

LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA Y SUS AVANCES EN EL NUEVO MILENIO

MARTHA ERÉNDIRA MORÁN LORENZO

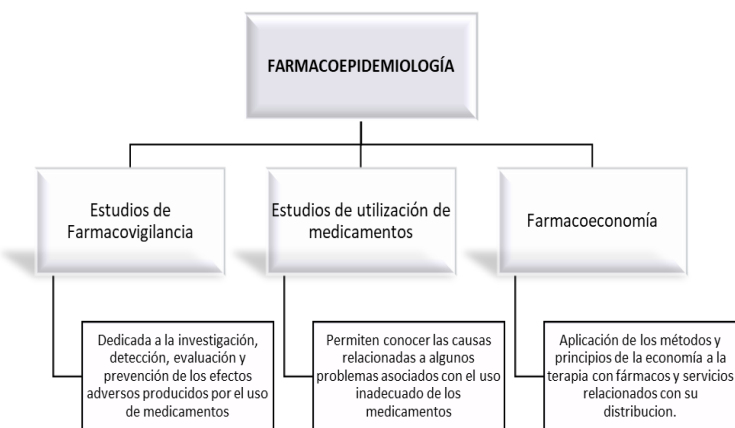
Resumen— La farmacoepidemiología está definida, según la Organización Mundial de la Salud, como “la aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (benéficos y adversos) de los medicamentos en poblaciones humanas”.

Esta definición nos obliga a tener presente que la farmacoepidemiología tiene una repercusión significativa en múltiples ámbitos. Se trata de una disciplina joven, ya que cuenta con menos de 50 años de edad y tal vez por esa razón no se le ha otorgado la participación e importancia adecuadas, a pesar de ser parte de la farmacología clínica. Como trabajadores de la salud nos hemos limitado a contar con la información de los estudios clínicos, no obstante que los efectos de los medicamentos (principalmente los no benéficos) son bien estimados solo en gran número de personas y no en la cantidad participante en dichos estudios. Esta circunstancia pone de relieve su importancia para colocarla a la par de las tecnologías de la información y el acceso facilitado a la misma, para que la farmacoepidemiología se convierta en una verdadera herramienta sanitaria; por otra parte, conviene vincularla a otras fuentes de datos (estadísticas de morbilidad, mortalidad, validación de recetas y análisis de diagnósticos) para que obtenga la validación científica necesaria, y con ello el impacto necesario para su desarrollo. En este ensayo se presentan las prioridades a impulsar de la farmacoepidemiología, algunos de sus avances y nuevos retos a seguir.

I. INTRODUCCIÓN

El proceso de medicación de un paciente tradicionalmente comienza con la identificación de su problema de salud, continúa con la prescripción para esa indicación por parte del médico y su dispensación farmacéutica, y finaliza con la aplicación del medicamento por la vía para la cual fue concebido[1] sin embargo actualmente ya no se puede dar por terminado dicho proceso en ese punto y se debe tomar en cuenta la educación al paciente en el área de la correcta administración del medicamento, el seguimiento farmacoterapéutico y la adherencia al tratamiento. Cada medicamento que llega al mercado es estudiado previamente a

su salida al mercado y continúa siendo estudiado hasta que sale del mismo. Es decir, con estudios post-comercialización, planes de manejo de riesgos, entre otros, y ello implica la investigación Farmacoepidemiológica. Definimos a ésta como el estudio del uso y los efectos de los medicamentos en las poblaciones[2] y ha incrementado notoriamente su presencia en los sistemas de salud; en la actualidad mediante ella se puede conocer: la evolución de los perfiles terapéuticos, el análisis de la creciente polifarmacia, los patrones de uso de los medicamentos, la detección del uso inadecuado de los mismos, la toma de acciones en el rubro de la Farmacoeconomía y la identificación de reacciones adversas que no se conocían.[3] por tanto, la farmacoepidemiología se puede dividir en tres grandes áreas:



II. LAS BASES DE DATOS EN EL NUEVO MILENIO

En una era donde la tecnología tiene un papel dominante dentro de nuestra sociedad y cuando una gran parte de nuestra vida cotidiana depende de la misma, aparentemente la investigación Farmacoepidemiológica es de “fácil realización” dado el creciente acceso a la información global. Sin embargo, no debemos olvidar que estos datos prácticamente no existían hace una década[4] por lo que estamos ante una revolución y evolución del acceso al conocimiento. Actualmente, en numerosas instituciones nacionales e internacionales se cuenta con bases de datos y registros clínicos que podríamos considerar desde un punto de vista científico como de tipo Observacional y también de carácter Farmacoepidemiológico si se pretende utilizar estos datos para el análisis en el uso de medicamentos y sus efectos. No obstante, se debe ser muy

MARTHA ERENDIRA MORAN LORENZO pertenece a la Maestría en FARMACOLOGÍA CLÍNICA de la Facultad de Ciencias Químicas y realizó el proyecto dentro del curso FARMACOEPIDEMIOLOGÍA (Email: maren_10_mx@hotmail.com).

El proyecto fue asesorado por las siguientes personas: DRA. ARELY VERGARA CASTAÑEDA, M. EN C. KENNETH RUBIO CARRASCO Y DRA. EN C. LAURA MARTINO ROARO.

La autora agradece a: mis padres ZEFERINO MORAN CORONA Y MARAGARITA LORENZO MENDEZ

cauteloso al utilizar tales fuentes de información, y considerar la idiosincrasia asociada a cada base de datos de atención médica a la hora de interpretarlas.

En farmacoepidemiología se considera a la historia clínica como una de las principales fuentes aportadoras de información, la cual cada vez es más común encontrarla en forma electrónica y ya no manuscrita, con lo que se facilita su manejo.[5] Además de la historia clínica existen otras fuentes de datos de salud que pueden resultar sumamente útiles, como los registros estadísticos de mortalidad, ingresos y egresos hospitalarios, actas y certificados de nacimiento y defunción, etc. Empero, para la utilización de estos datos con fines de investigación es preciso que esta información sea incorporada a cohortes o bases de datos bien estructuradas para su análisis epidemiológico. Si a esto le sumamos que entre países e instituciones se puede colaborar compartiendo registros clínicos -siempre acatando la normatividad vigente y la bioética- se aumenta la potencia estadística del estudio, resultando en algo similar a realizar estudios clínicos multicéntricos. Esta es una de las grandes bondades que la farmacoepidemiología brinda, ya que puede dar como resultado estudios mixtos o “estudios híbridos”, como sucede en los Ensayos Clínicos Aleatorizados; asimismo, pueden someterse a análisis dos o más tratamientos aceptados de uso común en la práctica clínica para conocer cuál es el más beneficioso de ellos[4], y el seguimiento de los pacientes se lleva a cabo a través de la historia clínica y sigue el curso de la práctica clínica habitual como en los estudios observacionales.

Con la implementación de sistemas computarizados de soporte de decisiones se ha obtenido un efecto positivo en reducir la polifarmacia, siempre y cuando se involucre al equipo multidisciplinario en salud, por lo que se recomienda el uso de sistemas informáticos como apoyo sustancial para la toma de decisiones. Un estudio ha demostrado ya, que las prescripciones mejoran usando una base de datos de fármacos en adultos mayores.[6], [7] En esta área se pueden elaborar sistemas con alertas inmediatas en caso de prescripciones redundantes, interacciones farmacológicas y prescripciones potencialmente inadecuadas.

III. INNOVACIONES EN FARMACOVIGILANCIA

Un campo donde la farmacoepidemiología ha tenido un mayor impacto es en el campo de la evaluación de la seguridad de los medicamentos[8]. La Organización Mundial de la salud (OMS) define la farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos"[9]. Los sistemas de farmacovigilancia se caracterizan por ser un conjunto de notificaciones realizadas tanto por el personal de salud como por los pacientes, relacionadas con las posibles reacciones adversas a medicamentos y varían entre cada país o institución. Estas reacciones adversas en su mayoría son advertidas en la fase previa a la comercialización del medicamento, sin embargo, con el tiempo y el uso crónico se van observando efectos no esperados y no deseados, y es ahí donde la farmacovigilancia

juega un papel fundamental. Como ya se mencionó previamente, con la llegada de la tecnología informática, los sistemas de farmacovigilancia han evolucionado hasta ser bases de datos on-line facilitando que se realicen las notificaciones desde cualquier parte del mundo, pero esta accesibilidad y practicidad solo se encuentran bien utilizadas en las grandes potencias mundiales y en franco retraso en naciones en desarrollo, como nuestro país.

El origen de estos sistemas data de los años sesenta en los Estados Unidos de América donde se crearon las primeras bases de datos informatizadas[8], sin embargo en los últimos años ha habido un gran avance en cuanto al desarrollo de nuevas fuentes de información.

Actualmente destacan bases de datos como el Uppsala Monitoring Centre de Suecia (UMC)[10] el cual es responsable de su trabajo e impacto ante la Organización Mundial de la salud, ante los países miembros del programa de la OMS para el monitoreo internacional de los medicamentos (PIDM), frente a organizaciones y empresas de todo el mundo, al público-y, en última instancia ante los pacientes. También se cuenta con Vigibase® [11], la base de datos global de la OMS de presuntas reacciones adversas medicamentosas con más de 11 millones de informes de casos individuales de seguridad (ICSR 's), así como la base de datos británica GPRD (General Practice Research Database), a la que aportan información registrada con ordenador cerca de 2.000 médicos de atención primaria y cuyo rasgo más distintivo es su carácter «integral»: al contener datos de prescripción, enfermedades y problemas clínicos, y resultados de pruebas complementarias; contiene información que corresponde a unos 35 millones de años-persona, y con ella se han podido realizar más de 200 trabajos publicados en revistas científicas;[8] existen, asimismo, el MedWatch: el programa de reportes de eventos adversos de la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos[12], el Health Canada en su apartado de reporte de queja sobre medicamentos y de efectos no deseados de los mismos y de los productos de salud, búsqueda en la base de datos de efectos secundarios y visualización de alertas de seguridad.[13]

Los programas de notificación espontánea tienen un valor inestimable para generar señales de alerta sobre nuevas asociaciones fármaco-reacción, planes de manejo de riesgos, minimización de riesgos y actividades de rutina. Sin embargo, por su propia estructura presentan importantes limitaciones a la hora de cuantificar el riesgo, es decir, la cuantificación del grado de asociación entre el medicamento y la reacción adversa sospechada (paso necesario para la evaluación epidemiológica de la relación de causalidad), la cuantificación del riesgo absoluto (para conocer su impacto sobre la salud pública), su relación con la dosis y la duración del tratamiento, y la identificación de grupos de mayor riesgo (para, en su caso, adoptar medidas tendentes a reducirlo). El éxito de los centros de farmacovigilancia depende de la tasa de informes efectivos y espontáneos de las presuntas reacciones adversas de drogas (ADRS), como se considera el componente principal de las actividades de farmacovigilancia. Los ADRS se definen por la OMS como "cualquier efecto nocivo, no

intencionado y no deseado de la droga que se produce como resultado del tratamiento con fármacos a dosis normales utilizadas en el hombre para el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento." [9] Por su parte, en México se está llevando a cabo una renovación en el rubro de la Farmacovigilancia, la cual inicia oficialmente en 1995, cuando la Secretaría de Salud implementó dentro del Programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para dar cumplimiento a las actividades de farmacovigilancia instituye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia como unidad coordinadora, y que sigue los lineamientos establecidos por la OMS y se integra en 1999 al Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con sede en Uppsala, Suecia. En este aspecto, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 [14], en septiembre de 2016, para la instalación y operación de la Farmacovigilancia, donde además implementa el aspecto de la Tecnovigilancia, por lo que el horizonte de este rubro supone en México un amplio futuro y nuevos retos.

Por supuesto, la farmacovigilancia como parte fundamental de la farmacoepidemiología depende de otros factores para su uso correcto y no sólo del acceso a la información, tales como la educación de los pacientes y el conocimiento técnico de quien prescribe los medicamentos y su capacidad para reconocer los efectos no deseados relacionados al uso de medicamentos [15], resulta necesario también hacer una inversión económica considerable y un esquema de análisis cuidadoso para comprender las limitaciones de esta información y así mejorar la fiabilidad de la misma.

IV. USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS

La otra gran área donde la farmacoepidemiología ha sido protagonista en su desarrollo es en el estudio de la utilización de los medicamentos, que permite conocer las causas relacionadas a algunos problemas generalmente asociados con el uso inadecuado de los mismos y que puede servir para determinar estrategias que permitan su uso racional. [1] La Organización Panamericana de la Salud define el uso racional de medicamentos cuando "los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad". [16]

Para lograr esto, se debe identificar las necesidades de información de la población a través de la planificación y ejecución de investigaciones cualitativas y con ello implementar campañas de promoción de uso adecuado de los medicamentos por la población y por el profesional de la salud, es decir elaborar estrategias integrales y multidisciplinarias. Los estudios de utilización de medicamentos proporcionan información útil para establecer estrategias para racionalizar la terapéutica o para lograr el uso correcto de los medicamentos. Además, se integran en una estrategia global basada en la epidemiología descriptiva, en la analítica y la de intervención.

Si se llevan a la práctica estas estrategias, se evitarán las repercusiones del uso inapropiado del medicamento, entre las que se puede mencionar: la mala calidad de la terapia que conduce al aumento de la morbilidad y mortalidad, el desperdicio de recursos que conduce a reducir la disponibilidad de otros medicamentos esenciales e incrementar los costos, el incremento del riesgo de la presencia de reacciones adversas de los medicamentos y en el caso de los antibióticos, el aumento de la resistencia del agente patógeno al medicamentos.

V. ESTUDIOS ECONÓMICOS EN FARMACOLOGÍA

La Farmacoeconomía es la aplicación del análisis económico en el campo de los medicamentos. Su importancia se fundamenta en varios aspectos: optimización de prescripción médica, papel crucial en la comercialización y la distribución de medicamentos, capacidad de mostrar un amplio panorama del impacto social y económico de las enfermedades, así como en abrir perspectivas de investigación en varios campos del conocimiento. [17] Por su parte, la evaluación económica es una técnica cuantitativa que permite evaluar programas que generalmente son de financiamiento público y recientemente tiene cada vez más auge en Salud. Las Evaluaciones Económicas de Tecnología Sanitaria (E.E.T.S) permiten dar sustento a las elecciones que realiza el gestor en la asignación de recursos en el plano costo /efectividad, con criterios como el de costo de oportunidad, la disposición a pagar, el tope presupuestario y la equidad prestacional. Provee así al efector y/o financiador una base científica que avala sus decisiones. [18]. Este concepto es adoptado actualmente en países como: Suecia, Holanda, Alemania y Portugal. Asimismo, otras como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), del Reino Unido, han evolucionado y ampliado su influencia con el tiempo. El NICE se crea en 1999 como organización independiente, aunque forma parte del National Health Service y cuya función es orientar y proveer a los profesionales sanitarios de herramientas para lograr una atención de calidad y costo-efectiva para sus pacientes a través de directrices para la evaluación de guías clínicas, seguridad de procedimientos y salud pública. Por otra parte, en Suecia en 2002 se crea el LFN o Comité de Beneficios Farmacéuticos, quien actualmente se denomina Junta de beneficios dentales y farmacéuticos (TLV). El TLV decide precios y reembolsos en las que los productos farmacéuticos y de tecnología sanitaria deben ser cubiertos por el sistema de beneficios farmacéuticos, siempre y cuando en la etapa de comercialización se cumplan con ciertas reglas preestablecidas sobre todo en cuanto a efectividad; si esto no se cumple, la empresa proveedora deberá devolver parte de la facturación. [19]

En el nuevo milenio nos enfrentamos al reto de la crisis económica, que ha tenido repercusiones en el sector de salud y por tanto en farmacología clínica, ya que ésta se enfrenta a los retos más importantes de su historia: demografía, cronicidad, envejecimiento, calidad, sostenibilidad y orientación al paciente.

VI. LA POLIFARMACIA: EL RETO FUTURO DE LA FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

Como se mencionó previamente, en la actualidad se ha observado un acelerado proceso de envejecimiento de la población a nivel global, lo que trae consecuencias como incrementos en la prevalencia de enfermedades crónicas y aumento en la multimorbilidad, donde es inherente el consumo de múltiples fármacos, lo que se conoce como Polifarmacia y su frecuencia varía según la definición utilizada y el ámbito donde se estudie. En los adultos mayores está asociada de forma proporcional al deterioro funcional, a la disminución de la adherencia a fármacos esenciales, a elevados costos tanto para los pacientes como para los propios servicios de salud y al incremento del riesgo de eventos adversos a medicamentos, interacciones medicamentosas, delirio, caídas, hospitalización y muerte. Al diseñar y desarrollar la investigación Farmacológica se obtendrán datos que contribuyan a generar estrategias para una adecuada medicación, de ahí la importancia de medir la calidad de la prescripción farmacológica. En la actualidad no existe un instrumento estándar o de elección para ello, pero entre los más usados en investigaciones farmacoepidemiológicas se encuentran los siguientes[20]:

- Los criterios de Beers
- Los criterios de STOP/START
- Los criterios de McLeod de práctica inadecuada en la prescripción a adultos mayores
- Los criterios de Laroche sobre medicación potencialmente inadecuada en población mayor de 75 años
- El ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders)
- El índice de uso adecuado de medicamentos (Medication Appropriateness Index o MAI)
- El algoritmo de buena práctica paliativa geriátrica
- El IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool), y
- Criterios para la detección de medicación inapropiada en pacientes mayores como la lista PRISCUS.

Evidentemente, se observan inconvenientes al utilizar estos instrumentos, al extrapolarlos a realidades como las de países subdesarrollados donde la inversión para la investigación es escasa y existe carencia de medicamentos, y donde generalmente las prioridades de las intervenciones farmacológicas van dirigidas a enfermedades transmisibles.

Múltiples situaciones clínicas han sido ampliamente descritas y deben ser tomadas en cuenta toda vez que se requiera manejar múltiples fármacos y ante la aparición de nuevos síntomas y es aquí donde la participación de la Farmacoepidemiología resulta fundamental.

CONCLUSIONES

A través del desarrollo de base de datos en la farmacoepidemiología, se pueden detectar problemas más evidentes implicados en la utilización irracional de los medicamentos y se podrán establecer intervenciones farmacéuticas que mejoren el uso de los fármacos y la calidad de vida de los pacientes. [1] Los datos generados por los estudios farmacoepidemiológicos pueden contribuir a mejorar la prescripción y la selección de medicamentos en el proceso de suministro de los mismos.

Es importante tener en cuenta varios aspectos al utilizar bases de datos en salud, ya que la reproducibilidad sólo se obtiene cuando investigadores independientes son capaces de aplicar el mismo diseño y análisis a la misma fuente de datos, y son capaces de obtener la misma población analítica y medidas de asociación estimadas. El proceso científico y la credibilidad hacia las bases de datos de los estudios mejoraría si se incrementaran los esfuerzos para asegurar que la información pública obtenida en las bases de datos poblacionales cuenta con contenidos detallados y suficientes para permitir una total reproducción, ya que sin esta característica no puede haber replicación, y sin replicación no puede haber confianza en la investigación.[21]

No se puede negar que aún hay retos muy grandes por superar que requieren de la participación activa de los profesionales de la salud y de la comunidad, pero sin duda alguna la farmacoepidemiología constituye una herramienta eficaz para asegurar la calidad en la terapéutica y resulta necesario impulsar esta área en todos los aspectos y en todos los niveles poblacionales.

Referencias

- [1] G. Milián, A. Julia, L. Alonso Carbonell, P. León Cabrera, S. Pérez, y A. María, "Crítica al programa de estudio del curso de Promoción de uso racional de medicamentos de la maestría de farmacoepidemiología", *Rev. Cuba. Med. Gen. Integral*, vol. 32, núm. 1, pp. 122–130, mar. 2016.
- [2] S. Hennessy, "Use of health care databases in pharmacoepidemiology", *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 98, núm. 3, pp. 311–313, mar. 2006.
- [3] L. M. G. O., "Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos", *Rev. Mex. Cienc. Farm.*, vol. 38, núm. 1, pp. 42–48, 2007.
- [4] "Big data meets public health | Science". [En línea]. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/346/6213/1054>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [5] "Perspectiva futura de la farmacoepidemiología en la era del 'Big data' y la expansión de las fuentes de información". [En línea]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272016000100309. [Consultado: 15-oct-2017].
- [6] W. H. Shrank, J. M. Polinski, y J. Avorn, "Quality indicators for medication use in vulnerable elders", *J.*

- Am. Geriatr. Soc.*, vol. 55 Suppl 2, pp. S373-382, oct. 2007.
- [7] M. Monane, D. M. Matthias, B. A. Nagle, y M. A. Kelly, "Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer", *JAMA*, vol. 280, núm. 14, pp. 1249-1252, oct. 1998.
- [8] A. Salvador Rosa, J. C. Moreno Pérez, D. Sonego, L. A. García Rodríguez, A. Iglesias, y F. J. De, "El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria", *Aten. Primaria*, pp. 655-661.
- [9] Y. M. Al-Worafi *et al.*, "Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a perspective of community pharmacists and pharmacy technicians in Sana'a, Yemen", *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 13, pp. 1175-1181, 2017.
- [10] "UMC | Uppsala Monitoring Centre". [En línea]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [11] "VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts". [En línea]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/254087763_VigiBase_the_WHO_global_ICSR_database_system_basic_facts. [Consultado: 15-oct-2017].
- [12] O. of the Commissioner, "MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program". [En línea]. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [13] H. Canada y H. Canada, "Drug and health product side effects, recalls and complaints", *aem*, 18-sep-2015. [En línea]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-side-effects-recalls-complaints.html>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [14] "DOF - Diario Oficial de la Federación". [En línea]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017. [Consultado: 15-oct-2017].
- [15] "Farmacoepidemiología en Mexico. (Artículo, 1998) [WorldCat.org]". [En línea]. Disponible en: <http://www.worldcat.org/title/farmacoepidemiologia-en-mexico/oclc/69894431>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [16] M. T. Espinosa Roque y M. Ornelas Perea, "Pendientes de los servicios farmacéuticos comunitarios en México que limitan el uso racional de los medicamentos", *Farm. Comunitarios*, vol. 8, pp. 16-21, sep. 2016.
- [17] O. Sánchez Barrera, "Una mirada hacia la relación entre salud pública y farmacia", *Rev. Médica Electrónica*, vol. 39, núm. 4, pp. 858-861, ago. 2017.
- [18] "Congresos". [En línea]. Disponible en: <http://www.consejo.org.ar/congresos/12publico.html>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [19] "Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Sweden". [En línea]. Disponible en: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Sweden.asp>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [20] "ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR EL MANEJO FARMACOLÓGICO EN EL ADULTO MAYOR". [En línea]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/363/36346797020/index.html>. [Consultado: 15-oct-2017].
- [21] S. V. Wang, P. Verpillat, J. A. Rassen, A. Patrick, E. M. Garry, y D. B. Bartels, "Transparency and Reproducibility of Observational Cohort Studies Using Large Healthcare Databases", *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 99, núm. 3, pp. 325-332, mar. 2016.