [Internet]*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
 29. Chuang-Stein C, Xia HA. The practice of pre-marketing safety assessment in drug development. *J Biopharm Stat.* 2013;23(1):3–25.
 30. Food and Drug Administration. *FDA's Sentinel Initiative*; 2016. [Updated 10/05/2016; cited 2016 24 October].
 31. Chan SL, Jin S, Loh M, Brunham LR. Progress in understanding the genomic basis for adverse drug reactions: a comprehensive review and focus on the role of ethnicity. *Pharmacogenomics.* 2015;16(10):1161–1178.
 32. Duke SP, Bancken F, Crowe B, Soukup M, Botsis T, Forshee R. Seeing is believing: good graphic design principles for medical research. *Stat Med.* 2015;34:3040–3059.
 33. European Medicines Agency Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module V- Risk Management Systems. *European Medicines Agency*; 2014: 1–60.
 34. Kelly BJ. In: Colquitt J, ed. *The Registry of the Future: Leveraging EHR and Patient Data to Drive Better Outcomes*. Quintiles; 2016:27.
 35. Center for Innovation in Regulatory Science, ed. *RWD Collection, Analysis and Reporting: How Do We Maximise its Use to Optimise the Effectiveness of Medicines Post-approval? Real World Data to Real World Evidence for Assessing Efficacy and Effectiveness: Opportunities and Challenges for New Medicines Development, Regulatory Review and Health Technology Assessment*; 2016 June 23 and 24. Tysons Corner, USA: Hyatt Regency Hotel; 2016.
 36. Leaf C. *Here's the Surprising Reason IBM is Partnering with Celgene*. Time; November 1, 2016.

37. Center for Innovation in Regulatory Science, ed. *How Could RWD and Alternate Data Source Shape a More Predictable Process of “efficacy to Effectiveness Assessment” Using Evidence Generated Both in and outside the Clinical Drug Development Process? Real World Data to Real World Evidence for Assessing Efficacy and Effectiveness: Opportunities and Challenges for New Medicines Development, Regulatory Review and Health Technology Assessment*; 2016 June 23 and 24. Tysons Corner, USA: Hyatt Regency Hotel; 2016.
38. Center for Innovation in Regulatory Science. In: *What Framework(s) Needs to Be in Place to Overcome Barriers to the Implementation of RWD? Real World Data to Real World Evidence for Assessing Efficacy and Effectiveness: Opportunities and Challenges for New Medicines Development, Regulatory Review and Health Technology Assessment*; 2016 June 23 and 24. Tysons Corner, USA: Hyatt Regency Hotel; 2016.
39. Food and Drug Administration. *Pregnancy Registries*; 2016. [Updated 03/31/2016; August 03, 2016].
40. Institute of Medicine. In: Baciú A, Stratton K, Burke SP, eds. *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public. Committee on the Assessment of the US Drug Safety System*. 500 Fifth Street, N.W., Washington, DC, 20001: The National Academies Press; 2007. 332 p.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine Safety Datalink (VSD) Centers for Disease Control and Prevention; 2016. [Updated May 13, 2016; August 03, 2016].
42. Firth S. *Patient Registries See Promise and Challenges Ahead-Physician-Driven Registries Adapt to a Changing Health System. Practice Management [Internet]*; 2015. Access date: August 03, 2016. Available from:
<http://www.medpagetoday.com/practicemanagement/practice>
43. Ransbotham S, Kiron D, Prentice PK. *Why Competitive Advantage from Analytics Is Declining and What to Do about it. Beyond the Hype: The Hard Work behind Analytics Success [Internet]*; August 02, 2016. Available from:
<http://sloanreview.mit.edu/projects/the-hard-work-behind-data-analytics-strategy/>.
44. Berlin JA, Glasser SC, Ellenberg SS. Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3. *Am J Public Health*. 2008;98(8):1366–1371.

45. Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS. Characteristics of preapproval and postapproval studies for drugs granted accelerated approval by the US Food and Drug Administration. http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.9415&utm_campaign=articlePDF%26ut
46. Hollnagel E. Is safety a subject for science? *Saf Sci*. 2014;67:21–24.

Índice alfabético

Nota: los números de página seguidos de la letra *f* indican figuras, los seguidos de la letra *t* indican tablas y los seguidos de la letra *c* indican cuadros.

A

AA, *Véase Acontecimiento(s) adversos (AA)*

AAD, *Véase Antivíricos de acción directa (AAD)*

Absorción, 139

AC, *Véase Autoridad(es) competentes (AC)*

Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM), 158

Ácido valproico, 116t-117t

Acontecimiento(s)

- adversos (AA), 13, 40, 41f-42f, 182, 198

- base de datos de seguridad, 184-185

- que se producen después de las vacunaciones (AEFI), 108

- médico designado (DME), 23, 23f

Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense, 9, 13, 14f, 35, 106-107, 114-115, 129-130, 145, 150-151, 155-156, 161-162, 181

esquema para evaluar la relación beneficio-riesgo, 163f

iniciativa Sentinel, 78c

programas de Medicamentos Huérfanos, 131

sistema

- de regulación, 147-148

- Sentinel, 182

Adolescentes, 133

AEFI, *Véase Acontecimiento(s) adversos (AA) que se producen después de las vacunaciones (AEFI)*

Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), [10](#)

Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), [4](#)

Agencia Europea de Medicamentos (EMA), [4](#), [34](#), [121](#), [129](#), [162](#), [187](#)

Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, [5-7](#)

en la Unión Europea, [181](#)

ficha técnica, [141-142](#)

Agencia para la Investigación y Calidad de la Asistencia Sanitaria (AHRQ), [93](#)

Agente

- infeccioso, [113](#)
- teratógeno, [113](#)

AHRQ, *Véase Agencia para la Investigación y Calidad de la Asistencia Sanitaria (AHRQ)*

AINE, *Véase Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Alanina-aminotransferasa (ALT), [50c-51c](#)

Alcohol, [116t-117t](#)

Algoritmo de Naranjo, [47-48](#)

ALT, *Véase Alanina-aminotransferasa (ALT)*

Alzheimer, enfermedad, [83](#), [138](#), [140](#)

AMFE, *Véase Análisis, modal de fallos y efectos (AMFE)*

Aminopterina, [116t-117t](#)

Amitriptilina, [139](#)

Análisis

- cualitativo, [39-40](#), [39c](#)
- evaluación de señales, [39](#)
- medidas de seguridad en respuesta a una señal confirmada: gestión de riesgos, [39-40](#)
- respuesta ante riesgos potenciales o identificados, [40c](#)
- cuantitativo, [35c](#), [37c](#), [173c](#), [197](#)
- estudios individuales, [35-38](#)
- aparición de un acontecimiento adverso por grupo de tratamiento, [36t](#)
- «regla del tres», [38c](#)

tasa de aparición de un acontecimiento adverso ajustada en función de la exposición, [36t](#)

metaanálisis, [39](#)

de criba, algoritmo, [189](#)

de datos de seguridad de la vida real de alto rendimiento, [192](#)

de decisión multicriterio (MCDA), [174](#)

estocástico de aceptabilidad multicriterio (SMAA), [174](#)

modal de fallos y efectos (AMFE), [168](#)

rápido de ciclo, [109](#)

Analítica predictiva, [199](#)

ANC, [Véase Autoridad nacional competente \(ANC\)](#)

Ancianos, [141](#)

alteración de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, [139-140](#)

análisis de datos y evaluación de la seguridad, [141](#)

carga de la enfermedad, [137-138](#)

comunicación de riesgos, [142](#)

estado de salud, [137](#)

estudios farmacocinéticos, [141](#)

evaluación de la seguridad después de la autorización de los medicamentos, [142](#)

farmacovigilancia, [140-142](#)

ficha técnica, [141-142](#)

población creciente, [137](#)

proyecciones de la población anciana, [138f](#)

uso de medicamentos, [138](#)

Andrógenos, [116t-117t](#)

Anomalías congénitas, [113](#)

Antecedentes personales (AP), [57](#)

Anticuerpos

de la madre, [109](#)

monoclonales, [120c](#)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), [54](#)

nefritis intersticial, [56-57](#)

Antivíricos de acción directa (AAD), [79](#)

AP, [Véase Antecedentes personales \(AP\)](#)

Aprendizaje automático, [200](#)

 algoritmos, [24](#)

Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia (PSMF), [5](#), [8](#)

ARIA, [Véase Programa\(s\) de identificación activa y análisis de riesgos \(ARIA\)](#)

Asociaciones comerciales, [7](#), [9](#)

Aspartato-aminotransferasa (AST), [50](#)

Autismo, controversia, [102-103](#)

Automatización, [186](#)

 robótica, [181-182](#)

Autoridad(es)

 competentes (AC), [152](#)

 nacional competente (ANC), [152](#)

 sanitarias y regiones, [4](#), [5f](#)

Autorización de comercialización

 de los medicamentos en investigación, [89](#)

 función de la epidemiología en la obtención y mantenimiento, [77-78](#)

B

Base(s)

 de datos, [185-186](#)

 estadounidense SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), [94](#), [95f](#)

 EudraVigilance, [13](#), [18f](#)

 global de seguridad, [185](#)

 informatizadas, [87](#)

 sanitarias electrónicas, [90-91](#), [91c](#), [123-124](#)

 SEER-Medicare cruzadas, [94](#)

 extensas de datos secundarios

 aspectos del diseño, [97-98](#), [98c](#)

elección del diseño del estudio en función de la variación de la exposición, [98f](#)

Bilirrubina total (BT), [50](#)

Biomarcadores, [199](#)

de respuesta al daño, [199](#)

BLA, [Véase Solicitud\(es\) de licencia de producto biológico \(BLA\)](#)

Boicot en el norte de Nigeria, [103](#), [103c](#), [104f](#)

Bombas de perfusión, [147](#)

BPCA, [Véase Ley de Mejores Medicamentos para Niños \(BPCA\)](#)

BPM, [Véase Tecnologías de administración del proceso empresarial \(tecnologías BPM\)](#)

BT, [Véase Bilirrubina total \(BT\)](#)

Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP) de la UE, [4-5](#)

Buscador Medical Subject Headings (MeSH), [79](#)

C

Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX), [83](#)

Canadian Study of Health and Aging (CSHA), [81](#)

Cáncer, registros poblacionales, [93-94](#)

CAPA, [Véase Sistema\(s\) de acciones correctivas y preventivas \(CAPA\)](#)

Capacidad de cálculo, [157-158](#)

Carbamazepina, [116t-117t](#)

Carbonato de litio, [116t-117t](#)

CBER, [Véase Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos \(CBER\)](#)

CDC, [Véase Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades \(CDC\)](#)

CE, [Véase Comité\(s\) de ética \(CE\)](#)

CE, [Véase Conformité Européene \(CE\)](#)

Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS), [92-93](#)

Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER), [106-107](#)

Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS), [92-93](#)

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), [93](#), [103](#), [108](#),

Cerivastatina, 162

CFR, *Véase Código de regulaciones federales (CFR)*

CGMP, *Véase Prácticas correctas de fabricación actuales (CGMP)*

CHMP, *Véase Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)*

Ciclo

de la espermatogénesis, 120

vital del medicamento, farmacovigilancia en ancianos, 140-142

análisis de datos y evaluación de la seguridad en los ancianos, 141

aspectos que se deben tener en cuenta durante el desarrollo clínico, 140

comunicación de riesgos a los ancianos, 142

evaluación de la seguridad en ancianos después de la autorización, 142

farmacocinética en ancianos, 141

ficha técnica y ancianos, 141-1412

Ciencias cognitivo-conductuales, 198

CIOMS, *Véase Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)*

Citocromo P450, enzimas (CYP), 139

Citomegalovirus, infección aguda, 51

Clinical Trials Facilitation Group (CTFG; grupo de asesoramiento para los ensayos clínicos), 119

CMD, *Véase Comité(s), de monitorización de datos (CMD)*

CMS, *Véase Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS)*

Cocaína, 116t-117t

Codificación automática, 186

Código de regulaciones federales (CFR), 42-43, 147

Cohortes

expuestas, 96

no expuestas, 96

Comisión Europea, 151

Comité(s)

consultivo sobre vacunas y productos biológicos relacionados (VRBPAC), 106

de ética (CE), [31](#), [43](#)
de monitorización de datos (CMD), [32](#), [34-35](#), [35c](#)
de revisión de primeros ensayos en el ser humano, [26](#)
de supervisión de la seguridad, [25-26](#)
Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), [7](#)
Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), [5-6](#), [131](#), [169](#)
Comité Pediátrico (PDCO), [130-131](#)
Computación cognitiva, [181-182](#)
Comunicación de información sobre seguridad, [43-44](#), [43f](#)
 consentimiento informado, [43](#)
 DSUR, [44](#)
 manual del investigador, [44](#)
Conferencia Internacional de Armonización, *Véase Consejo Internacional de Armonización (ICH)*
Confianza de la población, [103](#)
Conformité Européene (CE), [146](#), [151](#)
Conjunto mínimo de datos de centros de larga estancia, [92-93](#)
Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), [3](#), [31](#), [47-48](#)
Consejo Internacional de Armonización (ICH), [3](#), [13-19](#), [34](#), [140](#), [181](#), [184](#)
Control de productos sanitarios, *Véase Producto(s), sanitarios, control*
Correspondencias entre registros, [92](#)
Criterios de Bradford-Hill, [47-49](#)
Cruce
 de registros, [91-92](#)
 probabilístico, [91-92](#)
 determinista de registros, [91-92](#)
CSHA, *Véase Canadian Study of Health and Aging (CSHA)*
CTFG, *Véase Clinical Trials Facilitation Group (CTFG, grupo de asesoramiento para los ensayos clínicos)*
CV, enfermedad, *Véase Enfermedad cardiovascular*

D

Daños, [145](#)

Datos

- administrativos de seguros médicos, [89-90](#), [91c](#), [94](#)

- generación de bases de datos a partir de registros de asistencia sanitaria, [91f](#)

- ciencia, [200-202](#)

- cognitivo-conductual, [200-201](#)

- perspectiva del paciente, [196-197](#)

- cruce, [91-92](#)

- de la vida real (DVR), [89](#), [89c](#), [91c](#), [109](#), [169-170](#), [182](#)

- evaluación, [35-40](#)

- análisis

- cualitativo, [39-40](#)

- cuantitativo, [35-39](#)

- explotación, [19-21](#)

- modelo común, [78](#)

- recogida, [34c](#)

- CMD, [34-35](#)

- comités de evaluación de la seguridad, [35](#)

- principios y consideraciones, [33-34](#)

- recogida y validación de datos especializados, [34](#)

- registros, [93](#)

- poblacionales de cáncer, [94](#)

- secundarios, [89](#), [96](#)

DDPS, *Véase Descripción detallada del sistema de farmacovigilancia (DDPS)*

Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), [80](#)

DEF, estudio, *Véase Estudio(s), de desarrollo embrionario y fetal (estudio DEF)*

Demencia, [83-84](#), [138](#)

Desarrollo clínico

- aspectos que se deben tener en cuenta, [140](#)

control de la seguridad, [200](#)
epidemiología, [75-77](#)
Descripción detallada del sistema de farmacovigilancia (DDPS), [8](#)
Diccionario(s)
 de codificación, [184-185](#)
 médico para actividades de registro farmacéutico (MedDRA), [34](#), [56](#), [184-185](#)
Dietilestilbestrol, [116t-117t](#)
DILIN, registro, [Véase Registro\(s\), estadounidense del grupo de estudio de la LHIF \(registro DILIN\)](#)
Diltiazem, [139](#)
Directivas sobre productos sanitarios en la Unión Europea, [145](#)
Directrices normativas, [9](#)
DME, [Véase Acontecimiento\(s\), médico designado \(DME\)](#)
DSM, [Véase Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales \(DSM\)](#)
DSUR, [Véase Informe anual de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico \(DSUR\)](#)
DVR, [Véase Datos de la vida real \(DVR\)](#)

E
ECA, [Véase Ensayos clínicos aleatorizados \(ECA\)](#)
EEE, [Véase Espacio Económico Europeo \(EEE\)](#)
Efectos secundarios de un fármaco/vacuna, [47](#)
EFPIA, [Véase Federación Europea de la Industria Farmacéutica y Asociaciones \(EFPIA\)](#)
EGFR, [Véase Receptor del factor de crecimiento epidérmico \(EGFR\)](#)
EHNA, [Véase Esteatosis hepática no alcohólica \(EHNA\)](#)
Electrofisiología cardíaca, [33](#)
Elixir de sulfanilamida, [69](#)
EMA, [Véase Agencia Europea de Medicamentos \(EMA\)](#)
Embarazo
 embarazadas, [121](#)

- uso de medicamentos, [113](#)
- exposición al esperma, [120](#)
- plataforma, [110](#)
- recogida
 - de datos en la vigilancia poscomercialización, [121-122](#)
 - de información en el contexto de los ensayos clínicos, [121-122](#)
- Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), [93-95](#)
- Encuesta Nacional de Seguros Médicos, [93](#)
- Encuesta sobre asistencia médica ambulatoria, [93](#)
 - en el ámbito hospitalario, [93](#)
- Enfermedad(es)
 - cardiovascular, [54](#)
 - concomitantes, [141](#)
 - crónicas, [74](#)
- Enmienda Kefauver-Harris a la Ley de Medicamentos, [161-162](#)
- Ensayos clínicos, [47](#)
 - aleatorizados (ECA), [89](#)
 - comités para la evaluación de la seguridad, [200](#)
 - con vacunas antes de su comercialización, [106](#)
 - para el registro, [89](#)
- Envejecimiento, proceso, [139](#)
- Epidemiología, [69](#), [74c](#), [201](#)
 - a lo largo del ciclo vital del fármaco, [70-78](#)
 - selección de la enfermedad/indicación objetivo, [70-75](#)
 - desarrollo clínico de los medicamentos, [75-77](#)
 - función en la obtención y mantenimiento de la autorización de comercialización, [77-78](#)
 - grupos, [201](#)
 - iniciativas reglamentarias que influyen en, [78t](#)
 - investigación, [201](#)
 - señales evaluadas a partir de métodos epidemiológicos, [79t](#)
- EPNPN, [Véase Estudio\(s\), de evaluación perinatal y posnatal \(EPNPN\)](#)

optimizado (EPNPNo), [118](#)

Erupción

- exantemática medicamentosa, [58](#)
- medicamentosa fija, [61](#)

Espacio Económico Europeo (EEE), [4](#)

Esquema PrOACT-URL, [162](#), [163f](#)

Estados Unidos

- legislación para el desarrollo de fármacos pediátricos, [130](#)
- productos combinados, [150-151](#)
- vigilancia de los productos sanitarios, [147-151](#)

Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), [51-53](#)

Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS), [125](#)

Estudio(s)

- de casos
 - en una cohorte, [96](#)
 - y controles, [96](#)
 - anidados, [96](#)
 - hospitalarios, [96](#)
- de cohortes, [96](#)
 - grupos paralelos, [96](#)
- de desarrollo embrionario y fetal (estudio DEF), [117](#)
 - el riesgo de anomalías congénitas aumenta durante la organogénesis, [114f](#)
 - etapas, [114](#)
 - periodos críticos del desarrollo prenatal humano, [115f](#)
- de evaluación perinatal y posnatal (EPNPN), [117-118](#)
- de la fertilidad y del desarrollo embrionario inicial, [117](#)
- de seguridad posteriores a la autorización (PASS), [6](#)
- exhaustivo del intervalo QT/QTc (TQT), [33](#)
- observacionales, [97c](#), [110](#)
 - fuentes de datos, [89-94](#)
 - metaanálisis, [97](#), [97c](#)

transversales, [95-96](#)

Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), [65-66](#)

Evaluación(es)

clínica, [152-153](#)

cuantitativas de la relación beneficio-riesgo, [172-174](#)

de la causalidad

datos, [41f](#)

en los informes de seguridad de un caso, [40-43](#), [40c](#)

LHIF en adultos, [49-54](#)

de la seguridad en ancianos después de la autorización de los medicamentos, [142](#)

médica, [198-199](#)

analítica predictiva, [199](#)

ciencia, [199](#)

y ciencia de datos, [199](#)

Eventos

adversos cardiovasculares mayores (MACE), [62](#), *Véase también Registro de informes de acontecimientos adversos*

ejemplo del mecanismo, [64c](#)

fármacos asociados, [63](#)

o componentes, [65-66](#)

cardiovasculares, [62-66](#)

ejemplo de caso clínico, [65-66](#)

MACE, [62-63](#)

prolongación del QT, [64-65](#)

Evidencia epidemiológica, análisis, [79-84](#)

revisión bibliográfica, [79-80](#), [80t](#)

metaanálisis, [80](#)

revisión sistemática, [79](#)

valoración crítica

de un artículo epidemiológico, [82t](#)

de un estudio publicado, [81-84](#)

- aplicable a la población expuesta al fármaco de interés, [81](#)
- diseño del estudio, método de muestreo y tamaño de la muestra, [83](#)
- duración del seguimiento, [84](#)
- hipótesis, [82](#)
- interpretación de resultados, [84](#)
- medidas epidemiológicas adecuadas, [83](#)
- resultados en salud, [83](#)
- tasa de respuesta, [83-84](#)

Excreción, [140](#)

Experto cualificado responsable de la farmacovigilancia (QPPV), [5](#), [7-8](#)

- auge del QPPV nacional, [7-8](#)

- del QPPV de la UE al QPPV nacional, [8-10](#)

 - cumplimiento de las normativas de farmacovigilancia, [9-10](#)

 - directrices normativas, [9](#)

 - influencia de la industria en la normativa, [9](#)

 - PSMF, [8](#)

Exposición al esperma durante el embarazo, [120](#)

F

Factores

- ámbito sanitario, [155c](#)

- de confusión, [74](#), [74c](#), [77c](#), [84](#)

 - antecedentes médicos, [42](#)

 - tratamientos concomitantes, [40](#)

- humanos, [155-156](#)

- ingeniería, [155](#)

- principales interacciones, [155c](#)

- sociales, [103](#)

FAERS, [Véase Sistema de notificación de reacciones adversas de la FDA \(FAERS\)](#)

Farmacocinética (FC), [134](#)

- efectos, alteración, [139-140](#)

Farmacodinámica (FD), [134](#), [140](#)

- efectos, [139-140](#)
 - absorción, [139](#)
 - distribución, [139](#)
 - excreción, [140](#)
 - metabolismo, [139](#)
- Farmacoepidemiología, [69](#), [69c](#), [87](#)
- Farmacogenómica, [199](#)
- Fármacos, [54-55](#), [145](#)
 - desarrollo, [197](#)
 - de medicamentos, [26](#)
 - equipos, [199](#)
 - descubrimiento, equipos de evaluación médica, [198](#)
 - epidemiología a lo largo del ciclo vital, [70-78](#)
 - hidrófilos, [139](#)
 - lipófilos, [139](#)
 - producto combinado compuesto por un fármaco y un producto sanitario, [150](#)
 - registros, [93](#)
 - seguridad, [24](#)
- Farmacovigilancia (FV), [1](#), [13](#), [13c](#), [73-74](#)
 - acontecimientos, [1-3](#), [2f](#)
 - ancianos, [140-142](#)
 - aplicación
 - de la educación sanitaria, [157-158](#)
 - de los factores humanos, [155-156](#)
 - cumplimiento de las normativas, [9-10](#)
 - datos y flujo de datos, [182-184](#), [192](#)
 - dificultades en la población pediátrica, [134](#)
 - embarazo
 - etapas del desarrollo embrionario y fetal, [114](#)
 - medidas anticonceptivas en los ensayos clínicos, [119-122](#)
 - métodos de vigilancia, [122-125](#)

talidomida e historia de la regulación, [114-115](#)
TDFR, [115-119](#)
uso de medicamentos, [113](#)
esquema de las tecnologías, [194](#)
gobernanza de seguridad, [24-25](#)
historia moderna de las vacunas
 erradicación de la poliomielitis, [103](#)
 triple vírica, [102-103](#), [102c](#)
 vacuna contra el rotavirus, [102](#), [102c](#)
informática, evaluación de señales y riesgos, [190-192](#)
inteligente, [197f](#), [202](#)
organizaciones, [3-4](#), [3f](#)
otras tecnologías informáticas para la seguridad del paciente, [194](#)
poblaciones especiales
 alteración de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, [139-140](#)
 aspectos específicos de la población pediátrica, [131-134](#)
 carga de la enfermedad en ancianos, [137-138](#)
 legislación para el desarrollo de fármacos pediátricos, [129-131](#)
 población creciente de ancianos, [137](#)
 proyecciones de la población anciana, [138f](#)
 recogida de datos sobre seguridad para mejorar la caracterización, [134-136](#)
 uso de medicamentos en los ancianos, [138](#)
tecnología en el proceso de vigilancia, [187-190](#)
vigilancia de los productos sanitarios
 en EE. UU, [147-151](#)
 en la Unión Europea, [151-154](#)
VPC y control de los productos sanitarios, [146-147](#)
FC, [Véase Farmacocinética \(FC\)](#)
FcRn, [Véase Receptor, Fc neonatal \(FcRn\)](#)
FD, [Véase Farmacodinámica \(FD\)](#)
FDA, [Véase Administración de Alimentos y Medicamentos \(FDA\) estadounidense](#)

Federación Europea de la Industria Farmacéutica y Asociaciones (EFPIA), [7](#), [9](#)
Fenitoína, [116t-117t](#), [139](#)
Ficha técnica, [124](#), [141-142](#)
 geriátrica, [141-142](#)
 producto, [141](#)
Flujo(s)
 de datos de seguridad en las empresas biofarmacéuticas, [182-184](#), [183f](#)
 de trabajo electrónico, [186](#)
Fosfatasa alcalina (FA), [50](#)
Framingham Heart Study, [96](#)
Fuentes de datos, [97-98](#), [145-146](#), [153](#), [199](#)
 ampliadas, [189](#)
 cruce, [91-92](#), [92c](#)
 estudios observacionales
 fuentes de DVR, [89-93](#), [89c](#)
 registros, [93-94](#), [93c](#)
 utilizadas en investigaciones observacionales, características, [90t](#)
Función
 cardiovascular, [137-138](#)
 inmunitaria, [137-138](#)
FV, [Véase Farmacovigilancia \(FV\)](#)

G

Gefitinib, [50](#)
Genotóxico/genotoxicidad, [118-119](#)
 fármacos, [118](#)
 medicamentos, [119c](#)
 en investigación, [119](#)
Gestión de señales, [19](#), [20f](#)
 aplicación
 móvil MedWatcher, [187](#)
 para móvil de la «tarjeta amarilla», [15](#)

- aspectos cualitativo-intuitivos, [21f](#)
- comité(s)
 - de evaluación de la seguridad, [26](#)
 - de revisión de primeros ensayos en el ser humano, [26](#)
 - de supervisión de la seguridad, [25-26](#)
- determinación de la relación beneficio-riesgo, [23-24](#)
- equipos de gestión de la seguridad, [26](#)
- esquema EIQ, [20f](#)
- gobernanza de seguridad, [27](#)
 - apoyo, [27](#)
 - estructura, [25](#), [25f](#)
 - farmacovigilancia, [24-25](#)
- grupos consultivos internos de seguridad, [26](#)
- Glucoproteína P (gpP), [139](#)
- Grupo(s)
 - consultivos internos de seguridad, [26](#)
 - de encuestas sobre gastos médicos, [93](#)
- Guía sobre información que debe recogerse en la ficha técnica sobre el embarazo y la lactancia (PLLR), [124](#)
- GVP, [Véase Buenas Prácticas de Farmacovigilancia \(GVP\) de la UE](#)

H

- Hallazgos
 - extrahepáticos, [51](#)
 - intrahepáticos, [51](#)
- HC, [Véase Hepatopatía crónica \(HC\)](#)
- HCE, [Véase Historia clínica electrónica \(HCE\)](#)
- HCUP, [Véase Proyecto, de costes y utilización de la asistencia sanitaria \(HCUP\)](#)
- Hepatitis colestásica por amoxicilina-clavulánico, [53](#)
- Hepatopatía crónica (HC), [51-53](#)
- Hepatotoxicidad, [33](#)
- Herramientas de comunicación/educativas, [177](#)

Hígado, [49-54](#)

 biopsia, [51](#)

Hiperbilirrubinemia, [50](#)

Hipercapnia, [137-138](#)

Hipertensión, [140](#)

Hipótesis, [82](#), [85f](#)

Hipoxia, [137-138](#)

Historia clínica electrónica (HCE), [89](#), [96](#), [194](#), [200](#)

 conjuntos de datos, [94](#)

Hojas de cálculo de María y Victorino para determinar la causalidad, [53](#)

I

IAA, [Véase Informe de acontecimientos adversos \(IAA\)](#)

IBSPD, [Véase Información básica sobre la seguridad del producto en desarrollo \(IBSPD\)](#)

IC, [Véase Intervalo de confianza \(IC\)](#)

ICH, [Véase Consejo Internacional de Armonización \(ICH\)](#)

ICSR, [Véase Informe de seguridad de un caso \(ICSR\)](#)

Identificación automática de la gravedad, [186](#)

IEC, [Véase Informe de evaluación clínica \(IEC\)](#)

IF, [Véase Interacciones farmacológicas \(IF\)](#)

IFE, [Véase Interacciones entre los fármacos y las enfermedades \(IFE\)](#)

IFPMA, [Véase International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations \(IFPMA\)](#)

IFV, [Véase Informática en farmacovigilancia \(IFV\)](#)

IHA, [Véase Insuficiencia hepática aguda \(IHA\)](#)

IM, [Véase Infarto de miocardio \(IM\)](#)

Incidencia acumulada, [72c](#)

Industria biofarmacéutica, función de la epidemiología

 a lo largo del ciclo vital

 de un medicamento/biofármaco, [71t](#)

 del fármaco, [70-78](#)

 análisis de la evidencia epidemiológica, [79-84](#)

- competencias y criterios del epidemiólogo, [86](#)
- farmacoepidemiología, [87](#)
- fuentes de datos para la práctica de la epidemiología, [85-86](#)
- señales de seguridad generadas y evaluadas con bases de datos, [73t](#)
- Infarto de miocardio (IM), [62-63](#), [74](#)
- Infección por el virus
 - de Epstein-Barr, [51](#)
 - del herpes simple, [51](#)
- Información básica sobre la seguridad del producto en desarrollo (IBSPD), [32-33](#), [32c](#)
- Informática, [181](#)
 - en farmacovigilancia (IFV), [181-182](#)
 - autoridades sanitarias, [194](#)
 - contexto asistencial, [194](#)
 - minimización de riesgos, [192-194](#), [193f](#)
 - registro de informes de acontecimientos adversos, [184-187](#), [185f](#)
- Informe(s)
 - anual de actualización en materia de seguridad del desarrollo clínico (DSUR), [39-40](#), [43-44](#), [166-167](#)
 - de acontecimientos adversos (IAA), [182](#), [184c-185c](#), [186](#)
 - base de datos, [184](#)
 - de evaluación clínica (IEC), [147](#), [153](#)
 - de seguridad de un caso (ICSR), [31](#), [41f](#), [184](#)
 - etapas de la evaluación, [42c](#)
 - evaluación de la causalidad, [40-43](#), [40c](#)
 - periódico de seguridad (IPS), [147](#)
- Informe de Evaluación Periódica de la Relación Riesgo-Beneficio (PBRER), [170](#)
- Inhibidor de la tirosina cinasa (ITC), [50](#)
- Inmunogenicidad, [33](#)
- Institute of Medicine, [103](#)
- Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente (PCORNet), [182](#)

Institutos Nacionales de Salud (NIH), [130](#)

Insuficiencia

hepática aguda (IHA), [50](#), [53-54](#)

renal crónica, LRA, [56](#)

Integración del planteamiento del ciclo vital, [165-171](#), [167f](#), [167c](#)

equipo de evaluación de la relación beneficio-riesgo, [165-166](#)

empresa farmacéutica, [166t](#)

fuentes de información para fundamentar la toma de decisiones sobre la relación beneficio-riesgo, [166t](#)

medidas habituales y adicionales de minimización de riesgos, [169t](#)

planteamiento

al final del desarrollo, [167-169](#)

al principio del desarrollo, [166-167](#)

tras la comercialización, [170-171](#)

Interacciones

entre fármacos y alimentos, [33](#)

entre los fármacos y las enfermedades (IFE), [137](#)

farmacológicas (IF), [33](#), [137](#), [199](#)

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA), [9](#)

Intervalo de confianza (IC), [35-38](#), [73](#), [73c](#)

Investigador principal (IP), [33](#)

IP, [Véase Investigador principal \(IP\)](#)

iPLEDGE, [125](#)

IPS, [Véase Informe\(s\), periódico de seguridad \(IPS\)](#)

IRB, [Véase Junta de revisión institucional \(IRB\)](#)

Isotretinoína, [116t-117t](#)

ITC, [Véase Inhibidor de la tirosina cinasa \(ITC\)](#)

J

Junta de revisión institucional (IRB), [31](#)

L

Lactantes

mayores, [133](#)

menores, [133](#)

Lenguaje sencillo, [158](#), [158c](#)

Lesión

hepática inducida por fármacos (LHIF), [49](#), [49c-51c](#)

evaluación de la causalidad, [49-54](#)

anamnesis y exploración física, [51](#)

calcular el valor R, [51](#)

consultar a expertos, [53](#)

descartar diagnósticos diferenciales, [51-53](#)

ejemplos de casos clínicos, [53-54](#)

elementos mínimos de la evaluación diagnóstica, [52t](#)

revisión bibliográfica, [53](#)

usar el razonamiento clínico para establecer el diagnóstico definitivo,
[53](#)

hepatocelular, [51](#)

posrenal, [55](#)

prerrenal, [54](#)

renal, [54-57](#)

aguda (LRA), [54](#)

en el contexto de una insuficiencia renal crónica, [56](#)

evaluación del caso, [56-57](#)

nefritis intersticial por antiinflamatorios no esteroideos, [56-57](#)

Ley de Amara, [182](#)

Ley de Cuota para los Usuarios de Medicamentos con Receta, [130](#)

Ley de Equidad en Investigación Pediátrica (PREA), [130](#)

Ley de Hy, [50](#), [53](#)

Ley de Medicamentos, [3](#)

Ley de Mejores Medicamentos para Niños (BPCA), [130](#)

Ley de Seguridad e Innovación de la FDA, *Véase Ley de Cuota para los Usuarios de Medicamentos con Receta*

Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, [146](#)

LHIF, [Véase Lesión hepática inducida por fármacos \(LHIF\)](#)

idiosincrásica (LHIFi), [50](#)

Licencia

antes de obtenerla

ensayos clínicos, [103-104](#), [104c](#)

recorrido de una nueva vacuna, [105f](#)

proceso de autorización de las vacunas, [106](#), [106c](#)

después de obtenerla, [106-108](#), [107c](#)

herramientas de vigilancia, [108f](#)

vigilancia de la seguridad de las vacunas, [110](#)

Límite superior de la normalidad (LSN), [50c](#)

LRA, [Véase Lesión renal aguda \(LRA\)](#)

LSN, [Véase Límite superior de la normalidad \(LSN\)](#)

M

MACDP, [Véase Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program \(MACDP\)](#)

MACE, [Véase Eventos adversos cardiovasculares mayores \(MACE\)](#)

Malabsorción en el tubo digestivo, [56](#)

Malformaciones, [114](#)

congénitas, [121](#)

Manual del investigador, [42-44](#), [166-167](#)

Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), [83](#)

Marcado automático, [186](#)

MCDA, [Véase Análisis de decisión multicriterio \(MCDA\)](#)

MDR, [Véase Notificación de problemas con productos sanitarios \(MDR\)](#)

obligatorios, [148](#)

«MEDDEV», [151](#)

MedDRA, [Véase Diccionario\(s\), médico para actividades de registro farmacéutico \(MedDRA\)](#)

Medicación

errores, [157-158](#)

- medicamentos, [161](#)
- uso en embarazadas, [113](#)
- Medicamento(s)
 - en investigación (MI), [31](#)
 - no genotóxicos, [119](#)
- Medicare Current Beneficiary Survey, [92-93](#)
- Medidas
 - adicionales de minimización de riesgos (MMRa), [167](#), [177-179](#)
 - de minimización de riesgos (MMR), [167](#), [168c](#)
 - de morbilidad, [70](#)
- MeSH, [Véase *Buscador Medical Subject Headings \(MeSH\)*](#)
- Metaanálisis, [39](#), [39c](#), [80](#)
 - en red, [97](#)
 - hospitalario, [96](#)
- Metabolismo, [139](#)
- Método(s)
 - con variables instrumentales, [97-98](#)
 - de Roussel Uclaf para determinar causalidad (RUCAM), [53](#)
 - sofisticados de analítica predictiva, [189](#)
- Metoprolol, [139](#)
- Metotrexato, [116t-117t](#)
- Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), [121](#)
- MHLW, [Véase *Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar \(MHLW\) de Japón*](#)
- MHRA, [Véase *Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios \(MHRA\)*](#)
- MI, [Véase *Medicamento en investigación \(MI\)*](#)
- Mielotoxicidad, [33](#)
- Minimización de riesgos, [125](#), [184](#)
 - IFV, [192-194](#), [193f](#)
 - medidas
 - adicionales de minimización de riesgos, [192-193](#)
 - habituales de minimización de riesgos, [192](#)

medidas habituales, [176-177](#)
MMRa, [177-179](#)
tecnologías, [193-194](#)
 objetivos, [192](#)
Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón, [4](#)
Misoprostol, [116t-117t](#)
MMRa, [Véase Medidas, adicionales de minimización de riesgos \(MMRa\)](#)
Modelado virtual, [199](#)
Morfina, [139](#)
MSC, [Véase Muerte súbita de origen cardiaco \(MSC\)](#)
Muerte súbita de origen cardiaco (MSC), [64](#)
Mujeres
 en edad fértil (MEF), [113](#)
 y hombres en edad fértil, [124](#)

N

Narración automática, [186](#)
NCHS, [Véase Centro Nacional de Estadísticas de Salud \(NCHS\)](#)
Nefritis intersticial por antiinflamatorios no esteroideos, [56-57](#)
NHANES, [Véase Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición \(NHANES\)](#)
NIH, [Véase Institutos Nacionales de Salud \(NIH\)](#)
Niños, [133](#)
 dificultades específicas para la farmacovigilancia, [134](#)
 población pediátrica, [135t](#)
 efecto del dietilenglicol, [1](#)
NLP, [Véase Procesamiento de lenguajes naturales \(NLP\)](#)
Normativas sobre farmacovigilancia en todo el mundo, [7](#)
Notificación
 de problemas con productos sanitarios (MDR), [147-148](#), [149t-150t](#)
 directa, [182](#)
 espontánea, [182](#)
 indirecta, [182](#)

reglamentaria, [184](#)

Nurses' Health Studies, [96](#)

O

Organismos reguladores, [40](#), [47](#), [93](#), [142](#)

Organización Mundial de la Salud (OMS), [3](#), [13-19](#), [155](#), [157](#), [170-171](#)

P

PA, [Véase Presión arterial \(PA\)](#)

Paciente(s)

enfoque, [198](#)

expuestos, estimación, [191](#)

función en la evaluación beneficio-riesgo, [174-175](#)

experimento de elección discreta, [175f](#)

IFV en el contexto asistencial, [194](#)

perspectiva, [200-201](#)

registros, [93](#), [200](#)

resultados, [198](#)

seguridad, tecnologías informáticas, [194](#)

tarjeta de información, [178](#)

Pancreatitis aguda, [22](#)

Paracetamol, [50](#)

hepatotoxicidad, [53-54](#)

Partes interesadas, [129](#)

PASS, [Véase Estudios de seguridad posteriores a la autorización \(PASS\)](#)

PBRER, [Véase Informe de Evaluación Periódica de la Relación Riesgo-Beneficio \(PBRER\)](#)

PCORNet, [Véase Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente \(PCORNet\)](#)

PDCO, [Véase Comité Pediátrico \(PDCO\)](#)

PEG, [Véase Recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional \(PEG\)](#)

PEI, [Véase Producto en fase de investigación \(PEI\)](#)

Penicillium notatum, [161](#)

PGR, [Véase Plan de gestión de riesgos \(PGR\)](#)

PGRDC, [Véase Plan de gestión de riesgos \(PGR\) del desarrollo clínico \(PGRDC\)](#)

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), [9](#)

PhRMA, [Véase Pharmaceutical Research and Manufacturers of America \(PhRMA\)](#)

Piel, [57-62](#)

- características de las erupciones cutáneas medicamentosas más frecuentes, [59t-60t](#)

- cronología de los medicamentos recibidos, [58](#)

- erupción

 - exantemática medicamentosa, [58](#)

 - medicamentosa fija, [61](#)

- estrategia de evaluación de casos, [57t](#), [58-62](#)

- síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, [61-62](#)

PIP, [Véase Plan de investigación pediátrica \(PIP\)](#)

Plan

- de estudios pediátricos (PSP), [130](#)

- de gestión de riesgos (PGR), [32-33](#), [69-70](#), [142](#), [167](#)

 - del desarrollo clínico (PGRDC), [31-33](#), [32c](#)

- de investigación pediátrica (PIP), [130-131](#)

Planteamiento tras la comercialización, [170-171](#), [170f](#)

Plataforma integrada para la evaluación de la seguridad, [191](#)

PLLR, [Véase Guía sobre información que debe recogerse en la ficha técnica sobre el embarazo y la lactancia \(PLLR\)](#)

PMDA, [Véase Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón \(PMDA\)](#)

PNH, [Véase Primates no humanos \(PNH\)](#)

Población pediátrica

- aspectos específicos, [131-134](#)

- dificultades específicas para la farmacovigilancia, [134](#)

- grupos de edad, [131](#), [133t](#)

- legislación para el desarrollo de fármacos pediátricos, [129-131](#)

 - Estados Unidos, [130](#)

 - Unión Europea, [130-131](#)

recogida de datos sobre seguridad para mejorar la caracterización del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados, [134-136](#)

Polimedicación, [49-50](#)

Poliomielitis

- erradicación, [103](#)
- vacuna, [103](#)
 - polémica, [103c](#)

«Ponderaciones del cruce», [91-92](#)

Portal web, [193](#)

Poscomercialización

- estudios de seguridad, [122](#), [122c](#)
- farmacovigilancia, [156](#)
- informes, [185](#)
- problemas de seguridad, [145-146](#)
- vigilancia, recogida de datos, [121-122](#)

PPE, *Véase Programas de prevención del embarazo (PPE)*

PRAC, *Véase Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)*

Prácticas correctas de fabricación actuales (CGMP), [145](#)

PREA, *Véase Ley de Equidad en Investigación Pediátrica (PREA)*

Presión arterial (PA), [54](#)

Primates no humanos (PNH), [118](#)

PRISM, *Véase Vigilancia rápida de la seguridad de las vacunas tras la obtención de la licencia (PRISM)*

PRISMA, declaración, *Véase Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*

Procesamiento de lenguajes naturales (NLP), [187](#)

Producto(s)

- combinados, [150-151](#), [154](#)
- de venta sin receta, [57](#)
- en fase de investigación (PEI), [35](#), [106](#)
- ficha técnica, [141-142](#)
- monitorización de la seguridad en los ensayos clínicos
 - notificación y comunicación de información sobre seguridad, [40-44](#)

- planificación de la seguridad, [31-33](#)
- recogida y evaluación de datos, [33-40](#)
- oportunidad, [164](#)
- perfil, [164](#)
- sanitarios, [145-147](#)
 - control, [145-147](#), [146c](#)
 - utilidad, [147](#)
 - para diagnóstico *in vitro* (PSDIV), [146](#)
 - personalizados, [152c](#)
 - vigilancia de los productos sanitarios
 - en EE. UU, [147-151](#)
 - en la UE, [151-154](#)
 - VPC y control de los productos sanitarios, [146-147](#)
- uso controlado, herramientas, [178](#)
- Profesionales sanitarios, [47](#), [110](#), [157](#), [178](#), [182](#)
- Progestágenos, [116t-117t](#)
- Programa(s)
 - de identificación activa y análisis de riesgos (ARIA), [108](#)
 - de prevención del embarazo (PPE), [179](#)
 - de vigilancia integrados, [190](#)
 - nacional de indemnizaciones por los daños ocasionados por las vacunas, [103](#)
- Propranolol, [139](#)
- Prospección de datos agregados, [188-189](#)
- Protocolo, [34](#)
- Proyecto
 - de costes y utilización de la asistencia sanitaria (HCUP), [93](#)
 - WEB-RADR, [194](#)
- Pruebas de usabilidad, [156](#)
 - formativas, [156](#)
- PSDIV, [Véase *Productos sanitarios para diagnóstico in vitro \(PSDIV\)*](#)
- PSMF, [Véase *Archivo maestro del sistema de farmacovigilancia \(PSMF\)*](#)

PSP, [Véase Plan de estudios pediátricos \(PSP\)](#)

Q

QPPV, [Véase Experto cualificado responsable de la farmacovigilancia \(QPPV\)](#)

QS, [Véase Sistemas de calidad \(QS\)](#)

QT, [33](#)

 corregido (QTc), [33](#)

 prolongación, [33](#), [64-65](#)

Quality of Reporting of Meta-analyses (QUOROM), [39](#)

R

Reacción adversa a un medicamento (RAM), [47](#), [48c](#), [137](#), [140](#), [161](#)

 aparato cardiovascular, [62-66](#)

 criterios

 de Bradford-Hill, [48-49](#)

 del grupo de trabajo del CIOMS, [48](#)

 determinación, [47-48](#)

 piel, [57-62](#)

 riñones, [54-57](#)

Realización de una revisión sistemática, [97](#)

Receptor

 del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), [50](#)

 Fc neonatal (FcRn), [118](#)

Recién nacidos

 a término, [133](#)

 con bajo peso para la edad gestacional (PEG), [113](#)

 prematuros, [131-133](#)

Reclamaciones, [147-148](#)

 externas, [147](#)

 gestión, [147](#)

 procedimientos, [147-148](#)

REE, [Véase Registro de exposición durante el embarazo \(REE\)](#)

Registro(s), [93-94](#), [93c](#), [194](#)

de cáncer, datos, [94](#)

de enfermedades, *Véase Registro(s), de pacientes y medicamentos*

de exposición durante el embarazo (REE), [110](#), [121-123](#), [123c](#)

de informes de acontecimientos adversos, [182](#), *Véase también Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE)*

aspectos especiales, [184-185](#)

IFV, [184-187](#), [185f](#)

aplicaciones, [185-187](#)

fuentes de datos, [185](#)

tecnologías emergentes, [187](#)

adquisición, [187](#)

alojamiento de infraestructuras, [187](#)

procesamiento, [187](#)

de pacientes y medicamentos, [93](#)

de servicios y reclamaciones, [147](#)

estadounidense del grupo de estudio de la LHIF (registro DILIN), [50](#)

poblacionales de cáncer, [93-94](#)

Reglamento

de la UE sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*, [151](#)

de notificación de problemas con los productos sanitarios en la UE, [151](#)

Relación

beneficio-riesgo, [202](#)

a nivel de proveedor y del consumidor, [107-109](#), [107c](#)

antecedentes históricos, [161-162](#)

conclusión, [165](#)

cronología, [162f](#)

evaluación, [25-26](#), [147](#), [170f](#), [191](#), [197](#)

cuantitativa, [172-174](#)

estructurada, [162-165](#)

esquema(s), [164f](#)

del equipo de intervención, [163f](#)

- metodologías unificadas, [164f](#)
- función del paciente, [174-175](#)
- visualización, [171-172](#)
- integración del planteamiento del ciclo vital, [165-171](#)
- minimización de riesgos, [176-179](#)
- plan, [168f](#)
- entre normativa y ciencia
 - acontecimientos importantes en FV, [1-3](#), [2f](#)
 - autoridades sanitarias y regiones, [4](#), [5f](#)
 - comparación entre las normativas de FV de EE. UU. y la UE, [6f](#)
 - del QPPV de la UE al QPPV nacional, [8-10](#)
 - el mundo de la ciencia de la regulación, [4-5](#)
 - normativas sobre farmacovigilancia en todo el mundo, [7](#)
 - organizaciones de farmacovigilancia, [3-4](#), [3f](#)
 - PRAC, [5-7](#)
 - QPPV y auge del QPPV nacional, [7-8](#)
- temporal, [40](#)
- REMS, [Véase Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos \(REMS\)](#)
- Resistencia a la insulina, [137-138](#)
- Resultados
 - en salud, [83](#)
 - medición sin sesgos, [83](#)
 - percibidos por el paciente (RPP), [140](#)
- Riesgo(s)
 - comunicación a los ancianos, [141-142](#)
 - evaluación, [184](#)
 - factores, [96](#)
 - gestión, [147](#), [164-165](#)
 - relativo, [73](#)
- Rofecoxib, [162](#)
- RPP, [Véase Resultados percibidos por el paciente \(RPP\)](#)
- Rumores alarmistas sobre las vacunas, [108](#)

S

Salud pública

- autoridades, [182](#)
- intervenciones, [103](#)

Sanitario/a(s)

- aseguradora, [89](#)
- autoridades, [194](#)
 - bases de datos, [188](#)
- comunicación, [157](#)
- educación, [155](#), [157-158](#)
 - predicción del estado de salud de un individuo, [157c](#)
- servicios, registros, [93](#)
- sistema, [182](#), *Véase también Base de datos estadounidense SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)*

Seguridad

- base de datos, aplicaciones, [185-186](#)
- ciencia, [197](#)
 - de datos, [200-202](#)
 - evaluación médica, [199](#)
 - farmacovigilancia inteligente, [197f](#)
 - relación beneficio-riesgo, [202](#)
 - sistemas cognitivos y conductuales, [198](#)
- comunicación, [43-44](#)
 - IBSPD, [32-33](#)
 - información de referencia del producto, [31](#)
 - notificación expeditiva, [40-44](#)
- datos
 - fuentes, [182](#), [183f](#)
 - recogida para mejorar la caracterización de perfil de seguridad, [134-136](#)
 - repositorio, [184](#)
- equipos de gestión, [26](#)
- evaluación, [198](#)

- comités, [26](#), [35](#)
- gobernanza, [27](#)
 - apoyo, [27](#)
 - estructura, [25](#), [25f](#)
 - farmacovigilancia, [24-25](#)
- información, [8](#), [23-24](#), [27](#), [47](#), [182](#)
- investigación, [109](#)
- monitorización, [31c](#)
- notificaciones, [35c](#)
- organizaciones dedicadas a la estadística, [200](#)
- perfil, medicamentos utilizados en la población pediátrica, [134-136](#)
- planificación
 - aspectos de seguridad específicos, [33](#), [33c](#)
 - enfoque general, [31-32](#)
 - PGRDC e IBSPD, [32-33](#)
- vigilancia, [102](#), [102c](#)
- Selección de la enfermedad/indicación objetivo, [70-75](#)
 - de interés, [81](#)
 - definición y validación, [70](#)
 - evolución natural, [74](#)
 - factores de riesgo, [74](#)
 - incidencia, prevalencia y mortalidad, [70-74](#)
 - medidas, conceptos y métodos epidemiológicos, [75t-76t](#)
 - registros, [93](#)
 - tratamiento, [74-75](#)
- Señales, [13-19](#), [32c](#)
 - base de datos, [184](#), [190](#)
 - detección, [19-21](#), [122](#)
 - evaluación, [22-23](#), [184](#)
 - validación, [22](#)
- y riesgos, evaluación, tecnología, [190-192](#)
 - situación actual de la IFV, [191](#), [191f](#)

tecnologías emergentes de IFV, [191-192](#)

Sesgos, ausencia en la medición de resultados en salud, [83](#)

Síndrome

- de Budd-Chiari, [51](#)
- de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), [57](#), [61-62](#)

Sistema(s)

- cognitivos, [198](#)
 - enfoque en el paciente, [198](#)
 - y conductuales y evaluación médica, [198](#)
- conductuales, [198](#)
- de acciones correctivas y preventivas (CAPA), [148](#)
- de calidad (QS), [146](#)
 - regulación, [147-148](#)
- de farmacovigilancia
 - «de dimensiones adecuadas», [7](#)
 - sólido, [142](#)
- de notificación
 - de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas (VAERS), [107](#), [110](#)
 - de reacciones adversas de la FDA (FAERS), [13](#), [16f-17f](#), [187](#)
- de puntuación para evaluar la causalidad de acontecimientos adversos del Centro de Vigilancia de Uppsala, colaborador con la OMS, [48](#)
- nervioso central (SNC), [131-133](#)
- sanitario, [157](#)
- Sentinel, [107-108](#)
 - evaluaciones, [107](#)

Slone Epidemiology Center Birth Defects Study, [124](#)

SMAA, *Véase Análisis, estocástico de aceptabilidad multicriterio (SMAA)*

SNC, *Véase Sistema(s), nervioso central (SNC)*

Socios para el desarrollo/comercialización conjunta, [185](#)

Solicitud(es)

- de licencia de producto biológico (BLA), [106](#)

de reembolso de los seguros médicos, [194](#)
SRP, vacuna, [Véase Vacuna triple vírica \(SRP, sarampión, rubéola y parotiditis\)](#)
SRPV, vacuna, [Véase Vacuna SRPV \(sarampión, rubéola, parotiditis y varicela\)](#)
SSJ/NET, [Véase Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica \(SSJ/NET\)](#)
Staphylococcus aureus, [161](#)
Subarchivo del sistema de farmacovigilancia, [8](#)

T

TAC, [Véase Titulares de la Autorización de Comercialización \(TAC\)](#)
Talidomida, [2c](#), [115c](#), [116t-117t](#)
 desastre, [69](#)
 regulación, [114-115](#)
Taquicardia ventricular helicoidal (*torsade de pointes*, TdP), [64](#)
Tasa(s)
 ajustada, [72-73](#)
 bruta(s), [72-73](#)
 de incidencia, [70-72](#)
 de incidencia, [70-74](#), [72c](#)
 de mortalidad, [70-74](#)
 de prevalencia, [70-74](#), [72c](#)
 de respuesta aceptable, [83-84](#)
 estandarizada, [72-73](#), [73c](#)
TCC, [Véase Tomografía computarizada con contraste \(TCC\)](#)
TDFR, [Véase Toxicología del desarrollo y la función reproductora \(TDFR\)](#)
TdP, [Véase Taquicardia ventricular helicoidal \(torsade de pointes, TdP\)](#)
Técnicas de extracción de textos, [91](#)
Tecnologías
 de administración del proceso empresarial (tecnologías BPM), [189](#)
 informáticas para la seguridad del paciente, [194](#)
Teratógenos, [125](#), [125c](#)
 anomalías congénitas en humanos, [116t-117t](#)

Terfenadina, [162](#)
Tetraciclina, [116t-117t](#)
Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC), [6-7](#)
TMP/SMX, *Véase Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX)*
Tomografía computarizada con contraste (TCC), [22](#)
Toxicidad, [198](#)
Toxicogenómica, [199](#)
Toxicología del desarrollo y la función reproductora (TDFR), [115-119](#), [117c](#)
 genotoxicidad, [118-119](#)
Toxina ambiental, [113](#)
TQT, estudio, *Véase Estudio(s), exhaustivo del intervalo QT/QTc (TQT)*
Transferencia placentaria de IgG, [118](#)
Trastorno genético, [113](#)
Trimetadiona, [116t-117t](#)
Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), [62](#)
Troglitazona, [162](#)

U

Unión Europea (UE), [146](#)
 legislación
 para el desarrollo de fármacos pediátricos, [130-131](#)
 pediátrica, [130](#)
QPPV, auge del QPPV nacional, [8-10](#)
 reglamentos, [152-153](#)
 semejanzas y diferencias entre la legislación pediátrica de EE. UU. y la UE, [132t](#)
 vigilancia de los productos sanitarios, [151-154](#)
 productos combinados, [154](#)
Uremia, [56](#)
US National Birth Defects Prevention Study, [124](#)
Uso simultáneo de medicamentos, [141](#)

V

Vaccine Safety Datalink (VSD), [108](#)

Vacuna(s)

antigripal, [101](#)

autismo, [103c](#)

contra el cólera, [101](#)

contra el dengue, [101](#)

contra el herpes zóster, [101](#)

contra el rotavirus, [102](#)

desarrollo clínico, [106](#)

poliomielitis, [103](#)

proceso de autorización, [106](#), [106c](#)

seguridad

importancia, [101c](#)

vigilancia, [101](#), [102c](#)

antes de obtener la licencia, [104-106](#)

datos de la vida real, [109](#)

historia moderna de las vacunas en relación con la farmacovigilancia, [102-103](#)

relación beneficio-riesgo a nivel del proveedor y del consumidor, [107-109](#), [107c](#)

tras obtener la licencia, [106-108](#)

vacunación materna, [109-110](#)

vigilancia activa, [109](#)

SRPV (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela), [102](#)

tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH4), [102](#)

triple vírica (SRP, sarampión, rubéola y parotiditis), [102-103](#), [103c](#)

Vacunación, [101](#)

durante el embarazo, [110c](#)

materna, [109-110](#)

sistemas para controlar la seguridad, [110](#)

VAERS, *Véase Sistema de notificación de acontecimientos adversos relacionados con las vacunas (VAERS)*

Valor R, [51](#)

cálculo, [51](#)

Venta/comercialización, [147](#)

Verosimilitud biológica, [40](#)

VHB, [Véase Virus de la hepatitis B \(VHB\)](#)

VHC, [Véase Virus de la hepatitis C \(VHC\)](#)

Vida real

cruce de bases de datos, [91-92](#), [92c](#)

administrativos de seguros médicos, [89-90](#)

de la vida real (DVR), [89](#), [89c](#), [91c](#), [98](#), [109](#), [169-170](#), [182](#)

de seguridad, [191](#)

sanitarios, [79c](#)

diseños de estudios observacionales, [95-98](#), [95c](#)

aspectos del diseño con fuentes de datos, [97-98](#), [98c](#)

estudios

de casos y controles, [96](#)

de cohortes, [96](#)

transversales, [95-96](#)

metaanálisis de estudios observacionales, [97](#), [97c](#)

encuestas, [92-93](#)

espectro de datos, [90f](#)

estudios epidemiológicos

diseños de estudios observacionales, [95-98](#), [95c](#)

fuentes de datos para los estudios observacionales, [89-94](#)

presentación e interpretación, [98](#), [99c](#)

fuentes, [89-93](#)

historia clínica electrónica, [90-91](#)

Vigilancia, [182](#)

activa, [109-110](#)

de las publicaciones, [189](#)

estudios de casos y controles, [124](#)

bases de datos sanitarias electrónicas, [123-124](#)

detección de señales por parte del promotor, [122](#)
ficha técnica, [124](#)
minimización de riesgos, [125](#)
REE, [122-123](#)
informática en farmacovigilancia, [189-190](#)
métodos, [122-125](#)
poscomercialización (VPC), [145-147](#)
 de productos sanitarios, [146c](#)
 y control de productos sanitarios, [146-147](#)
 utilidad, [147](#)
proceso, tecnología, [187-190](#)
 situación actual de la IFV, [188-189](#), [188f](#)
 tecnologías emergentes de IFV, [189-190](#)
programas, [107c](#)
rápida de la seguridad de las vacunas tras la obtención de la licencia (PRISM), [107-108](#)
rastreo, [189](#)
VIGOR, estudio, [Véase Estudio Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research \(VIGOR\)](#)
Virus de la hepatitis
 B (VHB), [51-53](#)
 C (VHC), [51-53](#)
VPC, [Véase Vigilancia poscomercialización \(VPC\)](#)
VPH4, [Véase Vacuna\(s\) tetravalente contra el virus del papiloma humano \(VPH4\)](#)
VRBPAC, [Véase Comité consultivo sobre vacunas y productos biológicos relacionados \(VRBPAC\)](#)
VSD, [Véase Vaccine Safety Datalink \(VSD\)](#)

W

Warfarina, [116t-117t](#), [139](#)

Index

Portada	2
Índice de capítulos	4
Página de créditos	11
Colaboradores	13
Agradecimientos	17
Introducción	18
Sección I: Marco Normativo	19
Capítulo 1: ¿Ciencia impulsada por la normativa o normativa impulsada por la ciencia?	21
Introducción	22
Acontecimientos importantes en farmacovigilancia	23
Organizaciones importantes de farmacovigilancia	26
Autoridades sanitarias y regiones importantes	28
El mundo de la ciencia de la regulación	29
Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA	32
Nueva ola de normativas sobre farmacovigilancia en todo el mundo	34
El QPPV de la UE	35
El auge del QPPV nacional	37
Conclusiones	42
Sección II: Datos Sobre Seguridad y de la Vida Real	46
Capítulo 2: Gestión de señales y métodos de detección de señales	48
Introducción	49
Señales (cuadro 2.2)	54
Detección de señales	58
Validación de señales	60
Evaluación de señales	61
Determinar la relación beneficio-riesgo (cuadro 2.5)	64
Gobernanza de seguridad en farmacovigilancia	67
Estructura de la gobernanza de seguridad	68
Comité de supervisión de la seguridad (cuadro 2.8)	69
Equipos de gestión de la seguridad	70
Comité de revisión de primeros ensayos en el ser humano	71
Grupos consultivos internos de seguridad	72
Comités de evaluación de la seguridad	73
Estructuras de apoyo de la gobernanza de seguridad	74

Proceso de gobernanza de la seguridad (cuadro 2.11)	75
Conclusión	77
Lista de definiciones	78
Capítulo 3: Monitorización de la seguridad del medicamento en los ensayos clínicos	84
Introducción	85
Planificación de la seguridad	87
Recogida y evaluación de datos	92
Notificación y comunicación de información sobre seguridad	105
Conclusión	115
Capítulo 4: Evaluación de la causalidad y ejemplos de reacciones adversas a medicamentos (lesión hepática inducida por fármacos, reacciones renales, reacciones cutáneas y eventos adversos cardiovasculares mayores)	119
Introducción	121
Criterios del grupo de trabajo del CIOMS	123
Criterios de Bradford-Hill	124
Hígado: evaluación de la causalidad en las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en adultos	126
Riñones	135
Piel	141
Aparato cardiovascular	154
Conclusión	161
Capítulo 5: Función de la epidemiología en la industria biofarmacéutica	167
Introducción	168
Epidemiología a lo largo del ciclo vital del fármaco	171
Análisis de la evidencia epidemiológica	186
Fuentes de datos para la práctica de la epidemiología en la industria farmacéutica	197
Competencias y criterios del epidemiólogo en la industria farmacéutica	199
El futuro de la farmacoepidemiología	201
Capítulo 6: Estudios epidemiológicos de la vida real y registros de pacientes	205
Fuentes de datos para los estudios observacionales	206
Diseños de estudios observacionales de la vida real	218
Algunos aspectos de la presentación e interpretación de los resultados de los estudios	225
Conclusión	227
Sección III: Temas de Interés y Poblaciones Especiales	231
Capítulo 7: Farmacovigilancia de las vacunas	233
Introducción	234

Historia moderna de las vacunas en relación con la farmacovigilancia	237
Control de la seguridad de la vacuna antes de obtener la licencia	241
Tras obtener la licencia	245
Relación beneficio-riesgo a nivel del proveedor y del consumidor	249
El futuro	251
Capítulo 8: Farmacovigilancia en el embarazo	259
Introducción	260
Uso de medicamentos en embarazadas	261
Etapas del desarrollo embrionario y fetal	262
Talidomida e historia de la regulación	264
Toxicología del desarrollo y la función reproductora	267
Medidas anticonceptivas en los ensayos clínicos	271
Métodos de vigilancia	278
Conclusiones	286
Capítulo 9: Farmacovigilancia en pediatría	293
Introducción	294
Legislación para el desarrollo de fármacos pediátricos	296
Aspectos específicos de la población pediátrica	301
Dificultades específicas para la farmacovigilancia en pediatría	306
Recogida de datos sobre seguridad para mejorar la caracterización del perfil de seguridad de los medicamentos utilizados en la población pediátrica	307
Conclusión	309
Capítulo 10: Farmacovigilancia en poblaciones especiales: ancianos	313
Introducción	314
Conclusión	325
Capítulo 11: Control y vigilancia poscomercialización de los productos sanitarios	332
Introducción	333
Aspectos generales de la vigilancia poscomercialización y el control de productos sanitarios	335
¿En qué consisten la vigilancia poscomercialización y el control de los productos sanitarios?	337
Utilidad de la vigilancia poscomercialización y del control de los productos sanitarios	339
Vigilancia de los productos sanitarios en EE. UU.	340
Vigilancia de los productos sanitarios en la Unión Europea	346
Conclusión	353
Declaración de divulgación	354

Capítulo 12: Aplicación de los factores humanos y la educación sanitaria a la farmacovigilancia	358
Introducción	359
Factores humanos	360
Educación sanitaria	364
Conclusión	367
Sección IV: La Siguiente Frontera	370
Capítulo 13: Gestión de la relación beneficio-riesgo	372
Introducción	373
Antecedentes históricos	374
Evaluación estructurada de la relación beneficio-riesgo	376
Integración del planteamiento del ciclo vital y la relación beneficio-riesgo en una empresa biofarmacéutica	382
Visualización de las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo	394
Evaluaciones cuantitativas de la relación beneficio-riesgo	399
Función del paciente en la evaluación beneficio-riesgo	401
Conclusión	404
Apéndice I. Repaso de la minimización de riesgos	406
Capítulo 14: Informática en farmacovigilancia: situación actual y proyectos futuros	420
Introducción a la informática en farmacovigilancia	421
Datos y flujo de datos en farmacovigilancia	423
Informática en farmacovigilancia para el registro de informes de acontecimientos adversos	427
Tecnología en el proceso de vigilancia	435
Tecnología para la evaluación de señales y riesgos	441
Tecnologías de informática en farmacovigilancia para la minimización de riesgos	445
Otras tecnologías informáticas para la seguridad del paciente	449
Conclusión	451
Apéndice I: esquema general de las tecnologías en FV	452
Capítulo 15: El futuro de la ciencia de la seguridad	456
Antecedentes	457
Sistemas cognitivos y conductuales	459
Evaluación médica	461
Ciencia de datos	464
Relación beneficio-riesgo: unificación	469
Conclusión	471
Índice alfabético	477