

editorial

Farmacovigilancia, la “madre” de todas las vigilancias

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:201-203

Fecha de recepción: 17/10/2014 - Fecha de aceptación: 20/10/2014

MADURGA SANZ M
Presidente de OFIL Internacional

Si hablamos de la “farmacovigilancia” debemos citar sus antecedentes que, como primeros pasos, sirvieron para crear conciencia sobre la revisión necesaria de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos. Y nos debemos remontar al siglo XIX para identificar iniciativas en este sentido. Una de las primeras iniciativas fue la de reunir los casos de efectos adversos cardiacos asociados al uso del clorofomo, un nuevo anestésico lanzado en 1848 como alternativa al éter, con la intención de evitar los efectos adversos como náuseas y vómitos¹ que se conocían para el éter.

Pero es en diciembre de 1961, cuando la revista biomédica *The Lancet* publicó una Carta al Director², escrita por un ginecólogo-obstetra australiano, con una mención sucinta sobre un tema que le había llamado personalmente la atención: “*en los últimos tiempos estoy detectando un número desproporcionado de casos de malformaciones fetales del tipo de meromelia**, que parece coincidir con el lanzamiento de un nuevo medicamento, el *Contergan*®”. En esta escueta carta, el doctor McBride intuía la relación causal entre talidomida y el incremento de casos de focomelia. La talidomida se acababa de comercializar en 1959 en Alemania y resto de Europa, con nombres como *Contergan*® y *Distaval*®, entre otros. Prometía un gran avance en la oferta de sedantes e hipnóticos, de mejor manejo que los

barbitúricos, que entonces, era la primera línea de los tranquilizantes, a principios de los años 60. El efecto antiemético adicional, de talidomida condicionó un uso selectivo en mujeres embarazadas. Incluso en combinaciones a dosis fijas con ergotamina, se lanzó como antimigrañoso (como *Valgraine*®, en el Reino Unido). Esto centró el efecto en este grupo de población.

Este episodio mundial, de características epidémicas, contabilizó más de 10.000 nacidos vivos con malformaciones, que actualmente tienen edades de alrededor de 50 años. Este episodio causó una reacción mundial: se pusieron en marcha en muchos países programas de notificación espontánea de reacciones adversas (RAM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) conformó un programa internacional de recopilación de información. Fue así cómo nació la “farmacovigilancia”, como se conoce en la actualidad. Así mismo, estos efectos tan graves de la talidomida motivaron cambios en la regulación de medicamentos, exigiendo datos sobre teratogénesis en las nuevas solicitudes de registros de medicamentos. Recientemente se ha realizado un informe³ por parte de expertos sobre talidomida y sus efectos embriopáticos, que aporta evidencias sobre los efectos de este fármaco, que actualmente está en uso en otras indicaciones, así como derivados farmacológicos, como lenalidomida.

* Meromelia: desarrollo incompleto de miembros superiores o inferiores en los recién nacidos, con alguna semejanza a los miembros de las focas, de ahí el nombre de “focomelia”, por el que también se conoce este síndrome.

Desde los años 60, la OMS estableció un programa permanente de vigilancia de RAM junto con los diez países que habían comenzado sus programas de notificación espontánea, los programas de “**tarjeta amarilla**” (*Yellowcard*). Este Programa Internacional de la OMS para Farmacovigilancia, con más de 50 años de andadura, ha sido el pionero en diversas actuaciones: a) creación y mantenimiento de un diccionario de RAM, el WHO-ART; b) criterios objetivos de causalidad; c) estructura de la información de las sospechas de RAM en formato electrónico; d) recopilación de las sospechas de RAM en una sola base de datos mundial, conocida como VigiBase, con más de 9 millones de registros en la actualidad; e) mantenimiento de la red de intercambio de información entre los 130 países participantes en la actualidad; f) investigación sobre nuevas herramientas de “*data mining*” para identificación de “señales”, entre otras muchas actividades llevadas a cabo en estos 50 años de farmacovigilancia, como se conoce hoy en día. En España, desde hace 30 años, funciona un sistema de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, que en la actualidad sirve de referencia para otros países: centros regionales, uno en cada comunidad autónoma, cercanos a los notificadores, y que coordinan actividades en su ámbito geográfico enfocadas en una mejor utilización segura de los medicamentos, con el fin de garantizar la seguridad del paciente. Se coordina desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

En este tránsito de 50 años, la farmacovigilancia mundial se ha ido nutriendo de herramientas, procesos y tecnologías. El método epidemiológico se ha incorporado conformando la “farmacoepidemiología”; el uso de bases de datos informatizadas (GPRD, BIFAP, THIN, etc.) en las que la informatización ha acelerado los trabajos y, lo más importante, la obtención de resultados para cimentar la toma de decisiones. Todo ello ha incluido junto con acontecimientos, en muchos casos graves, con ciertos medicamentos que fueron retirándose del mercado, por ejemplo, cerivastatina (en 2001), rofecoxib (en 2004), benfluorex (en 2009) y rosiglitazona (en 2010), han sensibilizado aún más a la sociedad

y a las autoridades sanitarias competentes. Como consecuencia de ello, se han reforzado las medidas reguladoras en la Unión Europea: desde julio de 2012 se han establecido nuevas normativas que proporcionan un nuevo marco regulador “proactivo”. Con este objetivo se exigen los informes periódicos de seguridad (IPS), los planes de gestión de riesgo (PGR), los estudios posautorización (EPA), los arbitrajes para consensuar decisiones reguladoras en la Unión Europea, entre una amplia normativa.

Otras Vigilancias que se han generado

Toda esta experiencia en farmacovigilancia ha permitido conformar sistemas similares de notificación de eventos o incidentes adversos, tanto con productos manufacturados, como con tecnologías que se aplican en Terapéutica. Se describen a continuación algunos de estos sistemas de vigilancia cuyo fundamento es común: notificar, evaluar, decidir y aplicar medidas, en su caso, para reducir o minimizar los riesgos en su uso:

- Para las transfusiones de sangre y derivados sanguíneos existe un sistema de **Hemovigilancia** que, en España, coordina la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, junto con los Bancos de Sangre de las Comunidades Autónomas;
- La **Biovigilancia** es el sistema de vigilancia que coordina la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) dirigido al seguimiento de incidentes asociados con trasplantes de órganos y tejidos.
- Los **productos sanitarios** que comprenden preparados diversos, en España también tienen un sistema de vigilancia (en otros países se denomina **materiovigilancia**, o **tecnovigilancia**) que coordina la AEMPS. Se diferencia según los tipos de productos sanitarios, pues se incluyen implantes activos como los implantes cardíacos e implantes vasculares del sistema circulatorio central, implantes del SNC, implantes de columna vertebral, prótesis de cadera y de rodilla, prótesis mamarias, lentes intraoculares. Pero también cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o te-

rapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinados a ser utilizados en seres humanos, solo o en asociación con otros, con fines de: a) diagnóstico *in vitro*, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad; b) diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia; c) investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico; d) regulación de la concepción, y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios. En casi todos los casos con el marcado "CE" como garante de su adecuación a los requisitos establecidos en la UE.

- **Cosmetovigilancia** es la más reciente en su puesta en marcha: la vigilancia de productos cosméticos, esto es aquellos destinados a ser puestos en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos), o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos o corregir los olores corporales. Es necesario vigilar los efectos de tintes capilares, de protectores solares y de antisépticos de higiene corporal. Sin olvidarnos de los tatuajes que tantos problemas causan casualmente. La AEMPS coordina esta vigilancia en España.

- Los medicamentos de **Veterinaria** también se sirven de un sistema de farmacovigilancia, bien para notificar efectos adversos en los animales en los que se aplican, o incluso en los seres humanos que manipulan y administran estos medicamentos. En España, es el programa de "tarjeta verde", por el color del formulario establecido, y se coordina desde la AEMPS.

Y concluiremos asegurando que las actividades de vigilancia de los efectos indeseables y adversos deben servirse de los conocimientos y de la colaboración, no solo dentro del país, si no a nivel internacional. Los cuatro pilares necesarios en farmacovigilancia, son: el **método científico**, las **normativas reguladoras**, los **recursos suficientes** tanto materiales como humanos, y la **colaboración**.

Los nuevos tiempos traen novedades, las nuevas tecnologías y sus aplicaciones ofrecen más iniciativas: últimamente se trabaja en líneas que combinan la informática y la inteligencia artificial con la farmacovigilancia en cómo identificar "señales" de nuevos riesgos con los medicamentos, gestionando los "big data" en las redes sociales, como Twitter⁴. Una vez más, los avances tecno-metodológicos ofrecen mejoras para optimizar el trabajo de vigilancia. Por lo tanto, ¿estamos ante un futuro prometedor para las "vigilancias"? Esperamos y deseamos que así sea.

Bibliografía

1. Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet* 1998;351:1.200-01.
2. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;278 (7216):1.358.
3. Thalidomide is back, are we ready for it? Thalidomide Embryopathy. Report of a meeting of experts. WHO, 2014. Disponible en web del UMC: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&mn1=7347&mn2=7489&mn3=7248&new-sid=11639> (consultado 14-10-2014).
4. Freifeld CC, Brownstein JS, Menone CM, et al. Digital drug safety surveillance: monitoring pharmaceutical products in Twitter. *Drug Safety* 2014;37(5):343-50.