

ARTICULO ORIGINAL

Título: Inconsistencias entre los términos del ensayo clínico y la práctica habitual para la ejecución de la farmacovigilancia

Title: Inconsistencies between clinical assay and usual practice at drug surveillance

Ana Julia García Milian, Liuba Alonso Carbonell, Odalis Rodríguez-Ganen *

* Escuela Nacional de Salud Pública

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. **Objetivo.** Realizar una revisión de los términos relacionados con la farmacovigilancia e identificar las inconsistencias entre el ensayo clínico y la práctica diaria de esta actividad.

MÉTODO. Se trata de una investigación documental. Se hace un análisis de contenido de los documentos y normas para el funcionamiento de la farmacovigilancia y la investigación sobre medicamentos. Su proceso de elaboración tuvo varios momentos: la revisión bibliográfica y documental sobre este tema, y el análisis del contenido de los mismos, buscando formular inferencias a partir de la identificación de sus características en cuanto a farmacovigilancia como categoría de análisis.

RESULTADOS. Se hace una revisión de los términos utilizados en farmacovigilancia para la clasificación de las reacciones adversas de medicamentos sujetos a investigación clínica y en la práctica habitual. **Conclusiones.** Los términos utilizados en la farmacovigilancia en el ensayo clínico difieren de los empleados en la práctica clínica habitual lo que trae como consecuencia confusión en la interpretación de la reacción adversa en ambos momentos. Se impone la estandarización de conceptos, algoritmos y ejes de clasificación que sean aplicable a las investigaciones pre y postcomercialización. Esta exigencia se acrecienta al considerar que las funciones de asistencia e investigación se solapan en un mismo profesional (médico/investigador clínico).

PALABRAS CLAVE. farmacovigilancia, reacciones adversas, ensayo clínico farmacoe epidemiología

ABSTRACT:

Introduction. Drug surveillance is necessary to prevent drug risks in human beings and avoiding not expected side effect-associated economic costs.

Objective: To conduct a drug surveillance-related revision of terms, to identify inconsistencies between the clinical assay and daily practice of this activity.

Method: This is a documentary research. A content analysis of documents and standards for the implementation of drug surveillance and research. Its elaboration process included a bibliographical, documentary review on this subject.

Outcomes: Review of the terms used in pharmacy-vigilance for the classification of drugs side effect subject to clinical research and usual practice.

Conclusions: Terms used in drug surveillance in clinical trial differ from those used in usual clinical practice resulting in confusion in interpreting side effect. Standardization of concepts, algorithms and classification axes applicable to pre and post-marketing researches are imposed. This exigency increases when considering that assistances and research are overlapped in a same professional (physician/clinical research).

Key words: Drug surveillance, side effect, clinical essay, phamaco-epidemiology

INTRODUCCIÓN.

La decisión de continuar o no el desarrollo de un producto en investigación, que va a ser utilizado con fines preventivos o terapéuticos, puede depender de muchos factores, pero tiene un gran peso si se evidencian problemas durante la fase preclínica o la clínica en su relación beneficio/riesgo. La información necesaria que avala la eficacia (beneficio) y la seguridad (riesgo) en humanos se obtiene durante los ensayos clínicos (EC), de ahí que identificar cualquier reacción adversa relacionada o no con el producto constituye un objetivo permanente de estos estudios.¹

En la fase I se estudia la seguridad del nuevo medicamento en voluntarios sanos y los resultados de estos ensayos clínicos pueden ser críticos para la continuidad del estudio. En los ensayos clínicos de las fases II y III se valoran conjuntamente la eficacia y seguridad del medicamento y se establece una relación eficacia-toxicidad que será decisiva para el registro del nuevo medicamento.

La toxicidad de los fármacos es muy compleja y, con frecuencia, difícil de valorar por la cantidad de factores que intervienen en su producción, modo de aparición, duración y gravedad. En efecto, éstas pueden: aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspendida la medicación; ser muy frecuentes o poco frecuentes; ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis o ser inseparables de la acción terapéutica; ser expresión de una dosis terapéutica o aparecer sólo con dosis supra terapéuticas, por sobre dosificación, y ser triviales, graves o incluso mortales.²

La seguridad de un medicamento es un parámetro relacionado con la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos y la gravedad de los mismos. Es fundamental su conocimiento para evaluar la ecuación entre la eficacia (grado en el que resulta beneficioso su uso en el contexto experimental del ensayo clínico) y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribir un determinado principio activo.

La información sobre un fármaco reunida durante la fase de pre-comercialización es inevitable que resulte incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas. Por un lado las pruebas en animales son insuficientes para predecir la seguridad en seres humanos y por otro, en los ensayos clínicos los pacientes se seleccionan rigurosamente y se limitan en número. Además, las condiciones de uso difieren de las de la práctica

médica habitual y la duración de los ensayos es limitada. Como consecuencia, la información, a menudo, es incompleta o no se dispone sobre: reacciones adversas infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas.³

En la fase IV o fase poscomercialización se perfilan aspectos específicos de la toxicidad del medicamento, pero pueden estudiarse también otros aspectos como la influencia farmacocinética o farmacodinámica de diversos factores fisiológicos y patológicos o de posibles interacciones con otros fármacos con el fin de establecer pautas de administración más seguras.

En la práctica clínica existen varios factores que dificultan la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos. Por ejemplo, pueden ocurrir de manera muy inusual a pesar de que el fármaco se utilice con frecuencia, por lo que la relación entre ambos puede pasar inadvertida, afectar a cualquier órgano o sistema, por lo que la aparición de otros signos y síntomas pueden ser considerados manifestaciones de la enfermedad que se está tratando, o síntomas de un nuevo padecimiento.⁴

Lo antedicho exige un cambio de rumbo en la forma de ejercer vigilancia sobre el consumo de los fármacos, un funcionamiento más ligado a las modalidades de uso de los medicamentos que se están imponiendo en la sociedad, y por ende más capaz de responder a esas nuevas tendencias. Además de ser el motivo de establecer sistemas de farmacovigilancia posteriores a la autorización de la comercialización de medicamentos, para poder definir el perfil de seguridad de éstos, cuando su utilización en la población es amplia.

De manera simultánea, a la explosión farmacológica se incrementó la preocupación por la seguridad de los medicamentos lo que contribuyó al desarrollo de estrategias y métodos para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no.⁵

La OMS define el término **farmacovigilancia** como el conjunto de actividades y métodos que tienen por objeto final estudiar, identificar, valorar, notificar, cuantificar y prevenir todo aquello que pueda sobrevenir en forma contraproducente por la distribución, prescripción, uso o almacenaje no adecuado de los medicamentos. Todo ello con el objetivo de prevenir las reacciones adversas a los medicamentos y alertar, informar e implementar medidas que protejan a la población sobre los efectos del uso de los tratamientos farmacológicos en la práctica médica.^{6,7}

La enunciación dada por Uppsala Monitoring Centre 2003, la define como "la disciplina que trata de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre reacciones adversas a los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de: identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir daños en los pacientes".⁸

La farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. Se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Sus principales objetivos son la detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento y el aumento de la frecuencia de reacciones conocidas. La identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos

subyacentes, la estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los productos comercializados y la educación e información a los pacientes. **Error! Marcador no definido.**

Se considera necesaria la farmacovigilancia en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con los mismos, lo que puede ser debido a diferencias en la producción, la distribución y el uso, por ejemplo, indicaciones, dosis, disponibilidad. La genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos de fabricación local, el uso de medicamentos no-ortodoxos como plantas medicinales que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos justifican también la actividad de farmacovigilancia.⁹

Los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y estimulan la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional. La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. Cuando no existe la información de una región, se tarda más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas.¹⁰

La vigilancia internacional, como la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS puede proporcionar información sobre posibles aspectos de seguridad de medicamentos que aún no se hayan detectado en el país.

En el contexto latinoamericano, aún hoy, los profesionales de la salud tienen que leer información sobre reacciones adversas a medicamentos que no proviene de sus propios países, conociendo que las características alimentarias, geográficas, etnofarmacológicas, farmacogenéticas y de utilización de medicamentos entre culturas distintas pueden ser también diferentes.

Existen diferentes formas de notificación de la sospecha de RAM una vez que se inicia la comercialización de estos, entre ellas: la notificación espontánea, la vigilancia intensiva y el reporte directo de la población. **Error! Marcador no definido.** Para los dos primeros casos es el personal de salud, con previo entrenamiento, la principal fuente de información. La notificación espontánea de las RAM se realiza de forma voluntaria (pasiva), cuando ocurre la reacción adversa, mientras que la vigilancia intensiva (activa) permite identificar la ocurrencia de la RAM, sale en busca de esta.¹¹

La aplicación de la epidemiología a la farmacovigilancia se inició en 1961 debido a los efectos teratogénos de la talidomida y ha permitido detectar el síndrome del niño gris por cloramfenicol, el cáncer vaginal en adolescentes cuyas madres habían tomado dietilestilbestrol durante el embarazo, los efectos teratogénos de la isotretinoína, las alteraciones del SNC por triazolam, las ideas suicidas por fluoxetina, las muertes por fenoterol y el tromboembolismo por anticonceptivos orales.

Esta vigilancia en el marco de la práctica habitual se realiza por los sistemas de farmacovigilancia de los países, sin embargo, en el marco de los ensayos clínicos se

realiza según los protocolos de investigación para este tipo de estudio que recomienda la OMS.

Cuba es miembro del Centro Internacional de monitoreo de RAM, de Uppsala, Suecia, desde el año 1994 con el cual mantiene un constante intercambio de información que le permite estar actualizado de lo que ocurre en este campo en todo el mundo; por otra parte mantiene relaciones de intercambio de información con otros países que han venido trabajando en este tema desde hace algunos años.

En los primeros años (1999 al 2000), se trabajó duro en el sentido de aumentar el número de notificaciones, creando hábitos en los notificadores potenciales (médicos, farmacéuticos, enfermeras y otros profesionales); a partir de la definición del concepto de RAM importante en septiembre del 2000 se comenzó a ver una tendencia a disminuir la notificación de reacciones leves y aumentar las de moderadas, graves y mortales, y se produce un fenómeno importante en el sentido del aumento de la calidad de los reportes enviados por las provincias.

A partir del año 2004 se observa una disminución importante del número de reportes, ocasionado por cambios en el personal de la red, a la cual se incorporan nuevos profesionales, por lo que se consideró necesario establecer nuevas estrategias de capacitación; sin embargo, la calidad de los reportes en estos ha aumentado notablemente, a partir de la introducción de una evaluación de calidad de los reportes, de los evaluadores y de la introducción de los datos en la base de datos central, así como la detección de reacciones adversas de baja frecuencia de aparición

En Cuba además existe el Centro Coordinador Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC), que diseña y desarrolla ensayos clínicos de medicamentos nuevos y otras intervenciones terapéuticas producidas por los altos centros científicos que existen en el país donde se evalúa la seguridad de estos.

En tal sentido este trabajo pretende realizar una revisión de los términos relacionados con la farmacovigilancia e identificar las inconsistencias entre el ensayo clínico y la práctica diaria de esta actividad. Tal planteamiento cobra importancia si se tiene en cuenta que en las actividades de farmacovigilancia todos los agentes que utilizan el medicamento (autoridad sanitaria, titular de autorización de comercialización, profesionales sanitarios y pacientes) tienen una responsabilidad compartida.

El titular de una autorización de comercialización debe velar por la existencia de un sistema apropiado de farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones con relación a los medicamentos de los que es titular y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario. Le corresponde al gerente de salud velar por el cumplimiento de las prácticas investigativas.

MÉTODO

Se trata de una investigación documental. Se hace un análisis de contenido de los documentos y normas para el funcionamiento de la farmacovigilancia y la investigación sobre medicamentos.

Su proceso de elaboración tuvo varios momentos: la revisión bibliográfica y documental sobre este tema, y el análisis del contenido de los mismos, buscando formular inferencias a partir de la identificación de sus características en cuanto a farmacovigilancia como categoría de análisis.

Se realizó una búsqueda bibliográfica detallada que permitió un acercamiento a los estudios más importantes sobre la temática que se publicaron en los últimos años. En la estrategia de búsqueda, selección y manipulación de la información utilizaremos como palabras clave: "farmacovigilancia", "RAM", "reacciones adversas a medicamentos", "ensayo clínico". La búsqueda en fuentes electrónicas utilizó los siguientes motores y directorios: Medline, Pubmed, Scielo, www.sld.cu. Seguimos las siguientes reglas: realizar la búsqueda en el texto completo de las páginas Web seleccionadas y ejecutarla mediante los términos y palabras claves elegidas utilizando los operadores booleanos AND, OR, y NOT.

La selección de las fuentes se realizó a partir de la consideración de la institución, organización y los autores responsables de su publicación, se revisó su actualidad y vigencia, así como la cantidad y calidad de las fuentes. Las fuentes que ofrecen una información muy general se revisaron con el objetivo de reconocer su autoridad, su nivel de alcance, así como para obtener nuevas fuentes de información a partir de ellas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en farmacovigilancia, por ejemplo médicos de familia o de atención primaria, médicos especialistas y farmacéuticos. Los estomatólogos, el personal de enfermería y otros profesionales sanitarios pueden también constituir una fuente de reporte.¹²

Además, estos profesionales pueden jugar un papel importante en la estimulación de la notificación y en el suministro de información adicional (por ejemplo, de medicación concomitante y uso previo de medicamentos).

Si se tiene en cuenta lo antedicho, podría parecer sencillo el pensamiento lógico a seguir por un profesional de la salud, para clasificar una RAM. Sin embargo, considerando que clasificación es sinónimo de ordenamiento, tipificación y codificación, en el contexto de las reacciones adversas resulta difícil lograr pues los términos utilizados para definir acontecimiento adverso, evento adverso y reacción adversa no son mutuamente excluyentes.

Cada usuario que recurre a una definición tiene una necesidad diferente. En el caso que nos ocupa, las reacciones adversas, pueden ser abordadas desde diferentes perspectivas, las cuales dependen de las aplicaciones del análisis que se realiza.

Se conoce pues, como **Reacción Adversa a Medicamentos**, cuyo acrónimo es **RAM**, a cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.^{13,14} En la práctica clínica habitual el termino efecto adverso (efecto adverso no intencionado de un medicamento que se produce por las dosis usadas, habitualmente, pero solo incluye los que son explicados por las propiedades farmacológicas del medicamento); se emplea de la misma forma que reacción adversa.

Un evento o acontecimiento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la

imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso.¹⁵

Ya desde la propia clasificación se utiliza mal los términos. Así por ejemplo cuando se refiere a los métodos de farmacovigilancia se menciona los métodos de notificación de sospecha de reacción adversa, cuando en realidad es de evento adverso pues no se le ha aplicado ningún algoritmo que permita imputar tal efecto al medicamento.

En tal sentido las autoras llaman la atención al manejo indistinto que se le da en la literatura e estos términos pues se denominan reacción adversa, notificación de reacción adversa y evento adverso al mismo fenómeno, sin tener en cuenta el análisis de la imputabilidad.

Para el establecimiento de la relación de imputabilidad se utiliza una modificación realizada por Naranjo del algoritmo de Karch y Lasagna¹⁶ que contempla la secuencia temporal entre él o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la enfermedad de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco. También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

Los eventos notificados pueden ser conocidos a través de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso, a partir de observaciones anecdóticas, publicadas en revistas médicas. Si no está descrito en las fuentes consultadas, se puede consultar a otros centros de farmacovigilancia.

Estos criterios son aplicados en la práctica médica habitual, sin embargo en el campo de los ensayos clínicos, los términos cambian.

Evento adverso: cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este producto.

Reacción adversa: Cualquier respuesta nociva a un producto, asociada con su uso a cualquier dosis. Implica que la relación casual entre el medicamento y el evento adverso es una posibilidad razonable.

Estas dos dimensiones se utilizan tanto en el marco del ensayo clínico como en la práctica habitual (PC), la diferencia está en que el primero, no se les aplica ningún algoritmo, es a criterio del investigador clínico determinar si está o no relacionado, mientras que en la PC el médico solo reporta y el análisis lo hace otra persona

Reporte expedito de eventos adversos: Reportes inmediatos procedentes de cualquier tipo de investigación clínica o epidemiológica independientemente de su

diseño o propósito, para dar información importante sobre eventos de tipo serios e/o inesperados a entidades reguladoras e investigadores u otro personal relacionado.

Esta dimensión no aparece en la PC para su clasificación solo en el ECC. Una vez que se detecte algún evento adverso, se debe recoger en la HC todo lo referente al mismo (fecha de inicio y fin, grado de intensidad, causalidad, gravedad, resultado y conducta ante él) y posteriormente proceder al llenado del modelo "Eventos adversos" del cuaderno de recogida de datos (CRD).

Según las **consecuencias** del evento para el paciente se clasifican en:

Evento adverso serio: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis produzca:

- Fallecimiento del paciente
- Amenaza para la vida
- Hospitalización o prolongación de una hospitalización existente
- Incapacidad/ invalidez significativa o persistente
- Defectos de nacimiento o anomalías congénitas

El término **serio** no es sinónimo de **severo**. Este último describe la **intensidad** o severidad de un evento específico (al igual que débil y moderado) y puede ser de un significado médico relativamente pequeño (Ej. un severo dolor de cabeza). **Serio** está basado en el resultado o las consecuencias del evento para el paciente. La seriedad (y no la severidad) sirve como una guía para definir las obligaciones reguladoras en cuanto al reporte.

Evento adverso no serio: Los que no cumplen los requisitos para ser considerados como serios.

Estas categorías no se emplean en la práctica clínica solo en el marco de los ensayos clínicos. En el caso de la primera, hay una inconsistencia en cuanto a la intensidad. Los graves o mortales se incluyen en los eventos adversos serios.

Otro matiz de los términos es el de la causalidad, ya que con frecuencia no es posible imputar con seguridad la aparición de una determinada sintomatología a un medicamento. Por ello, debe diferenciarse entre:

- a) Reacción adversa que implica una cierta seguridad de que el medicamento es su causante directo o indirecto (ya que una colitis se considera una reacción adversa a un antibiótico aunque puede deberse a una toxina bacteriana).
- b) Sospecha de reacción adversa en la que hay una duda sobre la causalidad que, se gradúa en cinco categorías: definitiva, probable, posible, condicional e improbable.
- c) Acontecimiento adverso que es cualquier experiencia no deseada que le ocurre a un sujeto durante la administración de un fármaco, se considere o no relacionada con el tratamiento farmacológico.

En el marco de los ensayos clínicos, la clasificación utilizada por la OMS para establecer las categorías de "causalidad" siguientes:

1. **Muy probable / seguro;** Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

2. **Probable;** Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
3. **Posible;** Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
4. **Improbable;** Evento clínico con una relación temporal que hace improbable una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
5. **No relacionado;** Evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.
6. **No evaluable /no clasificable;** Evento clínico con información insuficiente para evaluarle

Las categorías 1, 2 y 3 se consideran: Relacionados con el producto en investigación y por tanto constituyen una reacción adversa. Las categorías 4 y 5 se consideran no relacionadas. Sin embargo, existe en la literatura otras clasificaciones de "causalidad" como la de Karch y Lasagna ¹⁷ y la de Naranjo ¹⁸, que aunque de manera general, convergen en cinco elementos fundamentales: secuencia temporal, conocimiento previo, existencias de causas alternativas, respuesta al retirar el medicamento y aparición de síntomas a la re-exposición; establecen categorías diferentes. Estas clasificaciones son las empleadas en el contexto de la práctica clínica habitual, por lo que el uso de otros ejes conlleva a la confusión y la imposibilidad de comparación de los resultados.

Atendiendo al **conocimiento previo** acerca del evento se clasifica en:

Esperado: Evento adverso cuya naturaleza, grado de severidad o frecuencia **ha sido** previamente observado para el producto en investigación y aparece documentado en el Manual del investigador, prospecto del medicamento o en el protocolo del ensayo.

Evento adverso inesperado: Cualquier experiencia que no haya sido previamente identificada su naturaleza, severidad, o frecuencia en el Manual del investigador, prospecto del medicamento o en el protocolo. Cuando se habla de inesperado, es desde el punto de vista del evento que no ha sido previamente observado o documentado pero no como resultado de una anticipación a partir de las propiedades farmacológicas del producto.

Este eje de clasificación no se emplea en la práctica clínica y en el contexto del ensayo clínico es usado incorrectamente, si tomamos en consideración que aquellos eventos que ya han sido documentados previamente y se encuentran recogidos en el prospecto del medicamento deben ser considerados como reacciones adversas según los conceptos descritos anteriormente y aceptados por la OMS.

A esto se le suma que llamarlo "causalidad" en epidemiología supone la presencia de una relación causal siempre que haya evidencia de que los factores forman parte del conjunto de circunstancias que aumentan la probabilidad de aparición de la enfermedad y de que, al disminuir uno o más de estos factores también disminuye la frecuencia de la enfermedad.

En el caso de los fármacos se estaría refiriendo al estudio del fenómeno que describe la relación etiológica ante una exposición o posible causa, -paciente ingiere un medicamento (relación etiológica)-, ante su exposición sería la aparición de su efecto secundario estos pudieran ser la curación, protección (vacunas), incluso hasta la muerte; además es necesario considerar que las causas o factores que influyen en el proceso salud-enfermedad de la población requieren una investigación adecuada para prevenir la aparición de efectos no deseados y controlar su difusión, siendo estos factores de tipo biológico, psicológico, medio ambiente social y cultural, así como los económicos, políticos y los servicios de salud.

Además existen tres tipos de causas (suficiente, necesaria y factor de riesgo); y la existencia de una asociación epidemiológica significativa (riesgo relativo superior a dos) es uno de los criterios para proponer una relación causa – efecto.

A esto se le suma que las características básicas de la relación causal son: la temporalidad, es decir, la causa precede al efecto; la dirección, o sea que la relación va de la causa al efecto y la asociación, que se entiende como una cuantificación de la constancia de la relación.

Es por ello que las autoras recomiendan utilizar el término imputabilidad para evitar introducir sesgo en esta clasificación. Pues las categorías que utiliza solo permiten imputarle al medicamento la posible influencia en el efecto encontrado (reacción adversa) pero no su causalidad.

Consideraciones finales

Los términos utilizados en la farmacovigilancia en el ensayo clínico difieren de los empleados en la práctica clínica habitual lo que trae como consecuencia confusión en la interpretación de la reacción adversa en ambos momentos. Se impone la estandarización de conceptos, algoritmos y ejes de clasificación que sean aplicable a las investigaciones pre y postcomercialización. Esta exigencia se acrecienta al considerar que las funciones de asistencia e investigación se solapan en un mismo profesional (médico/investigador clínico).

La medida en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria. La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al paciente.

Los directivos de la salud se mueven en varios campos: por una parte, los servicios de asistencia sanitaria donde coexisten tradicionalmente gerentes, directores médicos, directores de gestión, financieros, económicos o de servicios generales, directores de enfermería y subdirectores de cada división. Por otra en Atención Primaria puede haber Gerentes y/o Directores de Atención Primaria, y Directores de Enfermería. En ambos niveles es cada vez más frecuente la integración de equipos de investigación donde participan los gerentes asumiendo sus funciones gestoras en el área de trabajo.

En tal sentido, y teniendo en cuenta lo antes expuestos, se considera que en la actualidad con las tecnologías disponibles se debe tomar decisiones en base a la mejor información disponible, derivada de investigaciones científicas, para lo cual debe existir información compartida y transparente entre las distintas áreas de los servicios de salud, centros de investigación e instituciones hospitalarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Hernández A. Fundamentos de los ensayos clínicos. En Moron-Levy. Farmacología General. La Habana: ECIMED; 2002. p. 44-53.
- 2) Velázquez B, Lorenzo P, Moreno A. Farmacología básica y clínica. 18 ed. Buenos Aires: Panamericana; 2008.
- 3) Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous Reporting in the United States. In: Pharmacoepidemiology. Chichester: John Wiley; 2005.
- 4) Rego Hernández JJ, Leyva de la Torre Ch, Pérez Sánchez M. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Primer Semestre 2006. Rev Cubana Farm [Internet]. 2007 Dic [citado 10 Ene 2016]; 41(3): [aprox 20 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v41n3/far07307.pdf>
- 5) Laporte JR. La evaluación del efecto de los Medicamentos. Principios Básicos de investigación Clínica. Madrid: Ergon; 1993.
- 6) Debesa Garcia F, Jiménez López G. La Fármacovigilancia en el Sistema Nacional de Salud de Cuba. En: Modelo cubano de la red nacional de farmacoepidemiología. La Habana: Academia; 2008.
- 7) Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS. Conceptos básicos: reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) [Internet]. México DF: IMSS; 2007 [citado 10 Feb 2016]. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/cuadrosbasicos/farmacovigilancia/index_archivos/rams_conceptos.htm.
- 8) Watching for safer medicines. The scientific and technical store [Internet]. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2005 [cited Feb 2016]. Available from: <http://www.who-umc.org/>.
- 9) Hannaford PC, Bond CM, Sinclair HK. Supporting the safe use of over-the counter medicines in the UK – a pilot pharmacovigilance study of OTC ibuprofen. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2000; 9:73.
- 10) García Milian AJ, Ruiz Salvador AK, Alonso Carbonell L. Seguridad del consumo de fitofármacos. Experiencia en farmacovigilancia. La Habana: Ciencias Médicas; 2013.
- 11) Machado-Alba J, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar J. Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system. Rev. Salud Pública. 2010; 12 (4): 580-8.
- 12) García Milian AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Situación actual y desafíos del mercado consumidor de medicamento cubano. INFODIR [Internet] 2014 [citado 10 Mar 2016]; (19). Disponible en: <http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/issue/view/7>

- 13) AGEMED. La farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Real Decreto 1344/2007 [Internet]. 2007. [citado 9 Ene 2016]. Disponible en: http://www.agedmed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007
- 14) Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia [Internet]. Ginebra: WHO/Collaborating Centre for International Drug Monitoring Uppsala; 2001 [citado 11 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf>
- 15) Heijden PGM, Puijenbroek EP van, Buuren S van, Hofstede JW van der. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems. The influence of underreporting on Odds ratios. Stat Med 2002; 21(14):2027-44.
- 16) Naranjo CA, Busto UE. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. En: Naranjo CA, Souich P, Busto UE, editores. Métodos en Farmacología Clínica. Washington: OPS; 1992. p. 17-35.
- 17) Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. En: El ensayo clínico en España. Madrid: Científica Farmaindustria; 2001. p. 161-90.
- 18) Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Academia 2010.