

Farmacoepidemiología en México

Maribel Salas,* Jaime Caro,** Alvaro J. Zuluaga-Gómez***

Recepción versión modificada: 18/09/98 aceptación: 23/09/98

La farmacoepidemiología estudia la frecuencia con que ocurren las enfermedades y los fenómenos, estados y eventos relacionados con la salud y el cuidado de ésta última, debidos al efecto de los fármacos en la población. La magnitud de dicha ocurrencia es determinante de los parámetros, con el objetivo de encontrar asociaciones que pueden o no estar relacionadas en forma causal.

La farmacoepidemiología aplica el conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos para el estudio de los efectos (benéficos o adversos) y usos de fármacos en poblaciones humanas.

Su objetivo es describir, explicar, controlar y predecir los efectos y usos de tratamientos farmacológicos en la población, en un espacio y tiempo definidos.¹

Esta disciplina mide los eventos relacionados con los fármacos en poblaciones específicas: relaciona la exposición con el resultado en términos de ganancia terapéutica, calidad de vida o eventos adversos, para cualquier grupo de individuos o de medicamentos; así como el estudio económico de los fármacos en poblaciones humanas.² La farmacoepidemiología incluye el desarrollo y manejo de grupo de datos poblacionales, actividades educativas y de investigación y esto se puede alcanzar cuando existe una adecuada colaboración entre la industria farmacéutica, el gobierno, los profesionales de la salud y los grupos académicos.

La farmacoepidemiología se ha desarrollado en la última década, principalmente en la vigilancia posmercado y en estudios económicos, de tal forma que permite contestar preguntas como ¿cuál es la relación costo-efectividad de "x" fármaco?,

¿qué acciones puede realizar la industria farmacéutica, el gobierno y/o las instituciones académicas, para disminuir los gastos producidos por la enfermedad en pacientes geriátricos?; ¿qué factores influyen en la relación médico-paciente para que exista adherencia terapéutica y continúe el paciente en tratamiento?; ¿qué factores guían la toma de decisiones para conducir estudios epidemiológicos posmercado formales?; ¿en qué tipo de ensayos clínicos es adecuado incluir análisis económicos?, etcétera.¹ Estos son algunos de los tópicos que la farmacoepidemiología se encarga de esclarecer.

La farmacoepidemiología deriva de otras disciplinas como la farmacología, la terapéutica, la epidemiología y la estadística.

De cada una de ellas ha tomado sus partes esenciales: de la farmacología, los aspectos relativos a farmacocinética, farmacodinamia, indicaciones, reacciones adversas y posología de los fármacos; de la terapéutica, lo relacionado con la prescripción, empleo y adherencia al tratamiento; de la epidemiología, los métodos para el estudio de la distribución y determinantes de la frecuencia de la enfermedad relacionada con el uso de fármacos y finalmente, de la estadística, los métodos para el análisis de resultados.

La farmacoepidemiología surge como una necesidad de conocer más sobre el uso de fármacos, dado que los ensayos clínicos tienen limitaciones para medir los riesgos poco frecuentes en la población.³⁻⁶ Con frecuencia se reduce la función de la farmacoepidemiología a la vigilancia posmercado, objeto de estudio de farmacovigilancia, por lo que

* Dartmouth Medical College, New Hampshire, United States of North America, Caro Research.

** Epidemiology and Biostatistics Department, McGill University, Montreal, Canada, Caro Research.

*** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, SS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Jaime Caro o Dra. Maribel Salas. Caro Research, 336 Baker Avenue, Concord MA 01742, USA. Correo electrónico: msalas@caroresearch.com

consideramos necesario enfatizar las diferencias. La farmacoepidemiología usa el razonamiento y métodos epidemiológicos, independientemente de la fase de investigación farmacológica, mientras que la farmacovigilancia se enfoca al estudio del comportamiento del fármaco una vez que éste ha salido al mercado.⁷⁻⁹ La vigilancia posmercadeo incluye esquemas de monitoreo voluntario,¹⁰ registros asistidos por computadora y ensayos clínicos formales, que permiten la evaluación completa del medicamento.¹¹⁻¹⁵

Los estudios farmacológicos dentro de la investigación clínica, comprenden una serie de fases, dentro de las cuales destaca la fase IV y en donde se pueden ubicar los estudios de farmacovigilancia. La base de este tipo de estudios comprende el equilibrio que debe existir entre beneficios y riesgos de eventos adversos producidos por los medicamentos.

Entonces cabe preguntarse ¿por qué es necesaria la farmacovigilancia en la evolución de los fármacos? Sabemos que los ensayos clínicos son demasiado pequeños y la experiencia clínica en el momento de la obtención de la licencia de cualquier fármaco, está limitada para medir los riesgos poco frecuentes. Hasta la fecha, la mayor parte de estudios farmacoepidemiológicos se ha utilizado para la vigilancia de eventos adversos; esto es, efectos indeseables producidos por el fármaco y que incluyen la sobredosificación, el abuso de drogas y las reacciones adversas. Rawlins clasificó los eventos adversos en reacciones de dos tipos: Reacción tipo A y reacción tipo B. La primera incluye reacciones inherentes a la farmacología del medicamento; son frecuentes y generalmente tienen una relación dependiente de la dosis; también son predecibles. Las de tipo B representan reacciones alérgicas e idiosincráticas al fármaco y son independientes de su acción farmacológica; estas reacciones son raras, no están relacionadas con la dosis y no pueden ser predecibles.¹⁹ Los esquemas de monitoreo de eventos adversos voluntarios están ampliamente desarrollados en algunos países. El Reino Unido tiene el Comité Británico de Seguridad de Medicamentos (CSM) y el Sistema de Monitoreo de Eventos en la Investigación de la Prescripción de la Seguridad de Fármacos (PEM). En Estados Unidos, existe el Programa de Monitoreo

de Reacciones Adversas a Fármacos, establecido por la Administración de Fármacos y Alimentos. Francia cuenta con el Programa Nacional de Farmacovigilancia mientras que España con el Sistema Español de Farmacovigilancia, los cuales alertan a la sociedad sobre los riesgos de los medicamentos. Todos ellos proveen un medio rápido y costo-efectivo para identificar la prevalencia del empleo de fármacos, usando sistemas voluntarios únicos. Sin embargo, no se puede medir la prevalencia de la toxicidad de fármacos sólo con los sistemas voluntarios, dado que, por ejemplo, los efectos de informes anecdóticos de reacciones adversas podrían ser desproporcionados en relación con su significancia, a menos que fueran sostenidos por datos de incidencia, prevalencia y estimaciones de riesgo.

Otros esquemas cuantitativos proveen datos complementarios y análisis para corroborar la estimaciones de riesgo y situarla en el contexto del beneficio. Entre estos programas destacan el Medicaid de Vanderbilt/Tennessee, el Programa Colaborativo de Vigilancia de Fármacos de Boston, el Programa de Saskatchewan y el Sistema MEMO Dundee de Escocia, en donde el empleo y la evaluación de los datos es remitido al farmacoepidemiólogo. La principal ventaja de estos sistemas es la unión de información a través de registros computarizados sobre la prescripción y empleo de los mismos. Estos registros permiten grandes oportunidades de investigación y nos dan una rápida respuesta para resolver las crisis de eventos adversos que involucran el empleo de fármacos en la comunidad.

En México, es evidente la importancia del estudio completo de fármacos, no sólo en la fase preclínica y clínica sino también de los efectos adversos que éstos llegan a producir en poblaciones humanas, así como el impacto económico que su uso conlleva en términos de costo-beneficio, costo-riesgo, costo-eficacia y costo-efectividad.

El programa de farmacoepidemiología en México tiene un futuro promisorio. De hecho, los programas más viables son aquellos en los que participan los cuatro principales sectores: industria farmacéutica, gobierno, universidad y comunidad. Cada uno con tareas específicas y establecimiento de límites en el desarrollo y vigilancia farmacológica.

Los programas de farmacoepidemiología requieren de la educación y de la población y del responsable de la prescripción de medicamentos. Es claro que existirá interés por informar de un evento adverso, tóxico o letal, cuando la población, usuaria y la que prescribe, esté capacitada para detectarlos. Por ello, en los programas que se inician es necesario crear la infraestructura académica y posteriormente desarrollar estructuras que permitirán ampliar el conocimiento de las reacciones adversas.

Por lo anterior, las agencias regulatorias gubernamentales, que en nuestro país están representadas por la Secretaría de Salud, requieren de personal altamente capacitado en este campo. Es más, la industria farmacéutica necesita profesionales para introducir y mantener los fármacos en el mercado, para los programas de vigilancia posmercadeo y para completar el desarrollo farmacológico del medicamento. Desafortunadamente, la importancia de la farmacoepidemiología se está reconociendo hasta estos últimos años. En Latinoamérica no existen programas que permitan la comparación de información con otros países. La parte más costosa es precisamente la creación de la infraestructura en farmacoepidemiología. El desarrollo de las fuentes de información para su investigación incluyen la fineza de los métodos para usar grandes bancos de datos gubernamentales y registros médicos existentes para disminuir el sesgo a fin de detectar las variables de confusión en la estimación de indicadores de riesgo o beneficio.

En países en vías de desarrollo, con limitados recursos económicos para la investigación, desarrollo y monitoreo de fármacos, es necesaria la creación de una fuente de información farmacoepidemiológica, donde se pueda extraer información para el proceso de selección del Cuadro Básico de Medicamentos, programas educativos para la población en general o bien para aquellos involucrados en el proceso de prescripción de medicamentos.

El futuro de la farmacoepidemiología en México es enorme; existe una tendencia de los cuerpos de gobierno y universidades para regular el desarrollo de fármacos, mientras que la industria farmacéutica está interesada en conocer más sobre el fármaco que está en el mercado. Los recursos económicos para desarrollar un programa de este tipo deben

provenir de las instituciones académicas y gobierno, así como de la misma industria. Es claro que un programa de este tipo es una fuente importante para desarrollar actividades de docencia e investigación y sirve como fuente de información de alta calidad, indispensable en la toma de decisiones.

Referencias

1. **Porta MS, Hartzema AG.** The contribution of epidemiology to the study of drugs. *Pharmacoepidemiology*. editors. Burroughs Wellcome Co. and University of North Caroline, 1990:1-8.
2. **Lawson DH.** Pharmaco-epidemiology: A new discipline. *Br Med J* 1984;289:940-1.
3. **Meinert CL.** Clinical trials: design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press; 1986:49-62.
4. **Laporte JR, Porta M, Capella D.** Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:301-4.
5. **Tognoni G, Liberati A, Pello L, Sasanelli F, Spagnolia A.** Drug utilization studies and epidemiology. *Rev Epidemiol Santé Publiq* 1983;31:59-71.
6. **Miettinen O, Slone D, Shairo D.** Current problems in drug related epidemiologic research. In: Colombo F, Shapiro S, Slone D, Tognoni G, editors. *Epidemiological evaluation of drugs*. Littleton, NA USA: PSG Publishing 1977:295-303.
7. **Slone D, Shapiro S, Miettinen Os, Finkle WD, Stolley PD.** Drug evaluation after marketing. *Ann Intern Med* 1979;90:257-61.
8. **Strom BL, Miettinen OS, Melmon KL.** Postmarketing studies of drug efficacy: why? *Am J Med* 1985;78:475-80.
9. **Wardell WM, Tsiang MC, Anavekar SN, Davis HT.** Postmarketing surveillance of new drugs. I. Review of objectives and methodology. *J Clin Pharmacol* 1979;19:85-94.
10. **Griffin JP, Weber JCP.** Voluntary systems of adverse reaction reporting. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1986;1:23-55.
11. **Rossi AC, Knapp DE, Anello C, et al.** Discovery of adverse drug reactions: a comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods. *JAMA* 1983;249:2226-8.
12. **Bell RL, Smith EO.** Clinical trials in post-marketing surveillance of drugs. *Controlled Clin Trials* 1982;3:61-8.
13. **Rossi AC, Knapp DE.** Discovery of new adverse drug reactions: a review of the Food and Drug Administration's spontaneous reporting system. *JAMA* 1984;252:1030-3.
14. **Inman WHW.** Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. II. Prescription-event monitoring at the University of Southampton. *Br Med J* 1981;282:1216-7.
15. **Tognoni G.** Drug use and monitoring. In: Holland WW, editor. *Evaluation of Health Care*. London: Oxford University Press; 1983:207-25.

16. **Remington** RD. Post-marketing drug surveillance: a comparison of methods. *Am J Pharm* 1978;150:72-80.
17. Wardell WM, Tsiarco MC, Anavekar SN, Davis HT. Postmarketing surveillance of new drugs. I. Review of objectives and methodology. *J Clin Pharmacol* 1979;19:85-94.
18. **Blackwell** B, Stolley PD, Buncher R, et al. Panel 4: phase IV investigations. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:653-6.
19. **Rawlins** ND. Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *Br Med J* 1981;282:974-6.