

REVISTA

# SALUD Y MEDICAMENTOS

Año 19. N° 70. Mayo 2019



SERVICIO  
DE MEDICINAS  
PRO-VIDA

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

# CONTENIDO

## EDITORIAL

EDITORIAL

04

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

**REACCIONES ADVERSAS  
A MEDICAMENTOS**

REVISION

LADISLAO ALBERTO TUTAYA GONZALES

06

**PREMIOS PRECRIRE  
A MEDICAMENTOS  
PRESCRIRE INTERNATIONAL  
MARZO 2018**

35

**CLASIFICACIÓN PRESCRIRE  
DE NUEVOS PRODUCTOS E  
INDICACIONES EN 2017 Y  
DECADA 2008-2017**

PRESCRIRE INTERNATIONAL.  
ABRIL 2018

39

# CONTENIDO

## FARMACOS Y SALUD

### **VACUNACIÓN PROFILÁCTICA CONTRA LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO Y SUS PRECURSORES**

REVISIÓN SISTEMÁTICA COCHRANE -  
INTERVENCIÓN RESUMEN 09 MAY 2018  
MARC ARBYN, LAN XU, CINDY SIMOENS,  
PIERRE PL MARTIN-HIRSCH

44

### **LA REVISION COCHRANE DE LA VACUNA CONTRA EL VPH FUE INCOMPLETA E IGNORO IMPORTANTE EVIDENCIA DE SESGO**

LARS JORGENSEN, PETER C.  
GOTZCHE1, TOM JEFFERSON  
CENTRO NÓRDICO COCHRANE,  
CENTRO EBM UNIV. OXFORD UK

49

### **INFORME DE VIGILANCIA DE CONSUMOS DE ANTIBIÓTICOS 2016 - 2018. IMPLEMENTACION TEMPRANA. RESUMEN EJECUTIVO**

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA  
SALUD. NOVIEMBRE 2018

56

## SALUD Y SOCIEDAD

### **COCHRANE EXPULSA A SU COFUNDADOR PETER GOTZCHE POR CUESTIONAR SU INDEPENDENCIA Y CREDIBILIDAD**

MARIA IRUN GONZALEZ  
ACTA SANITARIA. 17 SETIEMBRE 2018

65

### **LA DESTRUCCIÓN DE PETER GØTZSCHE: UNA AMENAZA PARA LA SALUD PÚBLICA MUNDIAL**

DAVID HEALY - PLATAFORMA NO  
GRACIAS - 08 NOVIEMBRE 2018

68

**Presidente del Directorio**  
Jorge Valdez Herrera

**Director Ejecutivo**  
Dr. Marco Alegre Romero

**Director de la Revista**  
Dr. Alberto Tutaya Gonzales

**Consejo Editorial**  
Dr. Marco Alegre Romero  
Q.F. David Vivar Torres  
Dra. Patricia Ramírez Lúcar  
Sr. Jorge Valdez Herrera

**Consejo Asesor**  
Dr. Gianni Tognoni  
Dra. Amelia Villar Lopez

**Diseño y diagramación**  
Nataly Silva Rodríguez

Hecho el depósito legal en la Biblioteca  
Nacional del Perú N.º 2014-13044

**SERVICIO DE MEDICINA PRO-VIDA**  
Jr. San Martín N°102  
Magdalena del Mar, Lima 17  
t. 2631235  
revistasaludymedicamentos@smprovida.com

[www.smprovida.com](http://www.smprovida.com)

# EDITORIAL

Servicio de Medicinas Pro-Vida ha cumplido más de 33 años de labor en la promoción del acceso y del uso racional de medicamentos en nuestra población y queremos seguir perseverando en abordar su problemática cambiante y compleja con una perspectiva independiente que trata de priorizar la salud pública y el bien común de nuestra sociedad.

En este nuevo número, la sección de Uso Racional de Medicamentos es encabezada por un artículo original de revisión sobre el importante tema de las Reacciones adversas medicamentosas, que con creciente frecuencia se presentan en los pacientes que reciben tratamientos farmacológicos, especialmente niños, ancianos, sobre todo los que padecen varias enfermedades y usan varios medicamentos; con un espectro muy amplio de síntomas, signos y cuadros clínicos, que deben ser tomados en cuenta en el diagnóstico diferencial de un problema de salud; por ello su sospecha, identificación, análisis, registro y afrontamiento son un desafío creciente para los médicos y otros profesionales de salud, más aún cuando en Estados Unidos y la Unión Europea son considerados como causa importante y creciente de mayor morbilidad y mortalidad.

De otro lado hemos seleccionado una serie de artículos relevantes publicados durante el 2018 respecto a la situación de los medicamentos y su repercusión en la salud a nivel internacional. Los avances en el desarrollo e investigación de nuevos medicamentos necesitan ser evaluados por instituciones independientes, de reconocido prestigio, con solvencia técnica y ética que velen por la eficacia y seguridad del mismo y beneficien a las grandes mayorías en el marco del derecho a la salud.

En ese contexto, elegimos dos artículos de la prestigiosa revista francesa *Revue Prescrire* traducidos de su edición en inglés *Prescrire International*, cuya temática son los Premios *Prescrire* 2017 elegidos entre todos los nuevos medicamentos y productos lanzados durante ese año en el mercado farmacéutico francés, así como la Clasificación *Prescrire* según el valor terapéutico de estos nuevos productos e indicaciones, para mayor ilustración el resumen de la clasificación otorgada a todos los productos e indicaciones aparecidos en Francia durante la última década 2008-2017.

En una publicación anterior (N° 68, Julio 2017) abordamos el tema de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), pero las controversias sobre su eficacia y seguridad continúan hasta la actualidad. Por ello, en la sección *Fármacos y Salud* compartimos dos artículos: el resumen de una revisión sistemática de Cochrane realizada por Marc Arbyn y col. publicada en Mayo 2018 que concluyó que la vacuna protege contra las lesiones premalignas de cuello uterino sin encontrarse un mayor riesgo de efectos adversos graves. En contraste, un artículo de Lars Jorgensen, Peter Gotzche y Tom Jefferson publicado en *British Medical Journal* en Octubre de 2018 hizo una evaluación crítica y concluyó que dicha revisión sistemática Cochrane fue incompleta e ignoró importante evidencia de sesgo.

El panorama mundial de la resistencia microbiana en mayor aumento amenaza la eficacia de nuestras limitadas reservas antimicrobianas. Desde Pro-Vida, creemos que esta problemática necesita respuestas integrales de todos los actores y voluntad política para implementar estrategias viables que contengan su avance.

Por ello compartimos el Resumen Ejecutivo del Informe de Vigilancia de Consumo de Antibióticos 2016-2018 implementación temprana, publicado por la Organización Mundial de la Salud en Noviembre 2018, el cual comprende a 65 países, entre ellos seis de América Latina incluyendo al Perú.

En la sección Salud y Sociedad hay dos artículos que tratan sobre las consecuencias del cuestionamiento a la independencia y la credibilidad de Cochrane en la revisión de la vacuna contra el VPH, esto hizo que su comité internacional decidiera expulsar a Peter Gotzsche, cofundador y director del

centro nórdico Cochrane, lo que generó la renuncia de otros 4 miembros del comité habiéndose convertido en un escándalo mundial desencadenando una serie de protestas en la comunidad científica internacional.

Finalizamos con las palabras del Papa Francisco, quien visitó al Perú en Enero 2018. El Vicario de Cristo recuerda a los profesionales de salud que los enfermos son personas en quienes de modo especial está presente Jesús, que estuvo cerca de los enfermos, los acogió con amor y a muchos de ellos los sanó, tal como hizo con el leproso descrito en el Evangelio de San Mateo,

a quien le otorgó la curación física y la curación del corazón porque el leproso fue curado en el cuerpo y también se sintió amado. “... ustedes mismos tocan a los enfermos y cuidan de su cuerpo. Cuando lo hagan recuerden como Jesús tocó al leproso, no de modo distraído, indiferente o con fastidio, sino atento y amoroso que lo hizo sentir respetado y acogido. De este modo se restablece la cercanía de Dios Padre, de su ternura por cada uno de sus hijos. Justamente la ternura es la clave para entender al enfermo y es también una medicina preciosa para su curación” \*

\* <https://www.vaticannews.va/es/papa/news/2018-03/papa-francisco---federacion-de-enfermeros---audiencia.html>

# REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

LADISLAO ALBERTO TUTAYA GONZALES

*“La dosis diferencia a un veneno de un remedio” Paracelso*

## I. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Las reacciones adversas producidas por medicamentos (RAM) puede afirmarse que son tan antiguas como la historia de la humanidad puesto que cualquier producto de la naturaleza con actividad farmacológica potencial en el ser humano puede actuar como un remedio pero también como un veneno. Hay diversas referencias históricas sobre la posibilidad que un tratamiento médico termine perjudicando al enfermo; en la Edad Antigua el Código Babilónico de Hammurabi (1,750 años A.C.) señaló que “el tratamiento médico a veces puede hacer más mal que bien”, Hipócrates (460-370

años A.C.) estableció el principio “primum non nocere” (primero no hacer daño) y Galeno (129-201 años D.C.) advirtió reiteradamente sobre las prescripciones mal escritas.<sup>1</sup>

En la Edad Media, en el siglo IX las autoridades cívicas árabes nombraron a un encargado de examinar las mercancías de los vendedores de medicamentos y de castigar a aquellos que vendían productos deficientes. En el siglo X la escuela de medicina de Salerno (primera escuela europea) recibió un mandato similar y si sus funcionarios descubrían un “medicamento o veneno perjudicial” el farmacéutico infractor podía ser condenado a morir en la horca. En 1224 Federico emperador del Sacro Imperio Romano

Germánico ordenó un examen de los medicamentos y mezclas preparados por boticarios y decretó que si un comprador de un veneno, un elixir mágico o una poción amorosa moría, el vendedor podía perder la vida. En el mismo siglo en Basilea, Suiza se exigió a los boticarios que proveyeran “medicamentos buenos y útiles”.

En la Edad Moderna, Paracelso (1493-1541) enfatizó que todos los medicamentos eran potencialmente deletéreos y afirmó que la única diferencia entre un remedio y un veneno era la dosis a la cual se usaba. En 1518 el Real Colegio de Médicos de Londres mantuvo un control estricto de la calidad de los medicamentos suministrados por boticarios. En 1618 en la primera

edición de la London Pharmacopeia se condenó “el fraude y el engaño perniciosos que cometen aquellos a quienes se les permite vender los brebajes más repugnantes con el rótulo de medicamentos”. En el siglo XVII ocurrió la primera condena de un medicamento específico cuando la Facultad de Médicos de París prohibió a sus miembros que usaran antimonio, dicha prohibición fue levantada varios años después cuando se atribuyó al tratamiento con antimonio la recuperación de Luis XIV de un ataque de fiebre tifoidea.<sup>1</sup>

En el siglo XVIII en Estados Unidos se produjo lo que habría sido la primera epidemia de RAM causada por el calomel mercurioso que se daba en grandes dosis durante los brotes de fiebre amarilla. En muchos casos producía mercurialismo caracterizado por salivación profusa, ulceración grave de la mucosa oral, aflojamiento de los dientes y necrosis de la mandíbula. Sus propiedades tóxicas llegaron a ser muy conocidas. En el siglo XIX se manifestaron varios críticos, en 1884 se publicó un artículo titulado “el calomel considerado un veneno”; a pesar de ello no se logró suprimir el calomel como medicamento y su uso continuó hasta mediados del siglo XX.<sup>1</sup>

A fines del siglo XIX se empezaron a abordar los problemas con la seguridad de los medicamentos con la formación de comisiones encargadas de estudiar los casos de muerte súbita ocurridos en pacientes anestesiados con cloroformo, así como los casos de ictericia entre pacientes con sífilis tratados con arsenicales.

Las RAM no han sido descubiertas rápidamente y se demoran mucho en tomar conciencia de éstas: la amidopirida luego de 47 años de uso se descubrió que podía causar agranulocitosis y 11 años después se reconoció ampliamente; el ácido acetilsalicílico luego de 39 años de uso se identificó que podía causar hemorragia gastrointestinal y 20 años más para que ese daño fuera ampliamente reconocido; el cloranfenicol luego de 3 años de uso se observó que podía causar anemia aplásica pero pasaron casi 20 años más para que los médicos prestaran atención a dicho peligro.<sup>2</sup>

## II. USO DE MEDICAMENTOS Y TRAGEDIAS

El uso de las sulfamidas en la década de 1930 y de la penicilina en la década de 1940 marcan el inicio de la farmacoterapéutica moderna, el progresivo afrontamiento exitoso de diversas enfermedades mejoró la salud y la esperanza de vida de las personas. En contraste, en las siguientes décadas ocurrieron varias tragedias inesperadas que contribuyeron a tomar conciencia de la necesidad de definir, cuantificar, estudiar y prevenir las RAM, que desde hace más de medio siglo es uno de los factores más importantes que ha condicionado el objetivo principal de la farmacología clínica priorizando la selección de medicamentos primero en base a los criterios de eficacia, relación beneficio-riesgo y relación beneficio-coste, después complementados con efectividad, farmacovigilancia e impacto sanitario, respectivamente.<sup>2</sup>



### CATÁSTROFE: SULFANILAMIDA CON DIETILENGLICOL<sup>3</sup>

En 1937 en Estados Unidos la empresa Massengill elaboró un elixir de sulfanilamida al 10% que como excipiente en lugar de glicerol contenía dietilenglicol al 72% (que resultó ser un refrigerante para automóviles, tóxico a nivel hepatorenal), por lo que luego de su comercialización e ingesta murieron 107 personas, casi todos niños.

Como no existía ninguna normatividad al respecto, a pesar de la tragedia causada la empresa fabricante no había hecho nada ilegal y no se le atribuyó delito alguno, incluso sobre su responsabilidad el propietario Samuel Evans no aceptó ninguna, en contraste el químico farmacéutico jefe Harold Watkins reconoció que había cometido un grave error y luego se suicidó, al final la empresa fue multada sólo por temas de etiquetado.

Debido a esta tragedia en 1938 se aprobó el Acta Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (primera ley en el mundo que exigió para los nuevos medicamentos la realización de pruebas de seguridad en animales), asimismo se fortaleció la Federal Drug Administration (FDA) para regular y controlar los medicamentos y alimentos procesados.



### CATÁSTROFE: TALIDOMIDA Y FOCOMELIA <sup>4,5</sup>

La talidomida fue sintetizada en 1953 por Wilhem Kunz en el laboratorio Chemie Grunenthal de Alemania, entre 1957 y 1958 ingresó al mercado como Contergan, indicado como hipnótico sedante (se consideró que tenía mayor seguridad que los barbitúricos sobre la base de estudios poco rigurosos realizados en animales y en humanos) para aliviar las náuseas en mujeres embarazadas con hiperemesis gravídica (en el segundo mes del embarazo). Casi un año después empezaron a aparecer casos con una muy grave y muy rara malformación congénita, bebés que nacieron sin brazos y sin piernas (focomelia).

En 1959 los Drs. Widukind Lenz y Claus Knapp en la Clínica Universitaria de Hamburgo empezaron a investigar 20 casos de focomelia y en la búsqueda del factor causal de exposición en las madres de los niños afectados les hicieron una historia clínica muy amplia, buscando posibles exposiciones, corroboraron la información con otras fuentes (padres, médicos tratantes, historias clínicas, amistades) y finalmente identificaron a la talidomida.

Lenz y Knapp comunicaron los resultados al fabricante Grunenthal pero sorprendentemente recibieron respuestas de incredulidad, negativa, rechazo y presiones. Ellos no se amedrentaron

y difundieron los hallazgos a otros colegas, en los meses siguientes se reportaron muchos más casos en Alemania y en el resto del continente. Grunenthal siguió resistiéndose a admitir que la talidomida era la causa de la focomelia y su responsabilidad, hizo congresos, reuniones, descalificaron a los investigadores ante la prensa.

En noviembre de 1961 Lenz informó que el brote de focomelia probablemente era debido a la talidomida. En diciembre de 1961 el obstetra australiano W.G. McBride publicó la notificación de un caso en Lancet, revista médica de amplia difusión. Lenz y Knapp siguieron con la investigación, llegaron a conocer más de 500 casos y en 1962 publicaron un artículo contundente así como una carta en Lancet, los cuales zanjaron el problema. La talidomida fue retirada del mercado ese mismo año y en algunos países demoró hasta 1963. Los niños afectados fueron 12 mil, la tercera parte en Alemania. En 1971 Grunenthal acordó indemnizar a los alemanes afectados pero no incluyó a los de otros países.

La talidomida había sido aprobada en más de 20 países, principalmente europeos. En Estados Unidos la normativa de aprobación y registro de medicamentos era más estricta en parte como consecuencia de la tragedia de la sulfanilamida; la Dra. Frances O. Kelsey, revisora de la FDA, no autorizó el fármaco y pidió más estudios para un análisis más completo, lo que finalmente evitó que fuera usado en dicho país librándolo de la epidemia.

La revisión posterior de los trabajos experimentales realizados con la talidomida reveló que se habían considerado y malinterpretado datos toxicológicos insuficientes y erróneos.

Ante esta tragedia, en Europa y Canadá se reformó la regulación de las pruebas de medicamentos y se estableció que la eficacia debía ser establecida antes de la comercialización.

No obstante, la talidomida siguió usándose para tratar la lepra y luego se agregaron otras indicaciones, siendo autorizado sólo bajo estricta supervisión y por prescripción de un médico especialista. A pesar de estas restricciones, como parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, entre 1969 y 1995 se describieron 34 casos de embriopatía causada por la talidomida en zonas de América del Sur donde la lepra es endémica.

En 2011 en España 184 víctimas interpusieron una demanda colectiva contra Grunenthal. Más de medio siglo después de la tragedia, en 2012 Grunenthal por primera vez pidió disculpas públicas cuyas palabras han sido consideradas como inapropiadas, insuficientes y tardías por las asociaciones de víctimas de países de la Unión Europea, Japón, Canadá y Australia, pues no se corresponden con la responsabilidad judicial y la negativa a dar compensaciones económicas y recursos sanitarios suficientes a las víctimas.

En 1954 en Francia se produjo otro desastre cuando 100 pacientes murieron después de tomar Stalinon, compuesto orgánico del estaño, para el tratamiento de forúnculos. En la década de 1960 muchas mujeres jóvenes que tomaban anticonceptivos orales sufrieron lesiones tromboembólicas; en Reino Unido proliferaron las muertes por asma debido al uso excesivo de isoprenalina en broncodilatadores en aerosol; en Alemania, Austria y Suiza hubo casos de hipertensión pulmonar en pacientes que tomaban aminorex, cloforex o clorfentermina como anorexígeno; en varios países europeos se reportaron pacientes con lesiones fibróticas vinculadas al antiplaquetario metisergida.

Pero en la década de 1960 se evidenció que las RAM no sólo se presentaban en forma inmediata o a corto plazo sino también podían presentarse a largo plazo, luego de varios años o décadas, como lo ilustra el ejemplo del dietilestilbestrol.



### **CATÁSTROFE DIFERIDA: DIETILESTILBESTROL Y ADENOCARCINOMA VAGINAL DE CELULAS CLARAS <sup>2,6</sup>**

Entre 1960 y 1969 se identificaron 8 casos de una rara forma de cáncer de vagina (adenocarcinoma de células claras) en un hospital de Boston. La aparición de esta enfermedad hasta entonces prácticamente desconocida llamó la atención de un grupo de médicos que tuvieron la suerte de poder consultar las historias clínicas obstétricas de estas pacientes. El estudio de Herbst y colaboradores encontró irrefutables conclusiones: de las 8 historias clínicas de las madres de estas pacientes, en 7 constaba que habían tomado dietilestilbestrol (DES), un derivado estrogénico sintético usado para la prevención del aborto durante el embarazo, en comparación con ninguna de un grupo de 32 mujeres que habían tenido partos en el mismo lugar y época. Luego encontraron

otros 5 casos más. Lo más preocupante es que la eficacia del DES para prevenir el aborto no había sido demostrada, incluso un ensayo clínico con más de 1,600 participantes no pudo demostrar algún efecto beneficioso. Desde entonces se han identificado miles de casos de este cáncer y se ha encontrado que el uso del DES durante el embarazo también puede dar lugar a mayor incidencia de anomalías estructurales del cuello, vagina, útero y trompas, esterilidad, embarazo ectópico, aborto espontáneo y parto prematuro entre las hijas de las usuarias, así como un incremento del riesgo de criptorquidia, hipospadias, varicocele, hipoplasia testicular y quistes del epidídimo entre los hijos varones.

Se calculó que las hijas de las mujeres que usaron DES cuando estaban embarazadas tuvieron un riesgo casi 40 veces mayor de padecer este cáncer de vagina y tiene mayor riesgo de padecer otras enfermedades neoplásicas a lo largo de su vida.

Después se produjeron otras epidemias de RAM; en la década de 1970 un síndrome que afectó a la piel, ojos y otros tejidos de pacientes tratados con practolol, bloqueador beta-adrenérgico; en lactantes franceses hubieron daños cerebrales letales luego de espolvorearles la piel con un talco que tenía una concentración muy alta de hexaclorofeno; asimismo pacientes con daños hepáticos y encefalopatías causados por el subgalato de bismuto que se usó para la disfunción intestinal (Francia y Australia).

En la década de 1980 se identificaron casos de ictericia y encefalopatía en niños febriles tratados con aspirina u otro salicilato; casos de hipertensión arterial en pacientes que tomaron fenilpropanolamina; casos de muertes por asma atribuidas a inhalaciones de fenoterol (Nueva Zelanda), casos de discrasias sanguíneas en pacientes que recibieron tratamiento con el metamizol; casos de trastornos psiquiátricos en pacientes que recibieron el hipnótico triazolam; pacientes con daños hepáticos y fotosensibilidad causados por el antirreumático benoxaprofeno; casos de shock anafiláctico asociados al analgésico

zomepirac; pacientes que sufrieron perforación intestinal luego de tomar Osmosin, una indometacina de liberación lenta.<sup>1</sup>

En la década de 1990 se identificó al antiparasitario ivermectina como causa de encefalopatía (Canadá y África Occidental); se encontraron varios casos de arritmia cardíaca causada por el antihistamínico terfenadina; se atribuyeron casos de hipertensión pulmonar a los supresores del apetito fenfluramina y dexfenfluramina; se detectaron pacientes con lesiones de válvulas cardíacas quienes recibieron una combinación de fenfluramina y fentermina o con fenfluramina o dexfenfluramina solas; numerosas personas se enfermaron gravemente después de tomar ciertas formas farmacéuticas de l-triptófano. Como repetición cíclica de la tragedia de la sulfanilamida, en Argentina, Bangladesh, Haití, India y Nigeria muchos niños murieron intoxicados con medicamentos que contenían dietilenglicol como solvente.<sup>1</sup>



### **BENFLUOREX Y VALVULOPATIAS CARDIACAS<sup>7,8</sup>**

Otra tragedia ocurrió en Francia con el medicamento benfluorex (Mediator) del laboratorio Servier, que fue comercializado desde 1976 contra la diabetes y para bajar de peso que causó disfunciones en las válvulas cardíacas (regurgitación valvular aórtica y mitral) lo que fue identificado después de tres décadas. Aunque existían sospechas al respecto recién en 2007 la neumóloga Irene Franchon identificó al primer paciente afectado, luego se hicieron más investigaciones identificando más casos, por lo que finalmente en noviembre de 2009 la Agencia francesa de seguridad sanitaria ordenó su retiro. Para el 2010 durante 33 años en total dos millones de personas recibieron tratamiento, de ellos cerca de 3,500 fueron hospitalizados y al menos 500 fallecieron. Esto obligó a que Francia reexamine sus políticas y prácticas en la aprobación y uso de medicamentos, que se reconoció padecía de gran influencia y conflictos de interés a favor de las compañías farmacéuticas. En 2016 se identificó además que el daño valvular incluyó estenosis aórtica y mitral.

La última tragedia es un ejemplo de un medicamento con balance beneficio- riesgo favorable en la población general usado durante varias décadas,

pero que en las mujeres embarazadas es muy dañino para sus hijos expuestos en la vida intrauterina, acumulando mayor número de afectados que con la

talidomida y que recién hace pocos años se toma conciencia de la magnitud del desastre.



### ESCANDALO DEL ACIDO VALPROICO (VALPROATO SODICO) <sup>9,10,11</sup>

Desde la década de 1960 se sabe que en hijos de madres con epilepsia el riesgo de malformación congénita es más alto que en la población general. En 1970 el ácido valproico fue comercializado para su tratamiento. Una década después hubo 10 estudios publicados que mostraban un riesgo más alto de malformación congénita con valproato que con los otros antiepilépticos, con una incidencia de hasta 11%. Las malformaciones somáticas son: espina bífida, dismorfia facial, hendidura palatina, labio leporino, craneosinostosis, diversas cardiopatías, atresia anorrectal, problemas urogenitales como hipospadias y polidactilia.

En las siguientes décadas se encontró además que el valproato durante la gestación aumenta en los hijos el riesgo de trastornos del desarrollo: menor capacidad intelectual, retardo de lenguaje (comprensivo y expresivo), trastornos del espectro autista, retraso en caminar, problemas de memoria.

En la década de 2000 estudios sólidos mostraron que un tercio de los niños con exposición prenatal a valproato sufrió retardo mental, trastornos del espectro autista y/o problemas de coordinación

motora, pero ni la compañía farmacéutica fabricante Sanofi ni las autoridades regulatorias tomaron medidas para detener el desastre y el valproato siguió siendo prescrito en mujeres europeas con epilepsia, gestantes y en edad fértil, en los últimos años lo han seguido recibiendo decenas de miles de mujeres gestantes.

En 2014 un informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el valproato concluyó que:

- La incidencia de malformaciones somáticas en monoterapia es de 10.73% y hasta de 25% en politerapia, más altas que con otros antiepilépticos.
- La incidencia de retraso del desarrollo cognitivo, motor, en el lenguaje (habla y comprensión) y memoria es de 30 a 40%.
- La exposición prenatal comparada a la exposición a otros antiepilépticos causa 7 a 10 puntos menos en las pruebas de cociente intelectual.
- El riesgo de autismo es 5 veces mayor que con los otros antiepilépticos.
- La incidencia de Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es de 21.4%.

Sanofi tenía registrados en su base de datos de farmacovigilancia 699 casos de retraso cognitivo o motor, asociado a autismo y TDAH, pero las decenas de miles de niños afectados en Inglaterra y Francia superan al número total de víctimas de la talidomida. En el

mundo el valproato es recetado desde hace cuatro décadas en un centenar de países.

En octubre de 2014 la EMA recomendó que se evitara el valproato en niñas y mujeres en edad fértil, pero aún se siguió usando. En 2017 se puso el pictograma de advertencia de prohibición en mujeres embarazadas.

A pesar de estos peligros evidentes, en Europa Sanofi sigue promoviendo valproato (Depakine) sin informar adecuadamente sobre sus graves riesgos.

El ácido valproico es uno de los antiepilépticos de primera línea pero no debe ser usado en niñas, mujeres adolescentes, mujeres embarazadas y en edad fértil, salvo como último recurso. Tampoco se debe usar en mujeres en edad fértil con trastorno bipolar.

Las niñas y mujeres en edad fértil con epilepsia que reciben valproato en lo posible deben cambiar a otras alternativas terapéuticas.

En Perú el valproato sódico es comercializado como Depakene por Laboratorios Abbott; la caja del envase advierte que su uso es bajo estricto control médico y está contraindicado en el embarazo, el inserto del producto es muy extenso y ofrece mayor información en Advertencias y Precauciones, pero debe estar en letras más grandes y agregarse un pictograma de prohibición.

### III. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS Y REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Por tanto, la historia del uso de medicamentos y de los daños causados por éstos hace imperioso que la práctica de una terapéutica farmacológica racional requiera en todo medicamento contrapesar los beneficios esperados de su uso contra sus riesgos, por lo cual es indispensable tener los criterios o atributos adecuados que deben caracterizar a los medicamentos: <sup>12,13,14,15</sup>

**Beneficio:** expresa la bondad o utilidad terapéutica de un fármaco o de una intervención determinada, que incluye la percepción subjetiva de los efectos por el paciente.

**Eficacia:** grado en el que un determinado fármaco origina un resultado beneficioso o favorable medido en el contexto de las condiciones experimentales ideales (ensayo clínico controlado).

**Efectividad:** grado en el que un determinado fármaco da un resultado beneficioso o favorable medido en el contexto de la situación clínica habitual o real de los pacientes.

**Eficiencia:** efectos o resultados alcanzados con una intervención determinada en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales o monetarios y de tiempo.

**Riesgo:** probabilidad de un fármaco de ocasionar daño o perjuicio en el paciente (expresado usualmente como porcentaje o un cociente).

**Seguridad:** término aplicado a los medicamentos en situaciones en que los beneficios superan a los riesgos.



#### REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA (REACCIÓN ADVERSA PRODUCIDA POR UN MEDICAMENTO O EFECTO ADVERSO MEDICAMENTOSO)

Cualquier efecto (respuesta) a un medicamento que es nocivo (perjudicial), indeseado (no intencionado), que se presenta después de su administración en el ser humano a las dosis normalmente usadas para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para modificar funciones fisiológicas.

**Rango terapéutico:** intervalo de las dosis terapéuticas de un medicamento comprendidas entre el nivel mínimo efectivo y el nivel máximo tolerable; por debajo del mínimo es subterapéutico y por encima del máximo es tóxico.

**Índice terapéutico:** es el cociente o razón entre la dosis de un medicamento que produce efecto terapéutico y la dosis que provoca efecto tóxico.

**Toxicidad:** se refiere a los efectos nocivos y peligrosos de la ingesta excesiva y sobredosis de medicamentos (sean erróneos, accidentales o intencionales); así como a la presencia de altas concentraciones sanguíneas o de efectos farmacológicos exacerbados que pueden aparecer a pesar del uso correcto del medicamento (por ejemplo, cuando su metabolismo se encuentra inhibido temporalmente por una enfermedad o por la administración de otro fármaco).

**Análisis o Relación Beneficio / Riesgo:** proporción entre los beneficios y los riesgos que presentan el uso de un medicamento; expresa la valoración del rol de un fármaco en la práctica médica en un paciente determinado, basado en datos acerca de su eficacia y seguridad, las condiciones de gravedad y el pronóstico de la enfermedad así como el posible uso inadecuado del fármaco. Debido a que todos los medicamentos potencialmente pueden causar RAM (aunque sean de óptima calidad, indicados correctamente y usados en las dosis adecuadas), al prescribir un medicamento siempre es condición previa analizar la probabilidad de beneficio frente al riesgo.

En todos los medicamentos aprobados para determinadas indicaciones, los beneficios deben superar la posibilidad de efectos adversos, siendo posible minimizar éstos velando por un uso racional de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, procurando que al tomar decisiones terapéuticas se consideren las expectativas y preocupaciones de

los pacientes. El cumplimiento de estos objetivos contribuye a:

- promover la confianza de los pacientes y de los servicios de salud en los medicamentos que están usándose.
- anticipar y gestionar los riesgos asociados al uso de medicamentos.
- proporcionar a las autoridades sanitarias la información pertinente para corregir las recomendaciones sobre el uso de medicamentos.
- mejorar la comunicación entre los profesionales de salud y la población.
- formar a los profesionales de salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben.

### Incidencia o frecuencia de las RAM

Se expresa en la frecuencia de aparición de un caso de RAM en la población de pacientes que reciben un medicamento: <sup>12</sup>

Incidencia	Rango de frecuencia
Muy frecuente	= o > 1 caso por cada 10 pacientes (> o = 1/10)
Frecuente	< 1/10 - > 1/100
Infrecuente	< 1/100 - > 1/1,000
Rara	< 1/1,000 - > 1/10,000
Muy rara	< 1/10,000

En general, los estudios clínicos de investigación previos a la aprobación de un medicamento pueden identificar a las RAM que aparecen con una frecuencia mayor de 1 por cada 1000 expuestos (muy frecuentes hasta infrecuentes); mientras que las RAM que tienen una frecuencia menor de 1 por cada 1000 expuestos (raras o muy raras, entre las cuales están las RAM graves o mortales) recién se pueden identificar después de su uso durante varios años en la población general mediante la vigilancia post-comercialización.

## IV. ESTUDIOS CLINICOS Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS

Cuando se usó por primera vez la penicilina en el tratamiento de la sepsis sus efectos beneficiosos fueron tan evidentes y extraordinarios que no fue necesario realizar investigaciones al respecto. No obstante, la gran mayoría de medicamentos no tienen efectos terapéuticos tan obvios, entonces cuando la sintomatología de un paciente mejora después de usar un medicamento determinado es razonable dudar de la causa real de la mejoría (que podría ser espontánea o por autolimitación), dudar de la eficacia, de la seguridad a corto y largo plazo, así como del potencial impacto económico, psicológico y social derivado de su uso, por lo que es necesario planificar y realizar investigación clínica con dos grupos de pacientes distribuidos al azar en un grupo de intervención y otro grupo de control para

comparar los resultados; históricamente el primer ensayo clínico controlado se efectuó en 1948 en el Reino Unido sobre el tratamiento de la tuberculosis con estreptomycin. <sup>2</sup>

### Estudios clínicos de nuevos medicamentos

En el mundo, las principales agencias reguladoras de medicamentos (Estados Unidos, Food and Drug Administration, FDA; Unión Europea, Agencia Europea del Medicamento, EMA) requieren que los estudios clínicos aseguren que un medicamento además de efectivo sea seguro antes que sea liberado al mercado general. La investigación mediante estudios clínicos previos a la comercialización de un medicamento en primer lugar busca ofrecer una idea bastante clara de la eficacia de un nuevo producto en indicaciones precisas. <sup>2,16</sup>

#### Estudios de Fase I

Evalúan los efectos biológicos y farmacológicos de un medicamento, así como el rango de dosificación segura en pequeños números de personas normales voluntarias (estudios de farmacocinética y de farmacodinamia).

#### Estudios de Fase II

Evalúan el medicamento en el tratamiento o prevención de una enfermedad específica en un número limitado de pacientes (eficacia farmacológica).

### Estudios de fase III (Ensayo clínico controlado, ecc)

El medicamento es evaluado en poblaciones humanas seleccionadas por medio de pruebas clínicas (usualmente doble ciego y aleatorizado), con un grupo de intervención comparado frente a un grupo control y en condiciones de supervisión rigurosa; el medicamento debe demostrar clínicamente ser eficaz (eficacia terapéutica) y también seguro en los pacientes intervenidos. Por su complejidad e inversión de recursos, estos estudios necesariamente son limitados en tamaño (usualmente comprenden un total de unos pocos cientos o unos pocos miles de participantes).

#### Limitaciones de los ensayos clínicos controlados

Los ECC anteriores a la comercialización de un medicamento se realizan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual.

- a) participan pocos pacientes, incluso puede ser desde unas decenas hasta unos centenares.
- b) se realizan generalmente en poblaciones seleccionadas, se excluyen a niños, ancianos, mujeres embarazadas, pacientes con más de una enfermedad y que toman otros medicamentos, pacientes que presenten contraindicaciones potenciales para recibir el nuevo medicamento.
- c) se llevan a cabo en estrictas condiciones de control, con una relación estrecha entre el médico investigador y el paciente, que generalmente es diferente a la establecida en la práctica clínica habitual.

d) los criterios diagnósticos suelen ser más precisos que los aplicados en la práctica clínica habitual.

Por tanto, los ECC no pueden identificar la totalidad de reacciones adversas atribuibles a un medicamento dado. La duración de los ECC generalmente es limitada por lo que fallan en identificar aquellas RAM

que se manifiestan sólo después de un tiempo entre la exposición y el inicio, aquellos efectos que llegan a manifestarse sólo después de un tratamiento prolongado o tiempo después de suspenderlo, aquellos que aparecen en subgrupos específicos de población. <sup>2</sup>

**TABLA 1.**  
**EFICACIA Y EFECTIVIDAD. DIFERENCIAS ENTRE EL USO DE LOS MEDICAMENTOS EN EL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL INCLUYENDO REACCIONES ADVERSAS**

	Ensayo clínico controlado Eficacia	Práctica clínica habitual Efectividad
Número de pacientes	100 – 1,000 hasta 5,000	10,000 – 1’000,000 o más
Problema de salud Estudiado	Bien definido	Mal definido, a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días – semanas	Días – años
Población	Se excluyen los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, ancianos, etc.	Potencialmente la población en general, con mayor heterogeneidad
Otros tratamientos	Generalmente se evitan	Es probable que se tome más de un medicamento a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Generalmente variables
Forma de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Condiciones	Seguimiento riguroso, mayor Información al paciente	Seguimiento menos riguroso, paciente generalmente menos informado
Reacciones adversas Medicamentosas	Identifica a las frecuentes e infrecuentes	Puede identificar hasta las raras y muy raras mediante la Vigilancia post comercialización
Perfil de Seguridad	Favorable pero con información limitada	Con información más amplia resulta menos favorable

Basado en <sup>2</sup>

La relación beneficio / riesgo es favorable en la mayoría de medicamentos evaluados y aprobados, entonces para poder identificar y registrar los casos de RAM de frecuencia decreciente se requiere un

número exponencialmente mayor de pacientes que reciban el medicamento lo cual se ilustra en la siguiente tabla:

**TABLA 2.  
NÚMERO DE PACIENTES QUE DEBEN RECIBIR UN NUEVO FÁRMACO EN UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO CON DOS GRUPOS DE TRATAMIENTO DE IGUAL TAMAÑO, PARA TENER 95% DE PROBABILIDAD DE REGISTRAR UN CASO DE REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA. EL NÚMERO DEPENDE DE LA INCIDENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA Y DE LA INCIDENCIA DEL MISMO EVENTO CLÍNICO ADVERSO ENTRE LOS NO TRATADOS (INCIDENCIA ESPONTÁNEA)**

Incidencia espontánea entre los no tratados	Incidencia adicional de la reacción adversa entre los tratados		
	1 por 100	1 por 1,000	1 por 10,000
1 por 10	20,000	2'000,000	200'000,000
1 por 100	3,200	220,000	22'000,000
1 por 1,000	1,300	32,000	2'300,000

*Fuente*<sup>2</sup>

Una forma estadística de expresar el riesgo de una RAM en un grupo expuesto de pacientes comparado a otro grupo no expuesto es mediante el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza asociado. En el contexto de RAM, el RR se define como la tasa del evento adverso en los individuos expuestos

dividido por la tasa en los individuos no expuestos. A menor frecuencia basal en los no expuestos y a menor magnitud del RR en los expuestos, para la detección será necesario un número cada vez mayor de individuos expuestos:

Al iniciarse la comercialización, el medicamento que fue ensayado en un número limitado de personas adultas (sin incluir a niños, ancianos, mujeres embarazadas ni a otros grupos de alto riesgo), en poco tiempo empieza a ser administrado a decenas o centenares de miles e incluso a millones de personas, de cualquier edad, junto con otros medicamentos y en condiciones de seguimiento menos riguroso.<sup>2</sup>

**TABLA 3.**  
**NÚMERO DE SUJETOS EXPUESTOS NECESARIOS PARA DETECTAR UN RIESGO RELATIVO DE 2.0, 3.0 Y 4.0 PARA FRECUENCIAS DE EVENTOS ADVERSOS EN SUJETOS NO EXPUESTOS DE 1/50 A 1/10,000**

Frecuencia de eventos adversos en sujetos no expuestos	Tamaño de muestra de sujetos expuestos		
	RR = 2.0	RR = 3.0	RR = 4.0
1/50	1,141	376	206
1/100	2,319	769	424
1/500	11,737	3,908	2,169
1/1,000	23,511	7,833	4,349
1/10,000	235,430	78,472	43,593

Fuente<sup>17</sup>

Debido a que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo se descubren después de varios años de comercialización y vigilancia de los medicamentos, la entidad Public Citizen concluyó que se necesitan 7 años para precisar tanto el perfil de seguridad como la eficacia en la población (efectividad), cuya información complementaria permitirá realizar más cabalmente la evaluación del análisis beneficio-riesgo.<sup>18</sup> En un grupo importante de medicamentos el resultado final puede tornarse negativo por lo que serán retirados del mercado farmacéutico; ante esa posibilidad es más prudente y racional seguir prescribiendo y usando los medicamentos “viejos” de eficacia y seguridad reconocidos.<sup>2</sup>

Los grupos terapéuticos más frecuentemente usados también son los más implicados con RAM, entre ellos antibióticos (en especial beta lactámicos como penicilina), antiinflamatorios no esteroides (AINEs), psicotrópicos, etc.

### Factores predisponentes o de riesgo de las RAM

Además de las propiedades farmacéuticas de los medicamentos, determinadas características de los pacientes predisponen a las RAM. <sup>2,13,14</sup>

#### Extremos de la vida:

**Edad pediátrica:** En todas las etapas iniciales de la vida (fetos, neonatos en especial prematuros, lactantes y niños) se produce un proceso de crecimiento y desarrollo que generan cambios continuos en los parámetros de distribución y metabolismo de los fármacos, por lo cual difieren en su respuesta a los fármacos y los hace más vulnerables con respecto a los adultos, se ha calculado que tienen tres veces mayor riesgo de RAM. En neonatos determinados fármacos tienen más riesgo de causar problemas graves (por ejemplo el cloranfenicol y el síndrome gris, la sulfonamida y el kernicterus, el oxígeno a dosis altas y uso prolongado en prematuros vinculado a la fibroplasia retrolental y la displasia broncopulmonar<sup>19</sup>), incluso con ingredientes “inactivos” como alcohol bencílico y propilenglicol. Otros fármacos se asocian a un mayor riesgo de RAM en niños (por ejemplo, el ácido valproico especialmente en menores de 2 años). Otros fármacos que pueden causar problemas graves están el ácido acetilsalicílico (síndrome de Reye), los antiarrítmicos.

**Edad geriátrica:** Las personas ancianas a mayor edad avanza más el proceso de envejecimiento con modificaciones fisiológicas, se incrementa progresivamente el deterioro de sus funciones corporales (principalmente hepática, renal, cardíaca y pulmonar) por lo cual son más susceptibles a las RAM que pueden ser más severas y a la vez más difíciles de identificar como alteraciones del sensorio, cambios en la conducta y el estado mental, confusión y depresión. Los fármacos que frecuentemente causan problemas son los hipnóticos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos, psicotrópicos y digoxina.

**Sexo:** Se han encontrado diferencias sexuales en la incidencia de las RAM, siendo mayor en mujeres probablemente por una mayor exposición a medicamentos y también por cierta susceptibilidad intrínseca. Por ejemplo, las mujeres ancianas serían más susceptibles que los hombres ancianos de presentar complicaciones hemorrágicas por anticoagulantes orales y por heparina.

**Enfermedades concurrentes:** Además de la enfermedad primaria que se está tratando, si el paciente sufre otra enfermedad sobre todo crónica, como una alteración o insuficiencia renal, hepática o cardíaca, aumenta tanto el riesgo como la gravedad del RAM; hay pacientes con varias enfermedades que reciben varios medicamentos en forma crónica, quienes requieren seguimiento y precauciones especiales para prevenir e identificar las RAM.

**Factores farmacocinéticos:** Cuando un medicamento genera una RAM la administración por vía intravenosa se vincula a mayor inmediatez y gravedad, por precaución un medicamento IV no se debe aplicar en bolo rápido sino lento (durante algunos minutos) o mejor por infusión IV con equipo tipo volutrol o con bomba de infusión. Algunos medicamentos pueden producir reacciones de hipersensibilidad sólo por determinada vía como por ejemplo la dérmica.

**Factores farmacodinámicos:** Cuando el mecanismo de acción farmacológica puede tener variaciones, por ejemplo por la diversidad en la estructura tridimensional del receptor de la parte molecular activa del fármaco.

**Factores farmacogenéticos:** La estructura genética diversa y específica de cada paciente puede predisponer a las RAM. Un ejemplo es la menor capacidad enzimática para metabolizar un fármaco como los acetiladores lentos de la isoniazida y de la codeína.

**Interacciones medicamentosas:** Cuando el paciente recibe dos o más medicamentos, se pueden producir interacciones entre aquellos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico. También cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, entonces aumenta o disminuye la cantidad que llega a la zona de acción pudiendo

aumentar o disminuir los efectos de los fármacos implicados y causar toxicidad inesperada. Asimismo pueden producirse de manera indirecta cuando una enfermedad de causa farmacológica o un cambio en el equilibrio hidroelectrolítico altera la respuesta a otro fármaco. A mayor número de medicamentos que recibe un paciente (por ejemplo un paciente grave en cuidados intensivos), mayor riesgo de interacciones farmacológicas y de RAM. El tomar un medicamento puede predisponer para que al tomar un segundo medicamento se produzca una reacción alérgica. Por ejemplo, la ampicilina presenta mayor incidencia de rash cuando el paciente está tomando alopurinol. A medida que surgen fármacos más nuevos y más potentes, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas graves. En las interacciones también pueden estar implicados fármacos por automedicación, agentes químicos no farmacológicos, y drogas sociales como el alcohol, marihuana, tabaco y remedios tradicionales, así como algunos tipos de alimentos, como por ejemplo el zumo de pomelo.

Los pacientes que toman hierbas tradicionales también pueden presentar RAM. No siempre es fácil identificar la planta responsable o el componente de la planta. Los productos denominados como “naturales” o suplementos nutricionales, también pueden producir efectos nocivos o no deseados, como por ejemplo los casos de hepatopatías en pacientes que recibieron productos comerciales (por ejemplo Herbalife).<sup>20</sup>

### Epidemiología de las RAM

Las RAM son un importante problema de salud pública cuyo impacto en la salud de las personas es superior a la que se le suele conceder y que en su mayor parte es prevenible. Los datos de incidencia de las RAM varían con límites muy amplios: desde el 0.7% hasta el 35%, dependiendo del tipo y la orientación de los estudios realizados. En cuanto al ámbito ambulatorio, algunos estudios señalan que hasta el 2.5% de las consultas se deben a una RAM. Los órganos y sistemas más afectados son digestivo, piel, sistema nervioso central (SNC), cardiovascular, endocrino y respiratorio. El número exacto de RAM no se sabe.

En Estados Unidos y en Europa, en el ámbito hospitalario diversos estudios encuentran que de 3 a 7% de todas las hospitalizaciones son debidas a RAM; las RAM ocurren en el 10 a 20% de los pacientes hospitalizados, de estos casos cerca de 10 a 20% son graves. Hasta 50% son prevenibles y evitables y representan la cuarta o quinta causa de muerte. No se precisa la incidencia de muertes debidas a RAM, las tasas sugeridas de hasta 0.9% pueden ser falsamente elevadas porque muchos pacientes incluidos padecían trastornos graves y complejos.<sup>2,21,22</sup> En nuestro país, no se ha evaluado en forma general o sistemática el problema de las RAM pero existen algunos estudios de reportes en hospitales

#### RAM en Estados Unidos y en Unión Europea:

- son causa de 3 a 7% de las hospitalizaciones,
- se presentan en 10 a 20% de los pacientes hospitalizados,
- de los cuales en 10 a 20% son graves,
- explican de 0.24 a 0.9% de las muertes hospitalarias
- representan la cuarta (USA) y quinta (UE) causa de muerte de los pacientes hospitalizados

## V. CLASIFICACION DE LAS RAM

Es difícil hacer una clasificación de las RAM según su mecanismo de producción, porque en los factores concurrentes se sobreponen elementos de mecanismos farmacocinético o farmacodinámico, de tipo de lesión (anatómica, bioquímica, funcional, etc.), de localización de la lesión, de grupo de población afectado, etc.

Se plantearon diversas clasificaciones, de ellas la clasificación propuesta en 1977 por Rawlins y Thompson fue considerada más adecuada y útil, la cual subdividió a las RAM en dos grandes categorías: A (augmented) y B (bizarre). Luego en 1984 Graham Smith y Aronson propusieron agregar dos categorías relacionadas con el tiempo: C (chronic) y D (delayed), lo que en 1992 fue reforzado por Park. Posteriormente en el 2000 Edward y Aronson propusieron otras dos categorías más: E (end) y F (failure); como resultado final es una clasificación abecedaria, siendo las dos primeras las más importantes y variadas:<sup>2,23</sup>

### CLASIFICACIÓN ABCDEF<sup>24,25,26,27</sup>

#### Reacciones de tipo A (augmented) o predecibles

Se vinculan a las acciones y efectos farmacológicos normales pero aumentados o exagerados. Forman parte del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos, pueden ser debidas a causas farmacéuticas (cantidad de fármaco, velocidad de su liberación), farmacocinéticas (variaciones en la absorción, la distribución, el

metabolismo o la excreción), farmacodinámicas (variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico). También pueden deberse a una disminución de la depuración del fármaco en pacientes con insuficiencia renal o hepática o a interacciones fármaco-fármaco.

Generalmente son dosis dependientes, siendo más probable cuando el medicamento tiene un rango terapéutico estrecho lo cual puede requerir monitorización de concentraciones séricas; la incidencia y morbilidad que producen es elevada (representan 80% de las RAM), en general la letalidad es baja. Algunos ejemplos: la hipoglucemia por un antidiabético, la bradicardia por bloqueadores beta-adrenérgicos, la hemorragia por anticoagulantes orales, la somnolencia por un ansiolítico, la distonía aguda por metoclopramida, el daño auditivo por aminoglucósidos, colitis y diarrea por antibióticos.

#### Reacciones de tipo B (bizarre) o impredecibles

No se relacionan con las acciones y efectos farmacológicos del medicamento siendo efectos totalmente anormales o inesperados vinculados a factores dependientes del paciente cuyo organismo tiene sensibilidad inmunológica o susceptibilidad por variantes genéticas ejerciendo una interacción especial con el medicamento usado. Su incidencia y la morbilidad que causan son bajas pero la mortalidad puede ser alta. Se dividen en:

a) **Intolerancia:** disminución del umbral de acción farmacológica del medicamento, por ejemplo taquicardia o temores con dosis mínimas de salbutamol.

b) **Idiosincracia:** genéticamente determinada, consiste en una reacción anormal al fármaco por presentar una deficiencia enzimática o alteraciones en el metabolismo, por ejemplo anemia aplásica por cloranfenicol, hipertermia maligna por anestésicos, anemia hemolítica por primaquina.

c) **Reacciones de Hipersensibilidad:** respuesta anormal alérgica exagerada y desproporcionada ante un medicamento que actúa como un antígeno (si tiene gran peso molecular) o un hapteno (con pequeño peso molecular), producido por un mecanismo inmunológico; es necesaria una fase previa desensibilización en que haya sido expuesto por lo menos una vez. Según la clasificación de P. Gell y R. Coombs comprenden cuatro tipos de mecanismos, el ejemplo típico es la penicilina que puede presentar RAM de cualquiera de estos tipos:<sup>24</sup>

- Tipo I o anafiláctica o inmediata, mediada por anticuerpos Ig E con liberación de histamina y otras sustancias: urticaria, angioedema, anafilaxia y shock
- Tipo II o citotóxica, mediada por anticuerpos Ig G e Ig M: anemia hemolítica, nefritis intersticial
- Tipo III o mediada por complejos circulantes antígeno anticuerpo, Ig G o Ig M: fiebre, vasculitis, enfermedad del suero
- Tipo IV o celular o retardada o tardía, mediada por células inmunitarias: exantemas maculopapulares, dermatitis de contacto

d) **Reacción pseudoalérgica o anafilactoide:** respuesta anormal producido por un mecanismo no inmunológico, por liberación específica de histamina y otros mediadores; no requiere sensibilización previa, por ejemplo rash con ampicilina o con medios de contraste.

**Reacciones de tipo C (cronic) o efectos a largo plazo**

Son aquellas RAM que se presentan como consecuencia de tratamientos prolongados por mucho tiempo que pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica. Por ejemplo, discinesia tardía por neurolépticos, dependencia a benzodiazepinas, necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de AINEs.

**Reacciones de tipo D (delayed) o efectos retardados o de latencia larga**

Aquellas RAM que aparecen después de mucho tiempo de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogénesis (en primeros 2 meses de embarazo) y la carcinogénesis.

**Reacciones de tipo E (end) o efectos al final del tratamiento**

Son las RAM que se presentan al terminar el tratamiento como efecto rebote, que se pueden evitar si se retiran en forma progresiva. Por ejemplo, síndrome de abstinencia al suspender opioides, espasmo coronario al terminar nitratos, convulsiones al suspender antiepilépticos.

**Reacciones de tipo F (failure) o relacionados al fracaso del tratamiento**

Aquellas RAM relativamente comunes relacionadas con las dosis inapropiadas o insuficientes, asimismo cuando las interacciones farmacológicas generan fallo inesperado en el tratamiento. Por ejemplo, fallo del tratamiento con anticonceptivos orales al usarse inductores enzimáticos.

Lo anterior se resume en la siguiente tabla:

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN ABCDEF DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Tipo	Características	Ejemplos	Manejo
<b>A (augmented)</b> Relacionado con la dosis Predecibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Más frecuente</li> <li>- Relacionado con una acción farmacológica aumentada</li> <li>- Más probable con fármacos de rango terapéutico estrecho</li> <li>- Alta morbilidad</li> <li>- Baja mortalidad</li> </ul>	Efectos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglicemia por antidiabéticos</li> <li>- Hipotensión por antihipertensivos</li> </ul> Efectos tóxicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicidad por digoxina</li> <li>- Síndrome serotoninérgico por antidepresivos ISRS</li> </ul>	Reducir la dosis o suspender Considerar efectos de tratamiento concomitante

Tipo	Características	Ejemplos	Manejo
<b>B</b> <b>(bizarre)</b> No relacionado con la dosis Impredecibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infrecuente</li> <li>- Vinculado con factores dependientes del paciente</li> <li>- Baja morbilidad</li> <li>- Alta mortalidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacciones inmunológicas: Hipersensibilidad a la penicilina</li> <li>- Reacciones idiosincráticas: Hipertermia maligna por anestésicos Anemia hemolítica por primaquina</li> <li>- Pseudoalergia: Rash por ampicilina</li> </ul>	Suspender Evitar en el futuro
<b>C</b> <b>(cronic)</b> Relacionado con la dosis acumulada y con el tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infrecuente</li> <li>- Relacionado con la dosis acumulada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal por corticoides</li> <li>- Discinesia tardía por Neurolepticos</li> </ul>	Reducir la dosis o suspender en forma progresiva
<b>D</b> <b>(delayed)</b> Relacionado con el Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infrecuente</li> <li>- Usualmente relacionado con la dosis</li> <li>- Ocurre mucho tiempo después de recibido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Teratogénesis: Adenocarcinoma vaginal por DES</li> <li>- Carcinogénesis: Leucemia por inmunosupresores</li> </ul>	Frecuentemente no hay tratamiento
<b>E</b> <b>(end)</b> Relacionado con la finalización	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infrecuente</li> <li>- Efecto rebote</li> <li>- Ocurre rápidamente después de su retiro</li> </ul>	Síndrome de abstinencia a opioides Infarto de miocardio post uso de beta adrenérgicos	Reiniciar y luego retirar lentamente
<b>F</b> <b>(failure)</b> Relacionado con la falla terapéutica inesperada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuente</li> <li>- Relacionado con la dosis</li> <li>- Frecuentemente involucrado a interacciones farmacológicas</li> </ul>	Dosis resulta insuficiente cuando se usa inductores enzimáticos específicos: Anticonceptivos orales	Aumentar la dosis Considerar efectos de terapia concomitante

Adaptado de <sup>28</sup>

### Según la severidad

Según el grado de severidad, las RAM pueden ser clasificadas como leves, moderadas, graves y mortales. Las leves y moderadas son más frecuentes

mientras las graves y mortales son raras que cuando se identifican deben ser mencionadas específicamente en las advertencias del inserto para el paciente y en la información para el médico dadas por el fabricante del fármaco.

**TABLA 5.**  
**CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR GRADO DE SEVERIDAD**

Severidad	Descripción	Ejemplo
Leve	No es necesario ningún antídoto ni tratamiento, puede requerir hospitalización breve	Antihistamínicos: somnolencia Opioides: estreñimiento Antibióticos: diarrea
Moderada	Es necesario un cambio en el tratamiento pero no siempre su interrupción, puede requerir hospitalización prolongada o iniciar un tratamiento específico	Anticonceptivos hormonales: trombosis venosa AINEs: hipertensión y edema Antibióticos: urticaria
Grave	Potencialmente amenaza la vida, es necesario interrumpir el uso del medicamento e iniciar un tratamiento específico, puede requerir hospitalización en cuidados intensivos. También que causa malformación congénita o discapacidad o invalidez persistente	Inhibidores ECA: angioedema Fenotiazinas: ritmo cardíaco anormal Antibióticos: síndrome de Stevens Johnson, sordera
Mortal	Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente	Paracetamol (sobredosis): Insuficiencia hepática Anticoagulantes: hemorragia Antibióticos (penicilina): Anafilaxia

Basado en <sup>14</sup>

### Según el grado de conocimiento

- **Conocida:** aquella que se explica por su perfil farmacológico, de la que existen antecedentes bibliográficos conocidos y estudios epidemiológicos válidos.
- **Poco conocida:** hay pocas referencias bibliográficas sobre su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento
- **Desconocida:** no existe ninguna referencia bibliográfica y no se explica por el perfil farmacológico.
- **Contraria al mecanismo de acción:** no es plausible y no fue descrita.

Esta clasificación tiene utilidad práctica porque una RAM será más probable o fácil de identificar si es más conocida, en contraste será más improbable cuanto más desconocida sea, por lo que puede ser mucho más interesante estudiarla en profundidad en ese caso.

## VI. DIAGNOSTICO CLINICO DE LAS RAM

Desde la perspectiva clínica y epidemiológica, tres aspectos amplios deben ser considerados en el estudio de las RAM: el medicamento específico (la “exposición”), la reacción adversa al medicamento (el “resultado”) y la naturaleza de los pacientes que experimentan estos efectos (la “población”).<sup>17</sup>

En un paciente con una enfermedad o un cuadro clínico que acudió a evaluación médica, en la cual se definió un diagnóstico e inició un tratamiento farmacológico, si es que después aparece un nuevo síntoma o signo que motiva una nueva evaluación, el médico clínico atento en su diagnóstico diferencial ha de considerar la posibilidad de una RAM; sin embargo, su identificación es difícil ya que suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad o del síntoma espontáneo. Se sabe que distintos pacientes suelen responder de manera diferente a una determinada pauta de tratamiento. Muy pocas RAM representan eventos clínicos únicos. Además, aún individuos saludables sin medicación frecuentemente pueden reportar síntomas que comúnmente son considerados efectos adversos de medicamentos, tales como fatiga, dolor de cabeza y rash.<sup>2,17</sup>

Cuando un evento adverso es observado en un paciente después de haber recibido un medicamento, una pregunta crítica surge sobre si este evento debería ser atribuido al fármaco. En la mayoría de casos la atribución no es sencilla y el primer paso es determinar la probabilidad que la asociación observada entre la exposición al medicamento y el resultado adverso no es debido al azar. La rapidez con que se puede descubrir un evento adverso de un nuevo medicamento depende de tres factores: la velocidad del aumento de su venta y uso, la incidencia basal del evento adverso y la incidencia añadida por el fármaco.<sup>2</sup>

En general es mayor la posibilidad de una RAM cuando el evento adverso aparece inmediatamente o poco después de la administración del medicamento, cuando hay síntomas de hipersensibilidad como anafilaxia y cuando se afectan los sistemas dermatológicos o hematológicos. En contraste, hay poca tendencia a pensar en una RAM cuando el paciente presenta ictericia, síntomas de insuficiencia renal, una reacción psicótica o un síndrome meníngeo. Las RAM son más difíciles de sospechar e identificar cuando aparecen en las personas que reciben un tratamiento crónico, en las personas con discapacidad intelectual, en las personas adultas mayores con deterioro clínico cognitivo.

El Comité en Seguridad de Medicamentos británico manifestó que “A principios del siglo XX la sífilis era la principal imitadora de las enfermedades sistémicas, después fue la tuberculosis. Ambas enfermedades han sido dominadas gracias a la farmacoterapia y en la actualidad los medicamentos encabezan la lista de simuladores de enfermedades”. Parece exagerado pero al revisar el amplio espectro de posibles patologías producidas por los medicamentos nos embarcaríamos en un ejercicio inacabable. En todos los niveles de atención y en todas las especialidades se debe tener en cuenta la posible etiología iatrogénica cuando se hace el diagnóstico diferencial de cualquier proceso. Aparte de las RAM en que hay un mecanismo de hipersensibilidad alérgica o anafilactoide como numerosos cuadros cutáneos, hematológicos o cardio-vasculares agudos, es muy amplia la lista de síntomas, signos y diagnósticos que pueden ser debidos a RAM y que son causa frecuente de atención médica, morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup>

### SINTOMAS, SIGNOS Y DIAGNOSTICOS DESCRITOS COMO RAM

- Generales: fiebre, debilidad, fatiga, anorexia, insomnio, mareos, sudoración, edema, angioedema, anafilaxia
- Cardiovasculares: hipertensión, enfermedad tromboembólica, infarto de miocardio, arritmias cardiacas, paro cardíaco, muerte súbita
- Dermatológico: rash, urticaria, prurito, dermatitis exfoliativa, eczema, síndrome de Stevens-Johnson.
- Digestivo: diarrea, náusea, vómito, estreñimiento, gastritis, úlcera gástrica o duodenal, hemorragia gastrointestinal, colitis, disbiosis
- Endocrinológico: ginecomastia, aumento de peso, otras alteraciones, trastornos metabólicos, hipotalámicos, de tiroides, esterilidad masculina y femenina, impotencia, disminución de la libido, priapismo
- Ginecológico: dolor, trastornos menstruales
- Hematológico: anemia, leucopenia, trombocitopenia, discrasias, agranulocitosis
- Hepático: hepatitis aguda o crónica, fibrosis, colestasis, colecistitis, colelitiasis, pancreatitis
- Musculares: mialgias, rabdomiólisis, miastenia
- Neurológico: cefalea, parkinsonismo, otros cuadros extrapiramidales, inestabilidad, convulsiones, estupor, coma, hipertensión endocraneal, meningitis aséptica, muerte súbita por convulsiones
- Oftalmológico: glaucoma, cataratas, retinopatías, miopía, daltonismo
- Oncológico: cuadros neoplásicos, tumores de diversos tipos histológicos y diversas localizaciones
- Psiquiátrico: confusión, depresión, ansiedad, manía, agresividad, irritabilidad, reacciones psicóticas agudas por psicofármacos u otros medicamentos
- Respiratorio: tos, rinitis, broncoespasmo, crisis de asma, etc.
- Reumatológico: artralgias, reumatismo, artritis, lupus, destrucción de cartílagos articulares
- Renal: insuficiencia renal aguda reversible o no, necrosis papilar renal, nefritis intersticial aguda, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, urolitiasis, trastornos hidroelectrolíticos
- Sensorial: ototoxicidad, sordera, anosmia
- Traumatológico: accidentes de tráfico, osteoporosis, fractura de cuello de fémur (en mayores de 60 años), ruptura de tendones

En algunos casos el medicamento administrado tiene un efecto paradójico o contrario al buscado o esperado, empeorando la enfermedad.

Teniendo en cuenta la enorme variedad de síntomas y signos que pueden causar las RAM, el médico ante cualquier cuadro clínico en su diagnóstico diferencial debería considerar la posibilidad de etiología medicamentosa. Siendo difícil reconocer una RAM, sin duda el diagnóstico e incluso la posibilidad de prevenirla mejoran si el médico conoce bien el medicamento prescrito.

Es fundamental tener clara y actualizada la historia farmacológica del paciente. La evaluación se dificulta más cuando no hay información precisa sobre los medicamentos recibidos o cuando el paciente se ha automedicado o ha comprado algún producto en una botica pero no identifica qué recibió, lo cual es frecuente en la atención médica. Además diversas plantas medicinales de uso frecuente (ejemplos: ajo, eucalipto, ginseng, hipericón, jengibre, manzanilla, sábila, yombina) no están exentas de generar reacciones adversas y presentar interacciones con medicamentos.<sup>29</sup>

Las observaciones clínicas no controladas sirven para generar hipótesis de relaciones causales entre el uso de un medicamento y la aparición de un posible efecto indeseable. Su principal ventaja es que se trata de un sistema potencial de alerta rápida, pero está sujeta a los sesgos inherentes al diagnóstico clínico. El clínico tiende más a sospechar que la causa de la patología que observa es un medicamento cuando la frecuencia basal de esta patología es muy baja, y

*Adaptado de*<sup>2</sup>

menos ante patologías más frecuentes. Los efectos adversos que son patologías raras suelen generar más interés y un mayor grado de sospecha.<sup>17</sup>

Hay fuentes de información sobre medicamentos que pueden ser revisadas para corroborar si el evento adverso ocurrido luego del fármaco en cuestión ha sido descrito e identificado. Entre ellas están Epocrates<sup>30</sup> que puede ser descargado de Internet, también MedlinePlus<sup>31</sup> de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. En nuestro país la DIGEMID ofrece información mediante la publicación de Alertas de Seguridad sobre medicamentos específicos<sup>32</sup> y su boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.<sup>33</sup>

### Tratamiento

Para las RAM tipo A dosis relacionadas, la disminución de la dosis o la suspensión del medicamento o la reducción de los factores precipitantes puede ser suficiente; es difícil suspender un medicamento que es esencial y no tiene un sustituto aceptable. Para las RAM tipo B alérgicas e idiosincráticas, el medicamento usualmente debe ser discontinuado y no intentar darlo de nuevo. En las RAM tipo C crónicas hay que reducir la dosis o suspender en forma progresiva. En las RAM tipo E o end (final) se debe reiniciar el tratamiento y luego retirar lentamente. En las RAM tipo F o failure (falla) usualmente hay que aumentar la dosis y considerar los efectos de las interacciones farmacológicas. El cambio a un medicamento de diferente clase frecuentemente es requerido para las RAM alérgicas y algunas veces para las RAM dosis relacionadas. Todo ello tiene repercusión para la terapéutica futura del paciente.

## VII. FARMACOVIGILANCIA

Es la ciencia y las actividades relativas a la detección, investigación, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con el uso de ellos (Organización Mundial de la Salud, 2002).<sup>34</sup> La definición puede ampliarse a los efectos adversos de los productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales.

Sus objetivos son:

- Velar por el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de medicamentos.
- Detectar e identificar los eventos adversos de los medicamentos, en especial los no descritos previamente, y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad, la eficiencia y el costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia, y su efectiva comunicación al público.

### Estudios FASE IV

Son una extensión de los procesos de aprobación de medicamentos mediante estudios posteriores a la comercialización. Generalmente son similares a los ECC de fase III pero son conducidos con un medicamento aprobado y disponible ampliamente para su uso. Pueden ser diseñados para expandir las indicaciones de un medicamento o ser encargados por las agencias regulatorias para evaluar temas específicos planteados pero no resueltos por los estudios clínicos previos a la aprobación. Sin embargo, generalmente se enfrentan a las mismas limitaciones de los estudios clínicos; cuando se enfocan en las RAM y estas ocurren no pueden explicar el sinnúmero de variables que ocurren en la práctica clínica rutinaria fuera de los ensayos tales como interacciones con otros medicamentos, los efectos de las condiciones comórbidas y patrones de uso por el público en general. Además, su relativamente pequeño tamaño limita su capacidad para identificar y cuantificar las RAM raras pero graves.

En ciertos casos, estudios clínicos muy grandes basados en la comunidad han sido conducidos específicamente para detectar efectos adversos de medicamentos que son raros y graves o sólo ocurren en el contexto del uso clínico típico. Un ejemplo fue el ensayo clínico basado en médicos conducido a inicios de los años 1990 que incluyó más de 80,000 pacientes, el cual demostró la relativa seguridad del ibuprofeno para niños. Diversas entidades han argumentado que tales “ensayos simples y grandes” deberían ser realizados más frecuentemente en situaciones seleccionadas para evaluar la seguridad de los medicamentos luego de su comercialización.<sup>17</sup>

En la siguiente tabla se exponen los tipos de estudios de Farmacovigilancia, para fines del artículo se explicará la notificación voluntaria porque debería ser realizada por todo profesional de salud, los demás son estudios más elaborados siendo temática de otra revisión.

**TABLA 6.**  
**ESTRATEGIAS Y MÉTODOS EN ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA O DE FASE IV**

Objetivo	Fuentes	Información obtenida
Estudios para valorar y cuantificar la eficacia y la eficiencia	Ensayos clínicos multicéntricos de orientación pragmática, sobre el tratamiento o la prevención de determinadas enfermedades	Impacto del uso de un tratamiento sobre la curación o la prevención de una enfermedad
Análisis de estadísticas vitales	Registros de mortalidad y de morbilidad	Efectos adversos agudos y subagudos relacionados de forma específica con la administración de un medicamento
Supervisión intensiva de pacientes hospitalizados	Historias clínicas Entrevistas estructuradas con el paciente y con el médico	Efectos adversos agudos y subagudos, comprobación de datos descritos y nuevos datos
Notificación voluntaria	Formularios diseñados, rellenos por profesionales prescriptores, en que se solicita y se registra información básica y simplificada	Generación de hipótesis de relaciones de causalidad. Es el más adecuado para la identificación de las reacciones adversas raras y de incidencia muy baja
Estudios de cohortes	Identificación de poblaciones de usuarios de un fármaco o grupo de fármacos y de poblaciones de no usuarios	Patologías sufridas por los expuestos al fármaco o grupo de fármacos y por los no expuestos
Estudios de casos y controles	Identificación de pacientes con una enfermedad determinada (casos) y de una población sin la enfermedad (controles)	Exposición previa a fármacos entre los casos y entre los controles. Util sobre todo para la cuantificación de riesgo de reacciones adversas raras

Adaptado de <sup>2</sup>

## VIGILANCIA PASIVA / NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA

La notificación o reporte espontáneo de los efectos adversos de medicamentos por parte de los médicos y otros profesionales de salud es el más antiguo y sigue siendo una de las fuentes de información más productivas en relación a las RAM. Esto requiere tres elementos: a) uno debe observar un evento, b) reconocer este como un potencial efecto adverso medicamentoso y c) reportarlo. Los reportes espontáneos tienen dos principales deficiencias. Primero, ellos están sujetos a los sesgos de los observadores. Por ejemplo, los médicos son más proclives a reportar un efecto adverso que otros médicos; de otro lado, cuando el efecto adverso llega a ser bien conocido ellos tienden a dejar de informar su ocurrencia (esta práctica es alentada por los editores de revistas quienes ven que la publicación continuada de tales reportes es innecesaria). Segundo, el reporte espontáneo no ofrece estimados del número de pacientes expuestos (el denominador) al medicamento en cuestión. Debido a que los reportes espontáneos identifican sólo una fracción de todos los RAM, ellos ofrecen escasos estimados también para el numerador. <sup>2,17</sup>

A pesar de estas deficiencias, existen situaciones donde los efectos adversos de medicamentos pueden ser identificados por reportes espontáneos, de hecho, bajo ciertas circunstancias, el reporte espontáneo ofrece el mecanismo más eficiente para

la identificación de nuevas RAM. Tal descubrimiento es más probable cuando el riesgo relativo de una reacción es alto, el medicamento es ampliamente usado, y produce un efecto que es inmediato, raro, dramático y no relacionado a la enfermedad bajo tratamiento. Por ejemplo, la sordera poco después de la administración de furosemida cumple con estos criterios y tal reacción es probablemente reconocida por reporte espontáneo. Sin embargo, cuando alguno de estos criterios está ausente, el descubrimiento puede ser retrasado sustancialmente. Debido a la utilidad teórica y al valor demostrado del reporte espontáneo, es importante que los médicos permanezcan atentos a la posibilidad que un evento inusual represente una RAM no reconocida anteriormente, y que tal evento sea reportado.

Las notificaciones de casos clínicos de sospechas de RAM, así como la agrupación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición previa a un medicamento determinado son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un medicamento y la aparición de un efecto adverso. Los primeros pasos para confirmar las señales generadas por la notificación de casos aislados y por series de casos es la cuantificación de los reportes de RAM a nivel nacional y luego la comparación de las experiencias acumuladas de reportes de RAM del país con las registradas en otros países.<sup>2,17</sup>

Un número de observaciones independientes similares, espontáneamente reportada por otros profesionales de salud, estimulará estudios formales para promover la evaluación de relaciones aparentes.

A pesar del desarrollo de enfoques observacionales sofisticados, los reportes espontáneos por médicos y otros profesionales de salud continuarán generando una gran proporción de preguntas clínicamente relevantes relacionadas a los efectos adversos medicamentosos en los pacientes.

La farmacovigilancia tiene más de medio siglo de trabajo y sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica, resultando imprescindible para afrontar los problemas que plantea como desafío un arsenal medicamentoso que sigue creciendo en diversidad y potencia, puesto que todo medicamento trae consigo un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. Por ello es muy importante que en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (en especial si aún no están descritos) se notifique, se analice el episodio y se comunique adecuadamente a un público que sepa cómo interpretar la información.<sup>35</sup>

### FARMACOVIGILANCIA EN ACCIÓN: CERIVASTATINA <sup>35</sup>

La cerivastatina (Baycol, Lipobay) fue aprobada como hipolipemiante (agente regulador de los lípidos) en 1997. Antes de finales de 2000 se habían notificado al Centro Colaborador Internacional de Uppsala, Suecia, un total de 549 casos de rabiomiólisis asociados a este medicamento, por lo cual se difundió un mensaje que advertía de la posible relación entre la cerivastatina, las miopatías y la rabiomiólisis.

En noviembre de 1999 en Estados Unidos se modificó la información sobre prescripción de medicamentos para hacer constar una contraindicación del uso combinado de cerivastatina y gemfibrozilo, otro medicamento

hipolipemiante, y en marzo de 2000 Canadá hizo lo mismo. En febrero de 2001 Australia tomó una decisión similar, y se lanzó un aviso para alertar a los médicos de la posibilidad de que se produjera rabiomiólisis con todas las estatinas. En junio de 2001 en la Unión Europea se adoptaron medidas reglamentarias para declarar contraindicado el uso simultáneo de cerivastatina y gemfibrozilo. El 8 de agosto de 2001 el laboratorio Bayer fabricante retiró voluntariamente la cerivastatina del mercado argumentando que incrementaba el riesgo de rabiomiólisis, sobre todo combinada con gemfibrozilo.

Queda la interrogante de porqué la cerivastatina no fue retirada por los organismos reguladores de Estados Unidos (FDA) y la Unión Europea (EMA) antes que su fabricante.

### PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS

El sistema de detección y cuantificación de RAM más extendido a nivel internacional es el de la notificación voluntaria por el prescriptor de las sospechas de efectos adversos que los medicamentos provocan en sus pacientes. En 1962 todos los países retiraron la talidomida y empezaron a mejorar sus regulaciones de medicamentos para asegurar el control de su toxicidad antes de la autorización, se fueron implantando los programas de notificación espontánea, con el objetivo de detectar en forma temprana las RAM y decidir medidas reguladoras para minimizar nuevos riesgos; asimismo la Asamblea Mundial de la Salud planteó la constitución de un sistema permanente de información sobre los riesgos de los medicamentos. El Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional es un sistema coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que en 1968 empezó como programa piloto en 10 países que disponían de un sistema de notificación de RAM, desde 1970 funciona como red y se ha ampliado a medida que otros países generaron registros nacionales de farmacovigilancia, en 2004 llegó a 86 países y en 2018 a 161 países (Estados miembros 134 y asociados 27). Cada país participante tiene un centro nacional de farmacovigilancia (algunos como España tiene varios centros regionales) donde se reciben y registran las notificaciones, se clasifican las sospechas de RAM según su relación causal con el medicamento sospechoso, la información se almacena, se procesa y periódicamente (cada 3 meses) se envía al Centro Colaborador Internacional del Programa situado en Uppsala, Suecia, <sup>36</sup> que se ocupa del mantenimiento y

actualización de VigibaseTM, base de datos mundial sobre RAM que en 2004 tenía registrados más de 3 millones de RAM y que en 2018 acumula más de 19 millones de sospechas de RAM enviadas por los Estados miembros.

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con los objetivos de:

- reconocer con prontitud señales que indiquen RAM de gravedad a algún medicamento
- evaluar los peligros
- investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces

Mediante un Comité Consultivo, la OMS ejerce un rol importante de asesoramiento especializado sobre todos los temas relacionados a la seguridad de medicamentos. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados miembros y asesorar a los que puedan estar afectados por medidas adoptadas en otros países.

El éxito del Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica de la OMS depende de la aportación de los centros nacionales de farmacovigilancia, cuya experticia y competencia comunes han sido esenciales para el avance del Programa y de la farmacovigilancia en el mundo. La colaboración es fundamental entre todas las entidades relacionadas

con el uso de medicamentos, con los profesionales de salud y con la población en general, cuya participación es trascendental para conocer los nuevos riesgos y gestionar mejor la seguridad de los pacientes.<sup>37</sup>

La información se obtiene mediante las notificaciones recibidas en los centros nacionales. Se ha tratado de estandarizar la recolección de información mediante formularios o tarjetas de notificación prácticamente iguales en todos los países, pudiendo variar ligeramente el tipo de notificación y los profesionales que notifican.

### SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA EN EL PERU

El Ministerio de Salud mediante la Dirección General de Insumos, Medicamentos y Drogas (DIGEMID) el 22 de Abril de 1999 crea el Sistema Peruano de Farmacovigilancia con la finalidad de identificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al uso de medicamentos. En Febrero de 2002 somos el 67° país en incorporarse al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. En Noviembre de 2009 mediante Ley N° 29459 de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios amplía su denominación a Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. En Julio de 2014 mediante Decreto Supremo N° 13-2014-SA se dictan disposiciones referidas a este sistema y para tal fin se constituye el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.



SE HA TRATADO DE ESTANDARIZAR LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN MEDIANTE FORMULARIOS O TARJETAS DE NOTIFICACIÓN PRÁCTICAMENTE IGUALES EN TODOS LOS PAÍSES, PUDIENDO VARIAR LIGERAMENTE EL TIPO DE NOTIFICACIÓN Y LOS PROFESIONALES QUE NOTIFICAN.

A nivel internacional se han establecido documentos de notificación de sospecha de RAM para profesionales de salud (conocido como “Hoja amarilla”), que en Perú fue definido y aprobado en 1999, luego en Agosto de 2016 ha sido modificado ampliándose la notificación a RAM por vacunas, a errores de medicación y a errores de calidad, cuyo formato se encuentra disponible.<sup>38</sup> Considerando que la tuberculosis y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) constituyen dos importantes problemas de salud pública prevalentes, que requieren manejo multidisciplinario, tratamientos con varios medicamentos por tiempos prolongados por lo cual presentan mayor frecuencia y severidad de eventos adversos, con mayor riesgo de abandono y fracaso terapéutico, se han elaborado formatos específicos de reporte de RAM para cada uno de ellos, los que permiten un registro y análisis más apropiados.<sup>39,40</sup>

## VIII. ANALISIS DE CASOS DE REPORTES DE RAM

El análisis de causalidad de reportes de casos individuales busca explorar la relación entre la aparición del evento adverso reportado con el consumo de un medicamento específico, en base a criterios que luego deben ser evaluados y valorados para orientar la toma de decisiones. El análisis de causalidad tiene dos dimensiones que se complementan, la primera es individual clínica sobre la cual el médico debe tomar la decisión de cómo continuará el tratamiento en el paciente, que sobre el medicamento puede involucrar el ajuste o modificación de la dosis, el retiro y si es indispensable el reemplazo por otro medicamento de otro mecanismo de acción o grupo farmacológico, con seguimiento mediante una nueva consulta de control días después para corroborar la evolución clínica; la segunda es colectiva o epidemiológica en la que es importante la necesidad del análisis de datos agregados. En general todo efecto clínico sea positivo o negativo suele ser multicausal, por lo que su evaluación es compleja, entonces para el análisis posterior de la causalidad de los reportes individuales y la toma de decisiones a nivel colectivo se debe considerar los análisis de conjuntos de reportes, los estudios epidemiológicos y las revisiones sistemáticas.

Todo análisis de causalidad de reportes individuales requiere contar con la información necesaria que contribuya a la identificación de la relación del evento clínico con el medicamento sospechoso. La sustentación incluye responder 4 preguntas básicas:<sup>2,41</sup>

1. ¿La administración o el consumo del medicamento ocurrió antes de la aparición del evento adverso? (secuencia temporal)
2. ¿Existen reportes anteriores de este evento adverso y con qué frecuencia se presentan? (antecedentes)
3. ¿Hay alguna relación entre los síntomas del evento adverso y el mecanismo de acción del medicamento? (farmacología)
4. ¿El evento adverso puede deberse a otras causas como enfermedades concomitantes u otros medicamentos recibidos? (otros factores)

La categoría de causalidad dependerá de la respuesta positiva o negativa a estas preguntas. Es deseable considerar 2 preguntas más:

5. ¿El evento adverso desapareció y el paciente mejoró al suspender el consumo del medicamento? (retiro)
6. ¿El evento adverso reapareció al tomar nuevamente el medicamento? (re-exposición, si fuera factible en RAM leve y quizá moderada)

En el contexto habitual de la práctica clínica es difícil realizar una segunda evaluación o control que permitan responder estas dos últimas preguntas, por lo que esta información rara vez se encuentra en los reportes, pero cuando existe se constituye en la prueba de mayor peso para la atribución de causalidad.<sup>3</sup>

El Centro de Monitorización Internacional de la OMS con sede en Uppsala, Suecia ha desarrollado un sistema de evaluación, clasificación y asignación de seis categorías de causalidad que tienen una serie de características que deben ser razonablemente cumplidas y se exponen en la siguiente tabla:<sup>36,42</sup>

**TABLA 7.**  
**EVENTO ADVERSO: CATEGORÍA DE CAUSALIDAD Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN**

Categoría de Causalidad	Criterios de evaluación del evento adverso
Definitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evento aparece después de la administración del medicamento</li> <li>• evento no puede ser explicado por otra enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias</li> <li>• cuando se retira el medicamento desaparece el evento</li> <li>• es un evento plausible farmacológica y biológicamente</li> <li>• si fuera necesario reiniciar el medicamento, reaparece el evento</li> <li>• existe alteración en pruebas de laboratorio</li> </ul>
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evento aparece después de la administración del medicamento</li> <li>• evento es improbable que sea explicado por otra enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias</li> <li>• cuando se retira el medicamento el evento disminuye significativamente</li> <li>• puede haber alteración en pruebas de laboratorio</li> </ul>
Posible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evento aparece después de la administración del medicamento</li> <li>• evento puede ser explicado también por otra enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias</li> <li>• puede haber alteración en pruebas de laboratorio</li> <li>• no hay información sobre el retiro del medicamento o no está clara</li> </ul>

Categoría de Causalidad	Criterios de evaluación del evento adverso
Improbable	<ul style="list-style-type: none"> <li>evento aparece sin una secuencia temporal clara con la administración del medicamento</li> <li>evento puede ser explicado más plausiblemente por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias</li> <li>puede haber alteración en pruebas de laboratorio</li> </ul>
No clasificable	<ul style="list-style-type: none"> <li>evento notificado</li> <li>puede haber alteración en pruebas de laboratorio</li> <li>se necesitan más datos para su evaluación apropiada, o los datos adicionales se están analizando</li> </ul>
Inclasificable	<ul style="list-style-type: none"> <li>supuesto evento notificado</li> <li>no puede ser evaluado por información insuficiente o contradictoria</li> <li>los datos no se pueden verificar o completar</li> </ul>

Para fortalecer la precisión y la consistencia del análisis de causalidad de una RAM, a nivel internacional se han propuesto diversos algoritmos de decisión o escalas, de ellos el más ampliamente difundido es la tabla de decisión de F. Karch y L. Lasagna publicada en 1977, que en 1981 fue modificada por C. Naranjo y col., denominándose Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo, el cual ha sido incorporado en 2000 por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud y es aplicado por el Sistema de Farmacovigilancia de nuestro país, <sup>43</sup> incluyendo EsSalud. <sup>44</sup> En los hospitales la evaluación del análisis de causalidad de una RAM notificada está a cargo de los comités farmacoterapéuticos cuyo resultado es enviado a la DIGEMID.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- <sup>1</sup> 2,000 años de reacciones adversas a los medicamentos. D.M. Davies. Adverse Drug Reaction Bulletin. N° 199. Disponible en: Carta Médica. Sindicato Médico del Uruguay. <https://www.smu.org.uy/publicaciones/noticias/noticias107/cm.pdf>
- <sup>2</sup> Principios de Epidemiología del Medicamento. Joan Ramon Laporte y Gianni Tognoni. 1993. 2ª Edición. Masson - Salvat Medicina. Descargado de Instituto Catalán de Farmacología: <https://www.icf.uab.es>
- <sup>3</sup> EE.UU. 1937. Elixir de sulfanilamida. Alba García García, Elisa Posadas Villalba. <https://prezi.com/regd8hy-83w6/elixir-de-sulfamida/>
- <sup>4</sup> Talidomida: una historia inacabada. E. Papaseit y col. An Pediatr (Barc.) 2013; 78 (5): 283-287. <http://analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403312005383>
- <sup>5</sup> El detective de la talidomida. Emilio de Benito. El País. 20 Octubre 2013. [https://elpais.com/sociedad/2013/10/18/actualidad/1382124838\\_004545.html](https://elpais.com/sociedad/2013/10/18/actualidad/1382124838_004545.html)
- <sup>6</sup> Dietilestilbestrol (DES) y el cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. NIH. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-des#q6>
- <sup>7</sup> Francia admite 500 muertes por un fármaco contra la diabetes. [https://elpais.com/diario/2010/11/17/sociedad/1289948406\\_850215.html](https://elpais.com/diario/2010/11/17/sociedad/1289948406_850215.html)
- <sup>8</sup> Benfluorex: estenosis aórtica y mitral. Revue Prescrire 2017; 37 (401): 186. [http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/nov201701/15\\_ben/](http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/nov201701/15_ben/)
- <sup>9</sup> Depakine, el escándalo. No podía callarme. Butlletí Groc. Vol. 31, N° 1, enero-marzo 2018. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Disponible: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg311.18e.pdf>
- <sup>10</sup> El escándalo mundial que desató el valproato sódico, un medicamento para la epilepsia que causa malformaciones en los niños. BBC Mundo. Redacción. 25.01.2018. Disponible: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-42790600>
- <sup>11</sup> Valproato Sódico. Depakene. Jarabe 250 mg/5 ml. Laboratorios Abbott. México.
- <sup>12</sup> Formulario Modelo 2004. Reacciones adversas medicamentosas. Organización Mundial de la Salud. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
- <sup>13</sup> La seguridad de los medicamentos. Comités de Farmacoterapia. Guía Práctica. K. Holloway, T. Green. Organización Mundial de la Salud. Management Sciences for Health. 2003. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
- <sup>14</sup> Reacciones adversas medicamentosas. Daphne Smith Marsh. MSD Manual Farmacología Clínica. Merck Sharp & Dohme. Julio 2018. <https://www.msmanuals.com/professional/clinicalpharmacology/adverse-drug-reactions/adverse-drug-reactions#v39350369>
- <sup>15</sup> Glosario de Términos Farmacológicos. Formulario Nacional de Medicamentos. Cuba. <http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/?s>
- <sup>16</sup> Investigación y ensayos clínicos. A. Idoate, A. Idoipe. Farmacia Hospitalaria. Capítulo 24. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>
- <sup>17</sup> Epidemiología de los efectos adversos medicamentosos. Neonatal and Pediatric Pharmacology. Sumner Jaffe and Jacob Aranda. Chapter 56. 3ª Edition 2005. Lippincott, Williams and Wilkins.
- <sup>18</sup> The seven-year rule for safer prescribing. Sidney Wolfe. Australian Prescriber. Editorial. Vol. 35, N° 5, October 2012. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-seven-year-rule-for-safer-prescribing>
- <sup>19</sup> Disponibilidad y selección de medicamentos esenciales para niños. Selección de Medicamentos Esenciales. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud. Perú. 2010. p.145.
- <sup>20</sup> Daño hepático debido al uso de suplementos nutricionales y de herbolario: revisión de componentes individuales. E. Zheng y V. Navarro. Clinical Liver Disease. Vol. 8, N° S1, Noviembre 2016. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cld.597>
- <sup>21</sup> Reacciones Adversas a los Medicamentos. Joan B. Tarloff. Department of Pharmaceutical Sciences University of the Sciences in Philadelphia. <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos#resourcesInArticle>
- <sup>22</sup> Las reacciones adversas a medicamentos, quinta causa de muerte hospitalaria en la UE. <https://www.heraldo.es/noticias/salud/2015/09/16/las-reacciones-adversas-medicamentos-quinta-causa-muerte-hospitalaria-la-ue-514230-2261131.html>

- <sup>23</sup> Reacción adversa a medicamentos. Servicio Navarro de Salud. España. <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/20.Dermatologia%20y%20Alergia/Reacciones%20adversas%20medicamentosas.pdf>
- <sup>24</sup> Cuatro tipos de Hipersensibilidad: una clasificación clásica. Alergia y Asma Andalucía. <http://alergiayasma.es/cuatro-tipos-de-hipersensibilidad-una-clasificacion-clasica/>
- <sup>25</sup> Alergia a Fármacos. María Antonieta Guzmán. <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/medicina/alerxia/2519>
- <sup>26</sup> Reacciones adversas medicamentosas. Definiciones y clasificaciones. Miguelez C., Rivero G., Erdozain AM. [https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/14911/mod\\_resource/content/2/OCW%208-RAM.pdf](https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/14911/mod_resource/content/2/OCW%208-RAM.pdf)
- <sup>27</sup> La seguridad de los medicamentos. Comités de Farmacoterapia. Guía Práctica. K. Holloway, T. Green. Organización Mundial de la Salud. Management Sciences for Health. 2003. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
- <sup>28</sup> Reacción adversa a medicamentos. H. Campos G. y col. 2014. Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica. <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2014/06/RAM-FINAL.pdf>
- <sup>29</sup> Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos. Ochoa Pacheco A, González Barrios Y, Viso Gurovich F. MEDISAN 2006; 10(4). [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10\\_04\\_06/san12406.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_04_06/san12406.htm)
- <sup>30</sup> Epocrates. An Athena Health Service. <https://www.epocrates.com/>
- <sup>31</sup> MedlinePlus. NIH. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. <https://medlineplus.gov/spanish/drugreactions.html>
- <sup>32</sup> Alertas de Seguridad. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=371&SeccionCategoria=3>
- <sup>33</sup> Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. N° 16. Diciembre 2018. DIGEMID. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2018\\_16.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2018_16.pdf)
- <sup>34</sup> Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF. Documento Técnico N° 5. Organización Panamericana de la Salud. Washington DC 2010. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- <sup>35</sup> La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Octubre 2004. Organización Mundial de la Salud. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
- <sup>36</sup> Los 50 años del inicio en 1968 del Programa Mundial de Farmacovigilancia de la OMS. Mariano Madurga Sanz. OMS - UMC. <https://www.sertox.com.ar/modules.php?name=News&file=article&sid=12488>
- <sup>37</sup> Uppsala Monitoring Center. Global Pharmacovigilance. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/>
- <sup>38</sup> Formato Notificación de sospechas de RAM u otros productos farmacéuticos por los profesionales de salud. DIGEMID, MINSA. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato\\_ProfesionalesSalud.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato_ProfesionalesSalud.pdf)
- <sup>39</sup> Formato Notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (RAM). DIGEMID, MINSA. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato\\_RA\\_Antituberculosos.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato_RA_Antituberculosos.pdf)
- <sup>40</sup> Formato Notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antiretrovirales para profesionales de salud. DIGEMID, MINSA. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato\\_RA\\_Antiretrovirales.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato_RA_Antiretrovirales.pdf)
- <sup>41</sup> Boletín de Farmacovigilancia. Año 4, N° 12, Marzo-Mayo 2006. INVIMA Colombia. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
- <sup>42</sup> Acerca de la clasificación y causalidad de los efectos adversos de medicamentos. Darío Scublinsky. Editorial. Revista Argentina de Reumatología. 2013; 24(1):6-7. [http://www.revistasar.org.ar/revistas/2013/revista\\_sar\\_24\\_1.pdf](http://www.revistasar.org.ar/revistas/2013/revista_sar_24_1.pdf)
- <sup>43</sup> Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM. Sistema Peruano de Farmacovigilancia. DIGEMID. Ministerio de Salud. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Instructivo\\_causalidad.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Instructivo_causalidad.pdf)
- <sup>44</sup> Instructivo para la evaluación de la causalidad usando el Algoritmo de Karch y Lassagna modificado. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. EsSalud. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/4\\_Formato\\_Evaluac\\_de\\_Causalidad\\_Algoritmo.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/4_Formato_Evaluac_de_Causalidad_Algoritmo.pdf)

# PREMIOS PRESCRIRE A MEDICAMENTOS 2017

Nuevos productos, nuevas indicaciones elegibles para los Premios Prescrire a Medicamentos son aquellos evaluados durante el año previo en la sección Nuevos Productos de nuestra edición francesa.

Cada mes, el equipo editorial de Prescrire publica análisis sistemáticos de la información disponible en: nuevos medicamentos, nuevas indicaciones, autorizadas para los fármacos existentes y medicamentos existentes comercializados en una forma nueva o con diferente presentación. El objetivo es ayudar a los lectores a distinguir, en medio de la plétora de nuevos productos, aquellos que vale la pena agregar a su lista de terapias útiles, aquellos que vale la pena usar a cambio de los productos antiguos y aquellos que deben ser evitados.

Nuestros análisis están basados en procedimientos rigurosos descritos en detalle en [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org). El equipo editorial de Prescrire conduce estos análisis en forma libre de cualquier influencia institucional o de la industria farmacéutica. Nuestra independencia es posible por el hecho que somos financiados exclusivamente por nuestros suscriptores, no tenemos publicidad pagada en la edición francesa ni en la inglesa y no recibimos donaciones ni subsidios de ningún tipo.

Los Premios a Medicamentos Prescrire son compilados al final de cada año, basados en las revisiones publicadas en nuestra edición francesa de dicho año, toma en cuenta cualquier nueva información disponible desde que los artículos iniciales fueron publicados. Estos premios dan honores a los medicamentos que constituyen un avance terapéutico, a los que ofrecen mejor eficacia, efectos adversos menos frecuentes o menos graves (para eficacia similar) o administración más segura o fácil.

## Tres medicamentos recibieron un Premio Prescrire en 2017.

Uno ocupa un lugar en la Lista de Honor y dos que fueron nominados Notables.

### PÍLDORA DE ORO

La Píldora de Oro es otorgada a medicamentos que constituyen un mayor avance terapéutico en un campo en que previamente ningún medicamento hubo disponible.

2017	No premiado
2014	Orphacol° (ácido cólico)
2007	Carbaglu° (ácido carglúmico)
2006	Orfadin° (nitisinona)
1998	Crixivan° (indinavir)
1996	Digidot° (anticuerpo específico a digoxina)
1992	Surfexo° (surfactante pulmonar)
1989	Eprex° (epoetin alfa) Mectizan° (ivermectina)
1988	Lariam° (mefloquina) Retrovir° (zidovudina)
1987	Lutreléf° (gonadolerina) Decapeptil° (triptolerina)
1986	Zovirax° IV y tab (Aciclovir)
1983	Lopril° (captopril)
1981	Vaccin Hevac B° (vacuna contra hepatitis B)

Ninguna Píldora de Oro fue otorgada en 1982, 1984, 1985, 1990, 1991, 1993-1995, 1997, 1999-2005, 2008-2013, 2015 y 2016.

### Asfotasa alfa (Strensiq<sup>o</sup>) en hipofosfatasa perinatal e infantil.

Hipofosfatasa es una enfermedad hereditaria rara causada por una deficiencia de una enzima (fosfatasa alcalina no específica de tejido). Las formas perinatales tienen una mortalidad que se acerca al 100%, mientras que más de 50% de lactantes que desarrollan síntomas y signos antes de los 6 meses de edad (formas infantiles) mueren en el primer año de vida.

Asfotasa alfa es una proteína recombinante que reproduce la actividad de la enzima deficiente. Los resultados de dos ensayos clínicos no comparativos en un total de 70 lactantes y niños menores de 5 años de edad, todos tratados con asfotasa alfa, sugieren que este medicamento reduce grandemente la mortalidad y los trastornos óseos asociados con esta enfermedad. Ninguno de los documentos identificados en nuestra búsqueda de la literatura dio una distribución de los resultados por grupo de edad, en particular para los lactantes menores de 6 meses de edad, quienes tienen las formas más graves de la enfermedad. Esta es una importante debilidad en la evaluación del medicamento. En adición, los efectos de la asfotasa alfa en las complicaciones de la enfermedad aparte de los trastornos óseos son desconocidos. Los principales efectos adversos conocidos son reacciones en el sitio de inyección, reacciones de hipersensibilidad y probablemente calcificaciones ectópicas.

#### LISTA DE HONOR

Medicamentos incluidos en la Lista de Honor constituyen un claro avance terapéutico para algunos pacientes comparados con las opciones existentes, aunque con limitaciones.

2017	Strensiq <sup>o</sup> (Asfotasa alfa) Alexion formas perinatales e infantiles de hipofosfatasa
2015	Hemangiolo <sup>o</sup> (propranolol solución oral)
2014	Glivec <sup>o</sup> (imatinib) Malacef <sup>o</sup> (artesunato intravenoso) Sovaldi <sup>o</sup> (sofosbuvir)
2010	Glivec <sup>o</sup> (imatinib)
2007	Glivec <sup>o</sup> (imatinib) Herceptin <sup>o</sup> (trastuzumab)
2006	Egaten <sup>o</sup> (triclabendazol)
2005	Varivax <sup>o</sup> (vacuna varicela zoster)
2004	Diacomit <sup>o</sup> (stiripentol) Fuzeon <sup>o</sup> (enfuvirtide) Morphine aguettant <sup>o</sup> syrup (morfina solución oral)
2003	Carbaglu <sup>o</sup> (ácido carglúmico) IVheBex <sup>o</sup> (inmunoglobulina hepatitis B) Meningitec <sup>o</sup> (vacuna meningocócica C conjugada)

Ningún medicamento fue incluido en 2008, 2009, 2011-2013 y 2016

### **Pertuzumab (Perjeta®) en ciertos pacientes con cáncer de mama metastásico.**

En mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión HER2, resultados a largo plazo de un ensayo clínico en 808 pacientes mostró que agregando el anticuerpo anti HER2 pertuzumab a la combinación trastuzumab + docetaxel incrementa la proporción de mujeres vivas después de 4 años en cerca de 12 puntos porcentuales (54% versus 42%) y prolonga la supervivencia promedio en cerca de 16 meses. Este beneficio fue observado en pacientes quienes en su mayoría no habían recibido previamente trastuzumab y no tuvieron disfunción cardíaca antes de su inclusión en el ensayo. Es para estas mujeres en particular que el pertuzumab constituye un avance terapéutico. Los principales efectos adversos del pertuzumab son diarrea potencialmente severa, neutropenia febril, trastornos mucocutáneos, reacciones a la infusión e insuficiencia cardíaca.

### **Emtricitabina + tenofovir disoproxil (Truvada® u otras marcas) para prevenir la transmisión de VIH en pacientes de alto riesgo.**

Los principales métodos de prevención de la transmisión de VIH entre parejas serodiscordantes que tienen sexo con penetración son el uso sistemático del condón y el tratamiento antirretroviral de la persona infectada. Sin embargo, algunas personas incurren en conducta sexual que acarrea un alto riesgo de transmisión de VIH pero no usa condón.

Dos ensayos clínicos realizados en hombres que tuvieron sexo anal con hombres han mostrado que la profilaxis pre-exposición con la combinación antirretroviral emtricitabina + tenofovir disoproxil tomados cada día o durante periodos de actividad sexual reduce considerablemente (sin eliminar) el riesgo de adquirir infección por VIH y tuvo efectos adversos aceptables. Este tipo de profilaxis puede aumentar la conducta de alto riesgo en aquellos quienes creen erróneamente que esto ofrece protección completa y podría aumentar la frecuencia de otras enfermedades de transmisión sexual.

También está asociado con un riesgo escasamente documentado de desarrollar infección por VIH que es resistente a los antiretrovirales usados en profilaxis.

#### **NOTABLE**

Medicamentos nominados Notables proveen una modesta mejora en el cuidado del paciente

	<b>Perjeta® (pertuzumab) Roche</b> Cáncer de mama metastásico en combinación con trastuzumab y docetaxel en ciertos pacientes
2017	<b>Truvada® (emtricitabina + tenofovir disoproxil)</b> Gilead Sciences Prevención de transmisión de VIH en pacientes de alto riesgo

## **EN RESUMEN**

Los tres medicamentos que recibieron un Premio Prescrire a Medicamentos 2017 son indicados para enfermedades muy diferentes. Tres premios para un total de análisis de 92 medicamentos publicados en 2017 es una tasa de éxito muy baja. Y vamos por tercer año consecutivo que ninguno de los medicamentos evaluados ofrece un avance terapéutico digno de recibir la Píldora de Oro.

#### **PRESCRIRE**

*Traducido de Revue Prescrire Febrero 2018 Vol. 38 N° 412, páginas 84-85*

## COMENTARIO

*El mercado farmacéutico francés en comercialización y ventas es el segundo más importante de la Unión Europea y el quinto lugar a nivel mundial (después de Estados Unidos, China, Japón y Alemania).<sup>\*</sup> Desde 1981 hasta la actualidad la prestigiosa organización no gubernamental francesa Prescrire en una forma independiente y rigurosa realiza evaluaciones científicas de los nuevos medicamentos y productos farmacéuticos que en este tiempo ingresaron a Francia, a los que se les otorga una clasificación que se difunde periódicamente, cuyos resultados se analizan anualmente, todo ello puede servir como referente para el mercado farmacéutico peruano, sétimo lugar en América Latina (después de Brasil, México, Argentina, Venezuela, Colombia y Chile,<sup>°</sup> aunque Venezuela está declinando por su gran crisis económica e hiperinflación) y a los profesionales de salud de nuestro país.*

*En el periodo 1981-2017 (37 años) sólo 12 medicamentos fueron considerados grandes y novedosos avances terapéuticos capaces de recibir el premio Píldora de Oro, el último de ellos en 2014; mientras en la mayoría de años (25 en total) el principal premio quedó desierto.*

*En el periodo 2003 - 2017 (15 años) sólo 14 medicamentos (uno de ellos el imatinib en tres oportunidades, en tres años hubo 9 nominados o 3 por año) fueron considerados claros avances terapéuticos comparados a los tratamientos existentes aunque con limitaciones, capaces de recibir el premio Lugar de Honor. No obstante, en 6 años este segundo premio quedó desierto. En el 2017 un medicamento alcanzó este premio, que sirve para pacientes que padecen una enfermedad metabólica hereditaria muy rara.*

*En el 2017 sólo dos medicamentos aportaron una modesta mejora en el cuidado de los pacientes en dos situaciones específicas, por lo que fueron nominados Notables.*

*La realidad consistente de estas últimas décadas es que de todos los nuevos medicamentos y productos que ingresan al mercado farmacéutico mundial sólo una pequeña proporción constituyen avances terapéuticos en diversos grados (en Francia en 2017 sólo 3.26% de los evaluados por Prescrire). Esto es una evidencia que la lógica comercial del marketing y del lucro predomina sobre la lógica científica de la investigación, explicando que la mayor expansión del mercado farmacéutico mundial tiene escasa correlación con el mejoramiento de la situación de salud de la población.*

<sup>\*</sup> Global Medicines Use in 2020. Outlook and Implications. IMS Institute for Healthcare Informatics. November 2015.

<sup>°</sup> World Pharma Market Summary from IMS Health. 2014.

# CLASIFICACIÓN PRESCRIRE DE NUEVOS PRODUCTOS E INDICACIONES EN 2017 Y DECADA 2008-2017

Cada primavera, Prescrire International publica un resumen de los medicamentos revisados en nuestra edición francesa La Revue Prescrire durante el año anterior. Esto incluye una tabla resumiendo la clasificación que los editores de Prescrire dieron a los nuevos medicamentos e indicaciones revisados anualmente durante los últimos 10 años.

AÑO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
	<b>BRAVO</b>									
	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	<b>UN AVANCE REAL</b>									
	0	0	1	0	1	0	2	3	1	1 (a)
	<b>OFRECE UNA VENTAJA</b>									
	6	3	3	3	3	6	5	5	5	9 (b)
	<b>POSIBLEMENTE UTIL</b>									
	25	14	22	13	14	12	15	15	9	18
	<b>NADA NUEVO</b>									
	57	62	49	53	42	48	35	43	56	45
	<b>NO ACEPTABLE</b>									
	23	19	19	16	15	15	19	15	15	15 (c)
	<b>JUICIO RESERVADO</b>									
	9	6	3	7	7	9	10	6	5	4 (d)
<b>TOTAL</b>	<b>120</b>	<b>104</b>	<b>97</b>	<b>92</b>	<b>82</b>	<b>90</b>	<b>87</b>	<b>87</b>	<b>92</b>	<b>92</b>

*Esta tabla incluye nuevos productos (excepto genéricos) y nuevas indicaciones así como nuestras revisiones actualizadas (una segunda visión).*

## CLASIFICACIÓN AÑO 2017

### a. El único medicamento clasificado

#### “UN AVANCE REAL” fue:

- Asfotasa alfa in hipofosfatasa (Prescrire Int N° 187).

### b. Los medicamentos clasificados

#### “OFRECE UNA VENTAJA” fueron 9:

- Emtricitabina + tenofovir disoproxil en la prevención de la transmisión del VIH (Prescrire Int N° 187);
- Eribulin en liposarcoma inoperable refractario o reincidente (Prescrire Int N° 187);
- Metrotrexate SC en jeringas precargadas (Rev Prescrire N° 404);
- Metrotrexate inyección en embarazos ectópicos (Prescrire Int N° 190);
- Nitisinona oral en tirosinemia tipo 1 (Rev Prescrire N° 410);
- Nivolumab en cánceres renales metastáticos, como segunda elección después de fracaso de un inhibidor de la tirosina kinasa (Prescrire Int N° 185);
- Pertuzumab en cáncer de mama metastásico (Prescrire Int N° 184);
- Raltegravir gránulos para suspensión oral en niños infectados con VIH (Prescrire Int N° 185);
- Sofosbuvir + velpatasvir en hepatitis C (Prescrire Int N° 192).

### c. Los medicamentos clasificados

#### “NO ACEPTABLE” fueron 15:

- Adalimumab en hidradenitis supurativa en adolescentes (Prescrire Int N° 181);
- Ataluren en distrofia muscular de Duchenne (Prescrire Int n° 189);
- Bevacizumab primera elección en cánceres de pulmón (Prescrire Int N° 188);
- Brentuximab vedotin en linfoma de Hodgkin (Prescrire Int N° 191);
- Estrógenos equinos + bazedoxifeno en síntomas menopáusicos (Prescrire Int N° 184);
- Everolimus en tumores neuroendocrinos no funcionantes (Rev Prescrire N° 405);
- Fentanilo iontoforético en dolor (Rev Prescrire N° 409);
- Guanfacina para déficit de atención con hiperactividad (Prescrire Int N° 186);
- Nivolumab en linfoma de Hodgkin después del fracaso de un trasplante autólogo de células madre y brentuximab vedotin (Prescrire Int N° 191);
- Palbociclib en cáncer de mama inoperable o metastásico (Rev Prescrire N° 410);
- Pertuzumab antes de cirugía de cáncer de mama (Prescrire Int N° 184);
- Reslizumab en asma (Rev Prescrire N° 410);

- Selexipag en hipertensión arterial pulmonar (Prescrire Int N° 186);
- Tolvaptan en enfermedad renal poliquística dominante autosómica (Prescrire Int N° 187);
- Vandetanib en cáncer tiroideo medular en niños (Rev Prescrire N° 408).

### d. Los medicamentos clasificados

#### “JUICIO RESERVADO” fueron 4:

- Ivacaftor en fibrosis quística (Prescrire Int N° 188);
- Ivacaftor + lumacaftor en fibrosis quística (Prescrire Int N° 188);
- Pembrolizumab monoterapia en cánceres de pulmón metastáticos e inoperables (Rev Prescrire N° 407);
- Teduglutide en síndrome de intestino corto en niños (Rev Prescrire N° 404).

## CLASIFICACIÓN PRESCRIRE DE MEDICAMENTOS

Nuestro juicio está basado en el avance terapéutico del nuevo producto. Se considera no sólo el valor inherente de cada producto en términos de su balance riesgo-beneficio, sino también sus ventajas y desventajas relativas en comparación a los productos existentes disponibles en Francia. Hay que notar que el valor relativo de los nuevos productos puede variar de un país a otro.

### **BRAVO**

El producto es un mayor avance terapéutico en un área donde previamente no hubo tratamiento disponible.

### **UN AVANCE REAL**

El producto es un importante avance terapéutico pero tiene ciertas limitaciones.

### **OFRECE UNA VENTAJA**

El producto tiene algún valor pero fundamentalmente no cambia la práctica terapéutica actual.

### **POSIBLEMENTE ÚTIL**

El producto tiene valor adicional mínimo y no debería cambiar los hábitos de prescripción excepto en raras circunstancias.

### **NADA NUEVO**

El producto es una nueva sustancia pero con no evidencia que tenga más valor clínico que otras sustancias del mismo grupo. Puede ser un “yo también” o cerca de “mi también”.

### **NO ACEPTABLE**

El producto no tiene evidencia de beneficio pero tiene desventajas potenciales o reales.

### **JUICIO RESERVADO**

Los editores postergan su clasificación hasta que una mejor información y una evaluación más completa estén disponibles.

## COMENTARIO

*Elaboramos esta tabla complementaria a la anterior, en que los 943 nuevos medicamentos e indicaciones que ingresaron al mercado farmacéutico francés del 2008 al 2017, revisados y clasificados por el equipo y los editores de La Revue Prescrire, están clasificados con las cifras acumuladas de toda esta década.*

**CLASIFICACION PRESCRIRE DE NUEVOS PRODUCTOS E INDICACIONES 2008 - 2017**

Clasificación	N° Productos e Indicaciones	Porcentaje
Bravo	2	0.21
Un avance real	9	0.95
Ofrece una ventaja	48	5.09
Posiblemente útil	157	16.65
Nada nuevo	490	51.96
No aceptable	171	18.13
Juicio reservado	66	7.00
Total	943	100.00

*En esos 10 años, de 943 nuevos medicamentos:*

*Sólo 2 fueron considerados “Bravo” y 9 fueron considerados “Un avance real”*

*Entonces apenas 11 medicamentos (1.16%) realmente ofrecieron beneficios con avances terapéuticos significativos.*

*Asimismo 48 fueron considerados “Ofrece una ventaja”*

*De otro lado 157 fueron considerados “Posiblemente útil”*

*Entonces 205 medicamentos (21.74%) aportaron algunos valores o beneficios pero sin generar cambios significativos en la práctica terapéutica.*

*Llamativamente 490, más de la mitad, fueron considerados “Nada nuevo”*

*En seguida 171 fueron considerados “Nada aceptable”*

*Entonces 661 medicamentos (70.09%), la gran mayoría, no aportaron más valores o no tienen beneficios e incluso tienen desventajas y pueden generar más efectos secundarios.*

*Finalmente, en 66 medicamentos se consideró “Juicio reservado”*

*Esto es una evidencia más que en el crecimiento y expansión del mercado farmacéutico francés (que se puede extrapolar a nivel mundial), la lógica comercial del marketing y del lucro predomina sobre la lógica científica de la investigación, lo cual tiene escasa correlación con el mejoramiento de la situación de salud de la población.*

## EL INVESTIGADOR INDEPENDIENTE Y LA REACCIÓN DE LA INDUSTRIA



Le Monde. Reproducido en No Gracias.

# VACUNACIÓN PROFILÁCTICA CONTRA LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO Y SUS PRECURSORES

REVISIÓN SISTEMÁTICA COCHRANE - INTERVENCIÓN VERSIÓN PUBLICADA 09 MAY 2018  
MARC ARBYN, LAN XU, CINDY SIMOENS, PIERRE PL MARTIN-HIRSCH

## RESUMEN

### Antecedentes

La infección persistente con los virus del papiloma humano de los tipos de alto riesgo (VPH de alto riesgo) está vinculada causalmente con el desarrollo de cáncer y lesiones premalignas de cuello uterino. Los tipos 16 y 18 del VPH causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo.

### Por qué es importante realizar esta revisión

Sobre la vacunación contra el VPH hasta la fecha se han realizado varios estudios de fase II y III y numerosas revisiones han intentado resumir los resultados (Ault 2007; Arbyn 2007; Harper 2009; Initiative 2009; Kahn 2009; Kjaer 2009; Koutsky 2006; Lu 2011; Medeiros 2009; Rambout 2007; Szarewski 2010). Sin embargo, ninguna de las revisiones ha combinado la información sobre todas las variables principales de evaluación disponibles. El objetivo de la presente revisión fue agrupar los resultados de eficacia solo cuando los resultados se definieron de manera similar, y se tomó en cuenta el tiempo de seguimiento. Esta revisión también es importante porque proporciona una plantilla para presentar los resultados futuros de los ensayos de vacunación profiláctica según los diferentes resultados (infecciones o lesiones precancerosas cervicales, asociadas a infección con tipos de vacunas o independientemente de la infección por VPH) para diferentes grupos de exposición (definidos esencialmente por la ausencia de VPH de alto

riesgo, la ausencia de los tipos de VPH incluidos en la vacuna, o independientemente de la infección por VPH al momento del reclutamiento). Se realizó un esfuerzo particular para evaluar los efectos adversos graves e informar a los profesionales sanitarios, a los proveedores, a las adolescentes y a las mujeres no solo acerca de los posibles efectos beneficiosos de las vacunas contra el VPH, sino también acerca de los posibles efectos perjudiciales.

## Objetivos

Evaluar los efectos perjudiciales y la protección de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (VPH) contra las lesiones premalignas de cuello uterino y la infección por VPH 16/18 en niñas adolescentes y mujeres.

## Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en MEDLINE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) y en Embase (junio 2017) para obtener informes de los ensayos sobre los efectos. Se buscaron los registros de ensayos y los registros de los resultados de las empresas para identificar los datos no publicados de la mortalidad y los eventos adversos graves.

## Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios que compararon la eficacia y la seguridad en las mujeres a las que se les ofrecieron las vacunas contra el VPH con placebo (coadyuvantes de vacuna u otra vacuna control).

## Obtención y análisis de los datos

Se utilizó la metodología Cochrane y GRADE para valorar la certeza de la evidencia sobre la protección contra las lesiones premalignas de cuello uterino (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y mayor [NIC2+], NIC de grado 3 y mayor [NIC3+] y adenocarcinoma in situ [AIS]), y sobre los efectos perjudiciales. Se diferenciaron los efectos de las vacunas según el estado inicial de la participante con respecto al ADN del VPH. Los resultados fueron lesiones premalignas asociadas con la vacuna contra los tipos de VPH y precáncer independientemente del tipo de VPH. Los resultados se presentan como riesgos en los grupos control y de vacunación y los cocientes de riesgo (CR) con los intervalos de confianza del 95% en corchetes.

## Resultados principales

Se incluyeron 26 ensayos (73 428 participantes). Diez ensayos con un seguimiento de 1,3 a ocho años abordaron la protección contra la NIC/el AIS. La seguridad de la vacuna se evaluó durante seis meses a siete años en 23 estudios. Los estudios no fueron suficientemente grandes ni de duración suficiente para evaluar los resultados del cáncer de cuello uterino. Todos los ensayos, excepto uno, fueron financiados por los fabricantes de la vacuna. Se consideró que la mayoría de los ensayos incluidos presentaban un bajo riesgo de sesgo. Los estudios incluyeron vacunas monovalentes (n = 1), bivalentes (n = 18) y tetravalentes (n = 7). La mayoría de las mujeres tenían menos de 26 años de edad. Tres

ensayos reclutaron mujeres de 25 años de edad o más. Se resumen los efectos de las vacunas en las participantes que habían recibido al menos una vacunación.

## Variables principales de evaluación de la eficacia según el estado inicial del ADN del VPH

### Negativo para VPH de alto riesgo

Las vacunas contra el VPH reducen la NIC2+, la NIC3+ y el AIS asociados con los VPH 16/18 en comparación con placebo en las niñas adolescentes y las mujeres con 15 a 26 años de edad. Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas disminuyen la NIC2+ de 164 a 2/10 000 (CR 0,01 [0 a 0,05]) y la NIC3+ de 70 a 0/10 000 (CR 0,01 [0,00 a 0,10]). Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas reducen el riesgo de AIS de 9 a 0/10 000 (CR 0,10 [0,01 a 0,82]).

Las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de cualquier NIC2+ de 287 a 106/10 000 (CR 0,37 [0,25 a 0,55], certeza alta) y probablemente reducen cualquier lesión de AIS de 10 a 0/10 000 (CR 0,1 [0,01 a 0,76], certeza moderada). El tamaño de la reducción de la NIC3+ con las vacunas difirió entre las vacunas bivalentes y tetravalentes (bivalentes: CR 0,08 [0,03 a 0,23], certeza alta; tetravalentes: CR 0,54 [0,36 a 0,82], certeza moderada). No hubo datos disponibles en las mujeres de más edad para esta comparación.

**Negativo para VPH 16/18**

En las mujeres con edades de 15 a 26 años, las vacunas reducen la NIC2+ asociada con el VPH 16/18 de 113 a 6/10 000 (CR 0,05 [0,03 a 0,10]). En las mujeres de 24 años o más, la reducción absoluta y relativa del riesgo de estas lesiones es más pequeña (de 45 a 14/10 000, [CR 0,30 (0,11 a 0,81)], certeza moderada). Las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de NIC3+ y AIS asociados con los VPH 16/18 en las mujeres más jóvenes (CR 0,05 [0,02 a 0,14], certeza alta y CR 0,09 [0,01 a 0,72], certeza moderada, respectivamente). Ningún ensayo en mujeres de más edad ha medido estos resultados.

Las vacunas reducen cualquier NIC2+ de 231 a 95/10 000, (CR 0,41 [0,32 a 0,52]) en las mujeres más jóvenes. No se informaron datos para las lesiones más graves.

**Independientemente del estado de ADN del VPH**

En las mujeres más jóvenes las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de NIC2+ asociado con los VPH 16/18 de 341 a 157/10 000 (CR 0,46 [0,37 a 0,57], certeza alta). Se observaron reducciones similares en el riesgo de NIC3+ asociada con VPH 16/18 (certeza alta). El número de mujeres con AIS asociado con VPH 16/18 se reduce de 14 a 5/10 000 con las vacunas contra el VPH (certeza alta).

Las vacunas contra el VPH reducen cualquier NIC2+ de 559 a 391/10 000 (CR 0,70 [0,58 a 0,85], certeza alta) y cualquier AIS de 17 a 5/10 000 (CR 0,32 [0,15 a 0,67], certeza alta). La reducción de cualquier NIC3+ difirió según el tipo de vacuna (vacuna bivalente:

CR 0,55 [0,43 a 0,71], y vacuna tetravalente: CR 0,81 [0,69 a 0,96]).

En las mujeres vacunadas de 24 a 45 años de edad, hay evidencia de certeza moderada de que los riesgos de NIC2+ asociados con VPH 16/18 y cualquier NIC2+ son similares entre las mujeres vacunadas y las no vacunadas (CR 0,74 [0,52 a 1,05] y CR 1,04 [0,83 a 1,30] respectivamente). No se informan datos en este grupo etario para la NIC3+ ni el AIS.

**Efectos adversos**

El riesgo de eventos adversos graves es similar entre las vacunas control y las vacunas contra el VPH en las mujeres de todas las edades (669 versus 656/10 000; CR 0,98 [0,92 a 1,05], certeza alta). La mortalidad fue de 11/10 000 en los grupos control en comparación con 14/10 000 (9 a 22) con la vacuna contra el VPH (CR 1,29 [0,85 a 1,98]; certeza baja). El número de muertes fue bajo en general pero hay un número mayor de muertes en las mujeres de más edad. No se ha establecido un patrón para la causa ni el momento de la muerte.

**Resultados del embarazo**

Entre las mujeres que quedaron embarazadas durante los estudios, no se encontró un mayor riesgo de aborto espontáneo (1618 versus 1424/10 000; CR 0,88 [0,68 a 1,14], certeza alta) o terminación del embarazo (931 versus 838/10 000 CR 0,90 [0,80 a 1,02], certeza alta). Los efectos sobre las anomalías congénitas y los mortinatos no están claros (CR 1,22 [0,88 a 1,69], certeza moderada, y CR 1,12 [0,68 a 1,83], certeza moderada, respectivamente).

**Conclusiones de los autores**

Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el VPH protegen contra las lesiones premalignas de cuello uterino en las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes de 15 a 26 años de edad. El efecto es mayor para las lesiones asociadas con VPH 16/18 que para las lesiones independientemente del tipo de VPH. El efecto es mayor en las mujeres que son negativas para VPH de alto riesgo o el ADN de VPH 16/18 al momento del reclutamiento que en las que no se seleccionaron según el estado de ADN del VPH. Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el VPH reducen la NIC2+ en las mujeres de más edad negativas para VPH 16/18, pero no cuando no se seleccionan según el estado de ADN del VPH.

No se encontró un mayor riesgo de efectos adversos graves. Aunque el número de muertes es bajo en general, hubo más muertes entre las mujeres mayores de 25 años que recibieron la vacuna. Se consideró que las muertes informadas en los estudios no están relacionadas con la vacuna. No es posible excluir un aumento del riesgo de resultados adversos del embarazo después de la vacunación contra el VPH, aunque el riesgo de aborto espontáneo y de terminación del embarazo son similares entre los brazos de los ensayos. Se necesita un seguimiento a largo plazo para monitorizar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino, la aparición de efectos perjudiciales poco frecuentes y los resultados del embarazo.

### Implicaciones para la práctica

En los estudios diseñados para evaluar la prevención de la lesión premaligna de cuello uterino, una variable principal de evaluación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los organismos reguladores como un resultado indirecto para el cáncer de cuello uterino, se demostró una alta eficacia de la vacuna. Los estudios no se diseñaron para evaluar el cáncer de cuello uterino y la duración de los estudios fue demasiado corta para determinar los efectos de la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) sobre los resultados del cáncer de cuello uterino. Aunque los ensayos fueron grandes y no se establecieron problemas de seguridad, la seguridad de la vacuna requiere evaluación en estudios de vigilancia después de la introducción de los programas de vacunación.

En las mujeres jóvenes con edades entre 15 y 26 años negativas para el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH de alto riesgo) o negativas para el VPH 16/18 al inicio, la vacunación contra el VPH reduce el riesgo de infección persistente por VPH 16/18, neoplasia intraepitelial cervical de grado alto o mayor (NIC2+) y adenocarcinoma in situ (AIS) asociado con los tipos de la vacuna. Las tasas promedio de NIC2+ se redujeron de 164 a 2 por 10 000 y las de NIC3+ de 70 por 10 000 a 0 por 10 000. Los resultados en estos grupos no expuestos son relevantes para las niñas adolescentes antes del inicio de las actividades sexuales. La presente revisión indica que menos de tres dosis pueden ofrecer protección contra las variables principales de evaluación VPH 16/18 en

este grupo etario. No se encontró evidencia de que una o dos dosis de la vacuna bivalente o tetravalente proporcionen protección significativa contra cualquier NIC2+, independientemente de los tipos de VPH, en las mujeres jóvenes (15 a 26 años).

Debido a que las vacunas profilácticas contra el VPH no eliminan la infección por VPH existente, la protección es menos efectiva en las poblaciones ya expuestas al VPH. Sin embargo, la protección todavía es moderada en las mujeres jóvenes (15 a 26 años) consideradas como una cohorte general independientemente del estado de infección por el VPH al inicio, lo que puede ser relevante para la toma de decisiones con respecto a los programas de captación para la vacunación.

Aunque la eficacia de las vacunas bivalentes y tetravalentes contra las lesiones premalignas de cuello uterino asociadas con el VPH 16 o 18 es similar, la protección de la vacuna bivalente contra cualquier lesión premaligna de cuello uterino independientemente de los tipos de VPH parece ser mayor.

Entre las mujeres adultas de mediana edad (24 a 45 años), aunque la evidencia muestra que tres dosis administradas a mujeres negativas para el VPH proporciona protección significativa contra la NIC2+ asociada con el VPH 16/18, la evidencia hasta la fecha indica que menos de tres dosis de la vacuna contra el VPH no proporciona protección contra la NIC2+ asociada con el VPH 16/18 o cualquier NIC2+ independientemente del tipo de VPH.

Las vacunas contra el VPH son responsables de efectos locales en el sitio de inyección, que en general se toleran bien. No se observó una incidencia mayor de efectos adversos graves en las participantes vacunadas. No se encontró evidencia definitiva de un aumento del riesgo de malformaciones congénitas ni resultados adversos del embarazo en las mujeres vacunadas que quedaron embarazadas en todos los ensayos. Sin embargo, se necesita más evidencia para determinar los resultados a largo plazo en las mujeres embarazadas que recibieron la vacuna.

Aunque ocurrieron muertes durante el seguimiento de las participantes en los ensayos, se evaluó que ninguna se debió a la vacuna y todas ocurrieron meses a años después de la vacunación. Ocurrieron más muertes después de la vacunación de mujeres adultas de mediana edad. Los investigadores de los estudios consideraron que estas muertes no estaban relacionadas con la vacunación debido a la falta de agrupamiento de las causas de muerte y a la falta de una relación temporal (Tabla 5 y Tabla 6).

La evidencia sobre los efectos perjudiciales potenciales poco frecuentes como los trastornos autoinmunes es difícil de obtener en ensayos controlados aleatorios (ECA). Los resultados de esta revisión se deben analizar en el contexto de los estudios de vigilancia que se han realizado a nivel global desde la homologación de las vacunas y han demostrado sistemáticamente un buen perfil de seguridad para su uso en las poblaciones, examinado por el Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) de la OMS en múltiples ocasiones. Un único estudio francés encontró un aumento pequeño del

síndrome de Guillain-Barré entre las niñas vacunadas contra el VPH, lo que no se confirmó en otros siete estudios.

#### **Implicaciones para la investigación**

Se necesitan vigilancia a largo plazo y estudios de investigación basados en registros (vinculación de las bases de datos de vacunación con el cribado, la cito-histopatología, los registros de cáncer y los biobancos; y vinculación con los registros de morbilidad, mortalidad y partos/maternidad) para establecer la eficacia y la seguridad de la vacuna con el transcurso del tiempo. Lo anterior también ayudará a evaluar el reemplazo de los tipos, la protección cruzada, la duración de la protección asociada con tres o menos dosis y la seguridad de la vacuna en las mujeres embarazadas.

Se necesitan ensayos y estudios de investigación basados en registros combinados con modelos matemáticos para definir nuevas estrategias integradas de la prevención del cáncer de cuello uterino mediante la combinación de la vacunación y el cribado.

En las mujeres adultas de edad mediana (24 a 45 años) se informaron datos limitados con respecto a resultados diferentes de las infecciones y la enfermedad objetivo según el tipo. Los estudios son más difíciles de realizar en este grupo etario debido a la menor incidencia de nuevas infecciones y enfermedades incidentes y debido a la infección y la enfermedad prevalentes. Por este motivo, se recomienda la vigilancia de las cohortes vacunadas con el transcurso del tiempo para evaluar la efectividad

general de la vacunación con el tiempo sobre la carga de la enfermedad cervical en las mujeres adultas de mediana edad. La presente revisión mostró la necesidad de actualizar continuamente la evidencia existente y completar las lagunas en el conocimiento actual acumulado con los datos disponibles pero no publicados.

Documento completo disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full/es#CD009069-sec1-0022>

# LA REVISION COCHRANE DE LA VACUNA CONTRA EL VPH FUE INCOMPLETA E IGNORO IMPORTANTE EVIDENCIA DE SESGO

LARS JORGENSEN<sup>1</sup>, PETER C. GOTZCHE<sup>1</sup>, TOM JEFFERSON<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CENTRO NÓRDICO COCHRANE, <sup>2</sup>CENTRO EBM UNIVERSIDAD DE OXFORD UK

## HALLAZGOS CLAVES

- La revisión Cochrane de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) excluyó casi la mitad de los ensayos clínicos elegibles.
- La revisión fue influenciada por informes de sesgos y diseños sesgados de ensayos.
- Los autores de las revisiones Cochrane deberían hacer cualquier esfuerzo para identificar todos los ensayos clínicos y sus limitaciones.

En Mayo 2018 la Colaboración Cochrane publicó su revisión de las vacunas contra el VPH.<sup>1</sup> La revisión principalmente evaluó el efecto de la vacuna en precursores hacia el cáncer de cuello uterino. Cochrane tiene altos estándares para sus revisiones<sup>2</sup>; sin embargo, existieron importantes limitaciones en esta revisión de la vacuna VPH, lo cual nosotros abordamos en este artículo.

## La revisión Cochrane omitió cerca de la mitad de los ensayos clínicos elegibles

La revisión Cochrane condujo la búsqueda de ensayos clínicos actualizados hasta junio 2017 e incluyó 26 ensayos aleatorizados con 73 428 mujeres.<sup>1</sup> En enero 2018 nosotros publicamos un índice de los programas de estudios clínicos de las vacunas VPH que incluyeron 206 estudios comparativos.<sup>3</sup> Como en junio 2017, cerca de un tercio de los 206 estudios no fueron publicados y la mitad de los estudios terminados listados en ClinicalTrials.gov no tuvieron sus resultados publicados.<sup>3</sup> Aunque nosotros enviamos nuestro índice al grupo Cochrane

que elaboró la revisión, esta revisión estableció que “cerca de todos los estudios finalizados sus informes han sido publicados en la literatura revisados por pares”. Cuando nosotros aplicamos los criterios de inclusión de los revisores Cochrane a los 206 estudios, nosotros identificamos 46 estudios terminados y elegibles. El número de participantes aleatorizados podría ser evaluado en 42 de los 46 ensayos y fue 121 704. Con cerca de la mitad de los ensayos clínicos y la mitad de participantes omitidos, la conclusión de los autores revisores “que el riesgo de sesgo reportado puede ser pequeño” fue inapropiado. De los 20 ensayos adicionales, 15 fueron listados en ClinicalTrial.gov; por tanto los autores de la revisión Cochrane (en adelante autores) podrían haber identificado más ensayos si ellos hubieran buscado ClinicalTrial.gov en mayor profundidad y buscado registros adicionales de ensayos (nosotros buscamos 45 registros de ensayos<sup>3</sup>).

Los autores establecieron que ellos “no incluyeron la vacuna 9 valente (Gardasil 9) ... ya que los ensayos aleatorizados ... no incorporaron un brazo con un grupo control de vacuna no VPH”. Esto no es correcto. El único ensayo con placebo de solución salina de las vacunas VPH aprobadas es un ensayo Gardasil 9 (V503-006; NCT01047345) que fue publicado en 2015.<sup>4</sup> Sus participantes fueron previamente vacunadas con Gardasil 4 valente, pero de acuerdo al protocolo de la revisión Cochrane,<sup>5</sup> este no fue un criterio de exclusión. Ya que muchos países están cambiando hacia el Gardasil 9,<sup>6</sup> es infortunado que el ensayo Gardasil 9 no sea incluido en la revisión Cochrane.

## La revisión Cochrane no incluyó ensayos que usaron un comparador placebo

Todos los 26 ensayos incluidos en la revisión Cochrane usaron comparadores activos: adyuvantes (hidróxido de aluminio  $Al[OH]_3$  o sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo [AAHS] o vacunas de hepatitis).

Los adyuvantes no son regulados separadamente de sus antígenos vacunales. De acuerdo a la FDA, los adyuvantes son comparadores no fidedignos.<sup>7</sup> Un fabricante de vacuna VPH (GlaxoSmithKline que produce Cervarix) estableció que su comparador basado en aluminio induce perjuicios: “alta incidencia de mialgia podría ser atribuible al mayor contenido de aluminio en la vacuna VPH (450 ug de  $Al[OH]_3$ ) que el contenido de aluminio en la vacuna contra hepatitis A (225 ug de  $Al[OH]_3$ ).<sup>8</sup> El comparador vacunas de hepatitis también usaron los adyuvantes basados en aluminio de la vacuna VPH.

Los autores erróneamente usaron el término placebo para describir los comparados activos. Ellos reconocieron que “la comparación de los riesgos de eventos adversos fue comprometido por el uso de diferentes productos (adyuvantes y vacunas hepatitis) administrados a los participantes en el grupo control”. No obstante, esta declaración fácilmente puede ser pasada por alto, como viene después de 7500 palabras acerca de otros temas en la discusión y bajo el título “Sesgos potenciales en el proceso de revisión”. Los comparadores activos no son un sesgo en el proceso de revisión pero sí un sesgo en el diseño de los ensayos de vacunas VPH.

El uso de comparadores activos probablemente incrementó la ocurrencia de perjuicios en los grupos comparadores y por tanto enmascarar los perjuicios causados por las vacunas VPH. Es notable que muchas mujeres fueron excluidas de los ensayos si ellas recibieron antes los adyuvantes o tuvieron una historia de trastornos inmunológicos o del sistema nervioso; por ejemplo, en el ensayo PATRICIA con 18 644 mujeres<sup>9</sup> y el ensayo FUTURE II con 12 167 mujeres.<sup>10</sup> Estos criterios de exclusión disminuyeron la validez externa de los ensayos y sugieren que los fabricantes de vacunas estuvieron preocupados por los perjuicios causados por los adyuvantes. El criterio no está listado como advertencias en los insertos del envase de las vacunas VPH,<sup>11-13</sup> lo cual puede llevar a más perjuicios relacionados a las vacunas VPH en la práctica clínica que en los ensayos.

## Los ensayos de la vacuna VPH incluidos usaron resultados subrogados sustitutos compuestos para cáncer de cuello uterino

En línea con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud OMS,<sup>14</sup> la revisión Cochrane fue basada en resultados subrogados compuestos: “neoplasia cervical uterina intraepitelial grado 2 y más (NIC 2+), NIC grado 3 y más (NIC 3+) y adenocarcinoma in situ (AIS)”.<sup>1</sup> El uso de tales resultados pareciera razonable para una evaluación preliminar de los beneficios de las vacunas VPH, pero los resultados pueden ser difíciles de interpretar. Si existieran diferencias clínicamente importantes en la severidad de las lesiones cervicales de los dos

grupos comparados, ellos pueden no haber sido aparentes en los resultados compuestos de NIC 2+ y NIC 3+. Los autores no describieron cualquier cáncer cervical uterino en los 26 ensayos aunque otros cánceres ocurrieron en los ensayos; por ejemplo, en ClinicalTrials.gov en la entrada al ensayo VIVIANE, un caso de adenocarcinoma de cérvix y un caso de cáncer de cérvix metastásico son listados en el grupo vacunas VPH (ver Resultados: eventos adversos graves).<sup>15</sup> Además, la relación entre NIC 2 y cáncer cervical no está clara. La mayoría de lesiones NIC 2 en mujeres menores de 30 años regresionan espontáneamente, por tanto un enfoque de vigilancia activa ha sido recomendado para este grupo.<sup>16</sup> La revisión Cochrane de 26 ensayos incluyó principalmente a mujeres menores de 30 años que tuvieron examen cervical frecuente (a menudo cada 6 meses) lo cual no refleja la práctica en la vida real (a menudo cada 3 a 5 años<sup>6</sup>).

### La revisión Cochrane evaluó en forma incompleta los eventos adversos graves y sistémicos

Los autores informaron que ellos hicieron un “esfuerzo particular” para evaluar los eventos adversos graves y realizaron un análisis de sensibilidad que les dio “confianza que la información publicada y registrada o en sitios web son similares para el mismo estudio”.<sup>1</sup> Esto parece poco probable. Como un ejemplo, la publicación del ensayo PATRICIA sólo incluyó dos tercios (1400 / 2028) de los eventos adversos graves listados en ClinicalTrials.gov. Los autores incluyeron 701 versus 699 eventos adversos graves (1400) de

la publicación del ensayo PATRICIA (ver la revisión Cochrane Figura 10, Análisis 7.6.2) y 835 versus 829 eventos adversos graves desde su entrada a ClinicalTrials.gov (ver Comparación 7, Análisis 6: 7.6.2; ambos análisis fueron denominados 7.6.2). Nosotros encontramos 1046 versus 982 eventos adversos graves (2028) cuando resumimos la información desde ClinicalTrials.gov (ver Resultados: eventos adversos graves).<sup>17</sup>

Los autores concluyeron “con alta certeza” que el riesgo de eventos adversos graves fue similar en los grupos vacuna VPH y los grupos comparadores. Sin embargo, los autores fallaron en mencionar que varios de los ensayos incluidos no reportaron eventos adversos graves en el periodo total del ensayo. Por ejemplo, FUTURE I,<sup>18</sup> FUTURE II<sup>10</sup> y FUTURE III,<sup>19</sup> los cuales incluyeron en total 21 441 mujeres con hasta 4 años de seguimiento, solo reportaron eventos adversos graves ocurridos dentro de 14 días post vacunación. Además, los autores no explicaron qué eventos adversos graves acaecieron o si algunos de éstos fueron más comunes en los grupos de vacuna VPH.

Los autores encontraron más muertes en los grupos de vacuna VPH que en los grupos comparadores. La tasa de muerte fue significativamente incrementada en mujeres mayores de 25 años (riesgo relativo RR 2.36, intervalo de confianza IC 95% 1.10 a 5.03; números absolutos no fueron previstos para este análisis de subgrupo, pero el número total de muertes fueron 51 en los grupos de vacuna VPH y 39 en los grupos comparadores). Los autores sugirieron que esto fue una casualidad ya que no hubo un patrón

en las causas de muerte o en el tiempo entre la administración de la vacuna y la fecha de muerte. Sin embargo, como la revisión Cochrane sólo incluyó estudios aleatorizados no se puede descartar que el incremento podría ser causado por las vacunas VPH. Una muerte puede ser codificada en una forma que no aumente la sospecha que la vacuna la causó; por ejemplo, una “injuria traumática de cabeza” o “ahogo” podría haber sido causado por un “síncope” el cual es un perjuicio reconocido.<sup>11-13</sup> Hasta Mayo 2018, la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (VigiBase, manejado por el Centro de Monitoreo de Uppsala, CMU) registró 499 muertes reportadas como relacionadas a la vacunación VPH.<sup>20</sup>

Los autores concluyeron que “eventos sistémicos con síntomas leves generales fueron similarmente frecuentes en receptores vacunados y en placebo o receptores de vacuna de control”. Su Análisis 7.5 mostró un incremento no significativo en eventos sistémicos RR 1.02 (IC 95% 0.98-1.07) con un total de 9137 versus 9054 eventos. Los autores no incluyeron todos los ensayos que fueron elegibles para eventos sistémicos en el Análisis 7.5; por ejemplo, el ensayo PATRICIA no fue incluido. En ClinicalTrials.gov, PATRICIA tuvo 7129 versus 6557 eventos sistémicos listados bajo “Resultados: otros eventos adversos (trastornos generales)”, el cual en sí mismo es un riesgo incrementado significativamente: RR 1.09 (IC 95% 1.07-1.11).<sup>17</sup>

Los autores “planificaron el requerimiento de información a los propietarios de datos para llenar las brechas con la información disponible no publicada”, pero “debido a restricciones en tiempo

y otros recursos” ellos fueron incapaces para hacerlo. Considerando que pasaron 7 años desde la publicación del protocolo Cochrane en 2011<sup>5</sup> hasta la revisión Cochrane en 2018,<sup>1</sup> la falta de tiempo parece ser una mala excusa para no empeñarse en obtener documentos de ensayos e información no publicadas. Más importante, los perjuicios no pueden ser evaluados fidedignamente en documentos de ensayos publicados en revistas, especialmente de ensayos financiados por la industria farmacéutica donde incluso los perjuicios graves a menudo están ausentes.<sup>21</sup> Una razón puede ser las restricciones de espacio que la mayoría de revistas médicas tienen. Como un ejemplo, la publicación en una revista del ensayo PATRICIA es de 14 páginas<sup>9</sup> mientras el informe del estudio clínico correspondiente disponible públicamente tiene más de 7000 páginas,<sup>22</sup> aunque existe un informe provisional que ha sido resumido. Los informes de estudios clínicos normalmente son documentos confidenciales, pero pueden ser pedidos a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y a ClinicalStudyDataRequest.com (CSDR).

A pesar de los ejemplos mencionados de sesgo de información, los autores juzgaron a todos los ensayos con bajo riesgo de sesgo de información (ver la revisión Cochrane “Figura 4: resumen de riesgo de sesgo”).

## La revisión Cochrane no evaluó las señales de seguridad relacionadas a la vacuna VPH

Los autores en su discusión refirieron a muchos estudios observacionales que no encontraron señales de seguridad de perjuicios asociados con las vacunas VPH.<sup>1</sup> Ellos citaron al Comité Consultivo Mundial en Seguridad de Vacunas (GACVS) de la OMS, que expresaron “preocupaciones sobre reclamaciones injustificadas de perjuicios”. Los autores no mencionaron un estudio de 2017 del CMU OMS que encontró perjuicios graves siguiendo a la vacunación VPH de superposición con 2 síndromes: síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) y síndrome de dolor regional complejo (CRPS).<sup>23</sup> El CMU OMS proporcionó parte de la razón fundamental para la investigación por la EMA del POTS y CRPS en 2016.<sup>24</sup> A partir de Mayo 2018, la VigiBase de CMU OMS contiene 526 casos de POTS y 168 casos de CRPS reportados relacionados a la vacunación VPH.<sup>20</sup>

Los autores no investigaron si la información de los ensayos incluidos reportó casos de POTS, CRPS u otras señales de seguridad. En su lugar, los autores citaron a la EMA la cual concluyó que “no relación causal podría ser establecida” entre POTS o CRPS y las vacunas VPH.<sup>1</sup> La conclusión de la EMA fue basada en las propias evaluaciones no verificadas de los fabricantes de la vacuna VPH<sup>24</sup> que sólo incluyeron la mitad de los ensayos elegibles.<sup>3</sup> Además las estrategias de búsqueda para POTS y CRPS de los fabricantes de vacuna VPH fueron inadecuadas y llevaron a casos que fueron pasados por alto.<sup>25</sup> Como un ejemplo, en 2014, la Agencia de Medicamentos

Danesa (DMA) preguntó a los fabricantes de la vacuna VPH (Sanofi-Pasteur y Merck Sharp & Dohme, MSD) para buscar síntomas específicos relacionados a POTS en sus bases de datos (incluyendo mareos, palpitaciones, taquicardia, tremor, fatiga y desmayo). Los fabricantes sólo buscaron “mareos posturales”, “intolerancia ortostática” y “palpitaciones y mareos”. La DMA descubrió esto debido a que sólo 3 de los 26 informes daneses de POTS aparecieron en las búsquedas de Sanofi.<sup>25</sup> Como otro ejemplo, EMA identificó 6 posibles casos de POTS y CRPS relacionados a Gardasil 9 que Merck no había identificado.<sup>26</sup>

## Financiamiento de ensayos por la industria farmacéutica y otros conflictos de interés

Los autores evaluaron el impacto del financiamiento de los ensayos por la industria “por meta-regresión. No fueron observados efectos significativos”.<sup>1</sup> Ellos declararon que “todos los ensayos salvo uno fueron financiados por los fabricantes de la vacuna”, lo cual no es correcto. De acuerdo a ClinicalTrials.gov, este ensayo particular (“CVT o “ensayo Costa Rica”<sup>1</sup>) fue patrocinado por GlaxoSmithKline.<sup>27</sup> Por lo tanto, todos los ensayos incluidos fueron financiados por los fabricantes de vacuna VPH y la meta-regresión fue sin sentido.

La Colaboración Cochrane pretende ser libre de conflictos de interés relacionados a los fabricantes de los productos revisados.<sup>28</sup> La mayoría de los 14 autores del primer protocolo publicado de la revisión Cochrane tuvieron grandes conflictos de interés

relacionados a los fabricantes de la vacuna VPH.<sup>29</sup> La revisión Cochrane sólo tuvo 4 autores, 3 de los cuales tuvieron tales conflictos de interés una década atrás. El primer autor de la revisión actualmente lleva la tarea EMA de “vigilancia post comercialización de los efectos de la vacunación VPH en los estados miembros no Nórdicos de la Unión Europea”, la cual es financiada por Sanofi-Pasteur-MSD que son cofabricantes de Gardasil.

### Relaciones públicas de la revisión Cochrane fueron acrílicas

El anuncio de la revisión Cochrane en Cochrane.org bajo “Nuevas” incluyó “una junta de centro de medios científicos con terceros expertos como reacción a esta revisión”.<sup>30</sup> Seis expertos fueron citados, todos del Reino Unido, aunque la Colaboración Cochrane es una entidad internacional. Dos de los expertos tuvieron conflictos de interés financieros con los fabricantes de la vacuna VPH. Un tercer experto fue responsable de vacunaciones en Salud Pública de Inglaterra (PHE) que promueve las vacunas VPH. Los expertos resaltaron el “análisis Cochrane intensivo y riguroso”, “que la vacuna VPH es la forma más efectiva para las niñas de protegerse a sí mismas contra el cáncer de cuello uterino” y que “la vacuna no causa efectos secundarios graves”. Ningún experto criticó la revisión. En nuestra perspectiva, esto no es equilibrado y la gente con conflicto de interés en relación a los fabricantes no deberían ser convocados en relación a una revisión Cochrane. Richard Smith, ex editor del British Medical Journal (BMJ), describió a las revistas médicas como una extensión del brazo

de marketing de la industria farmacéutica.<sup>31</sup> Nosotros estamos preocupados que algunos observadores puedan ver a las revisiones Cochrane en la misma forma cuando Cochrane publica tales mensajes de relaciones públicas.

## CONCLUSIÓN

Parte del lema de la Colaboración Cochrane es “Evidencia confiable”. Nosotros no encontramos que la revisión Cochrane de vacunas VPH sea “evidencia confiable”, como esta que fue influida por sesgo de información y diseño de ensayo sesgados. Nosotros creemos que en esta revisión no se encuentran los estándares para revisiones Cochrane o las necesidades de los ciudadanos o proveedores de cuidado de salud que consultan las revisiones Cochrane para hacer “decisiones informadas”, el cual también es parte del lema de Cochrane. Nosotros recomendamos que los autores de las revisiones Cochrane hagan cualquier esfuerzo para identificar todos los ensayos y sus limitaciones y conduzcan revisiones en consecuencia.

**Reconocimiento:** Los autores quieren agradecer a Karsten Juhl Jorgensen por sus comentarios muy útiles.

**Contribuciones LJ:** escribió la primera versión. LJ, PCG y TJ: contribuyeron a la concepción, elaboración, revisión crítica para el contenido intelectual importante y la aprobación final del artículo.

**Intereses presentes:** LJ y PCG declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- Arbyn M, Xu L, Simoens C. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
- Cochrane Training. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. <http://trainingcochrane.org/handbook> (accessed May 2018).
- Jorgensen L, Gotzche PC, Jefferson T. Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industrial clinical study programmes and non-industry funding studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. *Syst Rev* 2018;7:8.
- Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;33:6855-64.
- Arbyn M, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 38.
- WHO. Human Papillomavirus (HPV) position paper: WHO, 2017. [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/hpv/en](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en) (accessed May 2018).
- Krause P. Update on Vaccine Regulation: Expediting vaccine development. *Fda/cber/ovrr* [https://c.ymcdn.com/sites/www.casss.org/resource/resmgr/CMC\\_Euro\\_Speaker\\_Slides/2014\\_CMCE\\_KrausePhil.pdf](https://c.ymcdn.com/sites/www.casss.org/resource/resmgr/CMC_Euro_Speaker_Slides/2014_CMCE_KrausePhil.pdf) (accessed May 2018).
- GSK Study Register – Study 104951. [https://gsk-clinicalstudyregister.com/study/104951?search-studyEtsearch\\_terms-104951#csr](https://gsk-clinicalstudyregister.com/study/104951?search-studyEtsearch_terms-104951#csr) (accessed May 2018).

- <sup>9</sup> Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- <sup>10</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- <sup>11</sup> Research C for BE and. Approved products - Cervarix. <https://www.fda.gov/BiologicBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186957.htm> (accessed May 2018).
- <sup>12</sup> Research C for BE and. Approved products - Gardasil. <https://www.fda.gov/BiologicBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042.htm> (accessed May 2018).
- <sup>13</sup> Research C for BE and. Approved products - Gardasil. <https://www.fda.gov/BiologicBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm> (accessed May 2018).
- <sup>14</sup> Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and others milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-78.
- <sup>15</sup> ClinicalTrialsGov. Study to evaluate the efficacy of the human papillomavirus vaccine in healthy adult women of 26 years of age and older. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00294047> (accessed May 2018).
- <sup>16</sup> Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
- <sup>17</sup> ClinicalTrialsGov. Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine Efficacy Trial Against Cervical Pre-cancer in Young Adults With GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals HPV-16/18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122681> (accessed May 2018).
- <sup>18</sup> Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
- <sup>19</sup> Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
- <sup>20</sup> VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/> (accessed May 2018).
- <sup>21</sup> Golder S, Loke YK, Wright K, et al. Reporting of adverse events in published and unpublished of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med* 2016;13:e1002127.
- <sup>22</sup> Interim Clinical Study Report for Study 580299/008 (HPV-008). <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-580299-008-clinical-study-report-redact.pdf> (accessed May 2018).
- <sup>23</sup> Chandler RE. Safety Concerns with HPV Vaccines Continue to Linger: are Current Vaccine Pharmacovigilance Practices Sufficient? *Drug Saf* 2017;40:1167-70.
- <sup>24</sup> Jefferson T, Jorgensen L. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic taquycardia síndrome and autonomic dysfunction – a review of the regulatory evidence from the European Medicines Agency. *Indian J Med Ethics* 2017:006.
- <sup>25</sup> Gotzche PC, Jefferson T, Brinth LS, et al. Complaint of the European Ombudsman over maladministration at the European Medicines Agency (EMA) in relation to the safety of the HPV vaccines. 2016. <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-ombudsman-over-EMA.pdf> (accessed May 2018).
- <sup>26</sup> CHMP. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assesment report. 2014.
- <sup>27</sup> ClinicalTrialsGov. Vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in younger healthy participants. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128661>. (accessed May 2018).
- <sup>28</sup> Cochrane Community. Conflict of interest policy for Cochrane groups. <http://communitycochrane.org/organizational-info/resources/policies/conflict-interest-policy-cochrane-groups> (accessed May 2018).
- <sup>29</sup> Schaaber J. Cochrane under influence: assessment of the hpv vaccines and conflict of interest. *ISDB Newsletter* 2013;2:8.
- <sup>30</sup> Cochrane. Scientific expert reaction to new Cochrane Review on HPV vaccine for cervical cancer prevention in girls and women. 2018 <http://www.cochrane.org/news/scientific-expert-reaction-new-cochrane-review-hpv-vaccine-cervical-cancer-prevention-girls-and-women> (accessed May 2018).
- <sup>31</sup> Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005;2:e138.

## COMENTARIO

*La vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) es la primera inmunización dirigida a la prevención de una enfermedad neoplásica de gran morbilidad y mortalidad como el cáncer del cuello uterino (CCU), siendo un importante problema de salud pública a nivel mundial.*

*El CCU es una enfermedad compleja de causalidad multifactorial que compromete la salud y amenaza la vida de la mujer afectada, en la cual el virus del papiloma humano (algunos tipos) tiene un importante rol patogénico. La vacuna produce una infección subclínica y controlada que permite la aparición de anticuerpos específicos contra el virus, que ha demostrado 90% de eficacia en prevenir la infección por VPH y las lesiones iniciales del cuello uterino.*

*En contraste, se han reportado una serie de efectos adversos graves, como síndrome de dolor regional complejo, síndrome de taquicardia ortostática postural, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, etc. más numerosos que con otras vacunas, e inclusive reportes de muertes. Ante ello, algunos países como Japón decidieron retirar la vacuna de su esquema de inmunizaciones.*

*La revisión sistemática Cochrane describe que “en los estudios diseñados para evaluar la prevención de la lesión premaligna de cuello uterino, una variable principal de evaluación establecida por la OMS y los organismos reguladores como un resultado indirecto para el CCU, se demostró una alta eficacia de la vacuna. Los estudios no se diseñaron para evaluar el CCU y la duración de los estudios fue demasiado corta para determinar los efectos de la vacunación contra el VPH sobre los resultados del CCU”. La prevención de las lesiones tipo NIC 2+, NIC 3+ y AIS se consideran resultados subrogados compuestos, la expectativa futura es que se logre prevenir el CCU, por tanto en la actualidad no es correcto afirmar que “la vacuna protege contra el CCU”.*

*La historia natural de aparición clínica de la enfermedad ocurre en promedio a una edad de 50 años. La vacunación empezó a realizarse en 2006 en niñas desde 10 años de edad; en este escenario un editorial de la revista New England Journal of Medicine de Agosto 2008 consideró que los beneficios reales del tratamiento continuarían siendo inciertos durante varias décadas, agregamos hasta que haya información epidemiológica suficiente sobre cuántos casos de CCU ocurran en la población de mujeres*

*vacunadas en comparación con la población de mujeres no vacunadas, lo que se conocerá y evaluará apropiadamente recién a mediados de este siglo.*

*Las cohortes de mujeres vacunadas en seguimiento muestran una duración del efecto protector de 10 años o más, hasta la actualidad. No está claro si el nivel de anticuerpos se mantendrá durante varias décadas más o si serán necesarias dosis de refuerzo.*

*Compartimos estos dos artículos con los profesionales de salud, para generar una actitud crítica y vigilante ante este tema y sus controversias, que está afectando a la investigación y al conocimiento médicos, siendo necesario evaluar la evidencia sin conflictos de interés desde una posición de independencia. Sería muy importante que el Perú y todos los países ofrezcan mayor transparencia e informen a la comunidad médica nacional e internacional los registros de las reacciones adversas reportadas y los resultados de los análisis epidemiológicos correspondientes, en forma periódica, como parte de un monitoreo y seguimiento sistemático.*

# INFORME DE VIGILANCIA DE CONSUMOS DE ANTIBIÓTICOS 2016 – 2018. IMPLEMENTACION TEMPRANA. RESUMEN EJECUTIVO

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. NOVIEMBRE 2018

Documento completo disponible en:

[https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf?ua=1)

## RESUMEN EJECUTIVO

La resistencia antimicrobiana es una gran amenaza para la salud y el desarrollo humano, afectando nuestra capacidad para tratar un rango de infecciones. Los tratamientos para un número creciente de infecciones han llegado a ser menos efectivos en muchas partes del mundo debido a la resistencia.

El vínculo entre la resistencia antimicrobiana y el uso de antimicrobianos está bien documentado. Sin embargo, escasa información está disponible sobre el uso de antimicrobianos en países de bajos ingresos. Este informe presenta los datos 2015 del consumo de antibióticos sistémicos en 65 países y áreas del mundo (entre ellos 6 países de América incluyendo el Perú), contribuyendo a nuestro entendimiento

de cómo los antibióticos son usados en esos países. Adicionalmente, el informe documenta los esfuerzos iniciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los países participantes para monitorear el consumo de antimicrobianos, describe la metodología mundial OMS para la recolección de información y enfatiza los desafíos y futuros pasos en el monitoreo del consumo de antimicrobianos.

## Necesidad de un enfoque estandarizado para la medición del consumo de antimicrobianos

En orden a obtener un minucioso y exhaustivo cuadro de la resistencia antimicrobiana y ser capaces de identificar áreas en las cuales acciones son necesarias, la información de vigilancia es esencial. Esta incluye información en resistencia antimicrobiana y también consumo de antimicrobianos. Los sistemas de vigilancia deberían ofrecer información que pueda ser fácilmente comparable, intercambiable o utilizada a nivel local, nacional y mundial. Desafortunadamente muchos países de ingresos bajos y medianos no tienen la capacidad de establecer y mantener sistemas para recolectar información en consumo de antimicrobianos y hacer uso de ésta.

La metodología OMS para un programa mundial de vigilancia del consumo de antimicrobianos ofrece unas bases técnicas comunes para establecer un sistema de vigilancia del consumo de antimicrobianos y permite la recolección de información estandarizada en el nivel nacional. El enfoque en gran parte ha sido adaptado de la Red de Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net) del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y desde el protocolo desarrollado por la Oficina Regional OMS para Europa para su Red de Consumo de Medicamentos Antimicrobianos.

## Resumen de resultados

Desde el 2016, la OMS ha sustentado la capacidad de generar el monitoreo del consumo de antimicrobianos

en 57 países de bajos y medianos ingresos mediante talleres de trabajo, capacitaciones y soporte técnico. En esta etapa, 16 de estos países fueron capaces de compartir sus datos nacionales con la OMS. Otros países actualmente están en el proceso de recolección y validación de datos. En total 64 países y Kosovo<sup>1</sup> contribuyeron con datos en su consumo de antibióticos para este informe, con el mayor volumen de datos proveniente de la Región Europea y países con sistemas de vigilancia preexistentes y maduros.

Los datos de consumo muestran una amplia variación intra e interregional en la cantidad total y en la elección de los antibióticos consumidos. El consumo general de antibióticos tuvo un rango de 4.4 a 64.4 Dosis Diarias Definidas (DDD) por mil habitantes por día. En la mayoría de países la amoxicilina y la amoxicilina/ácido clavulánico fueron los antibióticos consumidos con más frecuencia. Estos antibióticos pertenecen a la categoría Acceso de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, la cual incluye antibióticos recomendados como terapia de primera o segunda línea para enfermedades infecciosas comunes, los cuales deben estar disponibles en todos los países. En 49 países, la categoría Acceso de antibióticos representa más del 50% del consumo de antibióticos. Los antibióticos de amplio espectro tales como cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y carbapenems están categorizados como antibióticos Vigilancia y deberían ser usados con precaución debido a su alto potencial de causar el desarrollo de resistencia antimicrobiana y/o sus efectos secundarios. Este informe muestra gran diversidad en el nivel de consumo de antibióticos de la categoría Vigilancia, la cual significa en

algunos países menos del 20% de consumo total de antibióticos, pero en otros países es más del 50%. Los antibióticos del grupo Reserva, los cuales solo deberían ser usados para indicaciones específicas tales como infecciones por bacterias multidrogo-resistentes, que en la mayoría de países de altos ingresos significan menos del 2% del consumo total de antibióticos, pero no fueron reportados por la mayoría de países de bajos y medianos ingresos. Los antibióticos tales como cefalosporinas de segunda generación y algunas tetraciclinas, los cuales hasta ahora no han sido clasificados en las categorías Acceso, Vigilancia y Reserva (AVR, AWaRe en inglés), son del grupo Otros y significan una proporción substancial del consumo total, más de 10% en la mayoría de países. La interpretación de la información debería ser realizada en el contexto de cada país tomando en cuenta a las fuentes de datos seleccionadas, la carga de enfermedades infecciosas, el acceso a medicamentos, la estructura de los sistemas de atención de salud y las tasas de resistencia antimicrobiana de los principales patógenos.

## Camino a seguir

La OMS busca incrementar el número de países participantes en el programa mundial de vigilancia del consumo de antimicrobianos y continuar el apoyo a los países de bajos y medianos ingresos en sus esfuerzos para generar y mejorar sistemas de vigilancia de consumos de antimicrobianos adaptado a su contexto nacional. Los esfuerzos para construir capacidades nacionales continuarán, incluyendo el conocimiento creciente en la utilización de

información del consumo de antimicrobianos para optimizar el uso de antimicrobianos, para ayudar a asegurar en el largo plazo la sostenibilidad de los programas nacionales de vigilancia de consumo de antimicrobianos. La categorización AWaRe ofrece un marco adecuado para la fijación de objetivos, especialmente con respecto al uso de antibióticos Acceso y puede ser incluido en el futuro como un indicador para el monitoreo y evaluación. Para mejorar la coordinación, el monitoreo mundial del consumo de antimicrobianos será incluido en el 2019 en la plataforma IT del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (GLASS en inglés). Esto ofrecerá a los programas nacionales de resistencia antimicrobiana y otros usuarios del GLASS acceso a información en consumo de antimicrobianos y en resistencia antimicrobiana.

La primera fase de implementación del programa mundial OMS en vigilancia de consumo de antimicrobianos reveló los desafíos e impedimentos para establecer la vigilancia nacional del consumo de antimicrobianos en países de limitados recursos. Sin embargo, la entrega de datos en 16 países de bajos y medianos ingresos con sistemas de vigilancia recién implementados ha demostrado la factibilidad de este enfoque. El establecimiento de un sistema mundial de vigilancia sólo puede ser realizado en un contexto basado en el compromiso y contribución de cada país y una cooperación bien coordinada entre los países, las oficinas regionales de la OMS y la sede central OMS. Un compromiso continuo es esencial para expandir y consolidar la vigilancia del consumo de antimicrobianos.

## Mensajes claves

- Información en consumo de antimicrobianos ofrece una base importante a los países para entender mejor los patrones y la cantidad de antibióticos usados en el nivel nacional, lo cual puede informar las políticas, regulaciones e intervenciones para optimizar el uso de antibióticos.
- Este informe muestra la gran variación en cantidad y tipo de antibióticos consumidos entre los países incluidos. Mientras la variación observada puede ser debida a la selección y cobertura de las fuentes de datos, esto también refleja una diferencia actual en el uso de antibióticos.
- El uso de antibióticos parece ser muy alto en algunas partes del mundo, sugiriendo su sobreuso, mientras el uso es bajo en otros, lo cual puede indicar acceso limitado a estas medicinas que pueden salvar vidas.
- Los hallazgos de este informe confirman la necesidad de tomar acciones para asegurar que los antibióticos sean usados apropiadamente, tales como políticas de reforzar su uso solo por prescripción, e implementación de programas de administración de antimicrobianos.
- Los gobiernos y la comunidad internacional también deberían asegurar el acceso equitativo a los antibióticos, por ejemplo, mediante el fortalecimiento de marcos regulatorios, adquisición y cadenas de suministro.
- El proceso de implementación nacional de vigilancia de consumo de antimicrobianos ha impulsado a los países a revisar las regulaciones nacionales, adquisiciones y cadenas de suministro de medicinas, como un punto de inicio para fortalecer los sistemas farmacéuticos en general.
- La ausencia de datos desde grandes partes del mundo enfatiza la necesidad para continuar el sustento continuo de recursos humanos, técnicos y financieros, para ampliar aún más la implementación de vigilancia nacional de consumo de antimicrobianos, especialmente en países de bajos y medianos ingresos.
- El informar y compartir datos del consumo de antimicrobianos a nivel tanto nacional como internacional es un elemento esencial de vigilancia y ofrece información importante en la lucha mundial contra la resistencia antimicrobiana.

<sup>1</sup> En concordancia con la Resolución 1244 del Consejo de Seguridad de Naciones Unidas (1999).

**Consumo:** se refiere a estimados de información agregada, principalmente derivada de bases de datos de importaciones, ventas o reembolsos.

**Uso de antibióticos:** información de antibióticos tomados por los pacientes individuales, cuya recolección de datos frecuentemente es más laboriosa.

### 3.4 Antimicrobianos monitoreados

**TABLA 3.1**  
**CLASES DE ANTIMICROBIANOS PRINCIPALES Y OPCIONALES EN EL PROGRAMA MUNDIAL DE VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS OMS**

Clase de antimicrobiano	ATC	Monitoreo
Antibacterianos para uso sistémico Antibióticos para tracto intestinal Derivados del Nitroimidazol	J01 A07AA P01AB	Principal
Antimicóticos para uso sistémico Antifúngicos para uso sistémico* Antivirales para uso sistémico Antimycobacterianos terapia TBC Antimaláricos	J02 D01BA J05 J04A P01B	Opcional

\* *Dermatológicos*

### 3.10 Categorización AWaRe

En la revisión 2017 de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales OMS, los antibióticos pertenecientes a la lista fueron agrupados en tres categorías AWaRe: Acceso, Vigilancia y Reserva. La categoría Acceso incluye a los antibióticos de primera y segunda elección para el tratamiento empírico de síndromes infecciosos comunes y ellos deberían estar ampliamente disponibles en los establecimientos o servicios de salud. Los antibióticos en la categoría Vigilancia tienen un alto potencial para desarrollar resistencia y su uso como tratamiento de primera y segunda elección debería ser limitado. Finalmente la categoría Reserva incluye antibióticos de “último recurso” cuyo uso debería ser reservado para establecimientos o servicios especializados y casos específicos donde tratamientos alternativos han fracasado.

### 3.11 Contextos Socioeconómico y de Salud

**TABLA 3.3**  
**CARACTERÍSTICAS E INDICADORES RELACIONADOS AL CONTEXTO AMPLIO DEL CONSUMO DE**  
**ANTIMICROBIANOS**

#### Características demográficas y socioeconómicas

Indicador: Ingreso nacional bruto per cápita US\$

Ingreso bajo < 1,025

Ingreso mediano 1,026-12,475

Ingreso alto > 12,476

#### Estado regional de salud

Indicador: Enfermedades infecciosas entre las 10 primeras causas de muerte

#### Sistema de salud: Gasto en salud

Indicadores:

Gasto público en salud promedio per cápita

Gasto total en salud promedio como % del producto bruto interno

Gasto público en salud como % del Gasto total en salud

Gasto de bolsillo como % del Gasto total en salud

Población total con Gasto familiar en salud > 10% del Gasto total familiar o Ingreso

Población total con Gasto familiar en salud > 25% del Gasto total familiar o ingreso

#### Progreso del país en implementación de un plan nacional de acción para la resistencia antimicrobiana – componente monitoreo del consumo de antimicrobianos

Desarrollo de un plan nacional de acción contra la resistencia antimicrobiana

Sistema nacional de monitoreo para el uso y consumo de antimicrobianos en salud humana

El PBI per cápita del Perú en el 2017 es US\$ 6,571.90 según el Banco Mundial° por lo que nuestro país pertenece a los países de ingreso mediano.

**Tabla 4.2 Consumo total de antibióticos según la clasificación ATC / DDD en 65 países y áreas**

Se muestra la parte de la Región de las Américas

**CONSUMO TOTAL DE ANTIBIÓTICOS SEGÚN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ATC / DDD\* EN SEIS PAÍSES DE AMÉRICA**

País	Año	DDD	DDD / 1000 habitantes / año	Toneladas métricas
Bolivia	2016	15'400,592	19.57	22.14
Brasil	2016	1,724'124,919	22.75	2,225.47
Canadá	2015	223'101,184	17.05	242.69
Costa Rica	2016	25'143,759	14.18	30.17
Paraguay	2016	31'825,441	19.38	36.45
Perú	2016	71' 432,278	10.26	94.63

\* *Anatómica Terapéutica Química / Dosis Diaria Definida, estándar mundial para la investigación en utilización de medicamentos*

**4.3.2 Información del consumo de antibióticos en la Región de las Américas**

La información proviene de seis países de la Región de las Américas: Canadá (América del Norte), Costa Rica (América Central), Bolivia, Brasil, Paraguay y Perú (América del Sur). Los datos de Bolivia, Costa Rica, Paraguay y Perú son provenientes sólo del sector público y no reportaron antibióticos del grupo Reserva.

El consumo total de antibióticos en DDD por mil habitantes por día varió desde 10.3 en Perú hasta 22.8 en Brasil. En los seis países la amoxicilina fue el antibiótico más frecuente, seguido de azitromicina. En antibióticos por vía parenteral, la ceftriaxona fue el más frecuente.

El relativamente bajo consumo estimado puede ser debido a que la información no cubre a todos los sectores del sistema de salud. La cobertura de la población por el sector público es cerca de 60%.

Las penicilinas (J01C) explican 40% del consumo total, seguido por los macrólidos / lincosamidas / estreptograminas (J01F) con 14% y luego las quinolonas (J01M) con 13%. Con respecto a la vía de administración, 92% de los antibióticos fueron administrados por vía oral.

El consumo de antibióticos distribuido según las categorías de AWaRe fue en el grupo Acceso 70.1%, grupo Vigilancia 28.7% y grupo Otros 1.1%; no se reportó del grupo Reserva (datos 2016).

## ANEXO 5. RESULTADOS DE LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

**TABLA A5.1 CONSUMO ANTIBIÓTICO (DDD POR MIL HABITANTES POR DÍA DE ANTIBIÓTICOS TOTALES) Y PROPORCIÓN (%) DEL CONSUMO TOTAL POR SUBGRUPO FARMACOLÓGICO (CÓDIGO ATC) EN SEIS PAÍSES DE AMÉRICA (2015)**

País	DDD por mil habitantes por día (% del total)											
	P01A	J01X	J01M	J01G	J01F	J01E	J01D	J01C	J01B	J01A	A07A	Total
Bolivia	0.00 (0.0)	0.39 (2.0)	1.73 (8.9)	0.10 (0.5)	2.44 (12.5)	2.22 (11.3)	0.27 (1.4)	12.36 (63.2)	0.00 (0.0)	0.07 (0.3)	0.00 (0.0)	<b>19.57</b> <b>(100.0)</b>
Brasil	0.00 (0.0)	0.11 (0.5)	2.83 (12.4)	0.06 (0.2)	3.69 (16.2)	1.22 (5.3)	1.92 (8.4)	12.15 (53.4)	0.01 (0.0)	0.78 (3.4)	0.00 (0.0)	<b>22.75</b> <b>(100.0)</b>
Canadá	0.30 (1.8)	0.90 (5.3)	1.99 (11.7)	0.05 (0.3)	3.29 (19.3)	0.65 (3.8)	2.26 (13.2)	4.88 (28.6)	0.00 (0.0)	2.73 (16.0)	0.01 (0.1)	<b>17.05</b> <b>(100.0)</b>
Costa Rica	0.00 (0.0)	2.22 (15.7)	0.35 (2.4)	0.12 (0.9)	1.75 (12.3)	1.65 (11.6)	2.55 (18.0)	3.80 (26.8)	0.00 (0.0)	1.74 (12.2)	0.00 (0.0)	<b>14.18</b> <b>(100.0)</b>
Paraguay	0.00 (0.0)	0.08 (0.4)	1.92 (9.9)	0.09 (0.5)	7.31 (37.7)	0.35 (1.8)	3.77 (19.5)	5.81 (30.0)	0.00 (0.0)	0.04 (0.2)	0.00 (0.0)	<b>19.38</b> <b>(100.0)</b>
Perú	0.46 (4.5)	0.25 (2.4)	1.38 (13.4)	0.20 (1.9)	1.48 (14.4)	0.88 (8.6)	0.76 (7.4)	4.06 (39.5)	0.05 (0.5)	0.75 (7.3)	0.00 (0.0)	<b>10.26</b> <b>(100.0)</b>

P01A: Agentes contra amebiasis y otras enfermedades protozoarias

J01X: Otros antibacterianos

J01M: Antibacterianos quinolonas

J01G: Antibacterianos aminoglucósidos

J01F: Macrólidos, lincosamidas, estreptograminas

J01E: Sulfonamidas y trimetoprim

J01D: Otros antibacterianos beta-lactámicos

J01C: Antibacterianos penicilinas beta-lactámicos

J01B: Amfenicoles

J01A: Tetraciclinas

A07A: Antiinfecciosos intestinales

Según estos resultados, en Perú el grupo de antimicrobianos más consumidos son en orden de más a menos: primero las penicilinas beta-lactámicos (39.5%), segundo los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (14.4%), tercero las quinolonas (13.4%), cuarto las sulfonamidas y trimetoprim (8.6%), quinto otros antibióticos beta-lactámicos (7.4%), sexto las tetraciclinas (7.3%), séptimo los agentes contra amebiasis y otras enfermedades protozoarias (4.5%), octavo otros antibacterianos (2.4%), noveno los aminoglucósidos (1.9%) y décimo los amfenicoles (0.5%).

**TABLA A5.2 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (DDD POR MIL HABITANTES POR DÍA) Y PROPORCIÓN (%) DEL CONSUMO TOTAL POR CATEGORIZACIÓN AWARE EN SEIS PAÍSES DE AMÉRICA**

País	DDD por mil habitantes por día (% del total)				
	Acceso	Vigilancia	Reserva	Otros	Total
Bolivia	15.12 (77.3%)	4.41 (22.5%)	0.00 (0%)	0.03 (0.2%)	<b>19.57</b> <b>(100.0%)</b>
Brasil	14.72 (64.7%)	6.72 (29.5%)	0.08 (0.4%)	1.23 (5.4%)	<b>22.75</b> <b>(100.0%)</b>
Canadá	10.02 (58.7%)	5.21 (30.5%)	0.02 (0.1%)	1.80 (10.6%)	<b>17.05</b> <b>(100.0%)</b>
Costa Rica	11.82 (83.3%)	2.25 (15.9%)	0.00 (0%)	0.11 (0.8%)	<b>14.18</b> <b>(100.0%)</b>
Paraguay	8.69 (44.8%)	10.29 (53.1%)	0.00 (0%)	0.39 (2.0%)	<b>19.38</b> <b>(100.0%)</b>
Perú	7.19 (70.1%)	2.95 (28.7%)	0.00 (0%)	0.12 (1.15)	<b>10.26</b> <b>(100.0%)</b>

° <https://datos.Bancomundial.Org/indicador/ny.Gdp.Pcap.Cd>

## COMENTARIO

*La resistencia antimicrobiana es una creciente amenaza a la esencia misma de la medicina actual y a la salud pública mundial, debido a que estamos avanzando hacia una era post-antibiótica (o regresionando hacia la era pre-antibiótica) en que las infecciones comunes podrían volver a ser mortales, un escenario reconocido como emergencia sanitaria por la OMS desde el 2000 por lo que ha planteado una estrategia de afrontamiento convocando la participación y priorización de los países miembros. Como parte de este proceso la OMS en el 2014 publicó el “Informe Mundial en Vigilancia sobre la Resistencia Antimicrobiana”<sup>a</sup> con una lista de patógenos prioritarios resistentes a antibióticos (PPL) y en el 2017 el documento “Agentes Antibacterianos en Desarrollo Clínico” incluyendo TBC, con priorización de patógenos para orientar la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos (cuyos resúmenes también traducimos y publicamos en dos números anteriores <sup>b,c</sup>) y en el*

*2015 el “Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos”.<sup>d</sup> Asimismo, desde el 2015 la OMS ha sustentado la implementación de sistemas nacionales de monitoreo y vigilancia del uso de los antimicrobianos, cuyo avance se muestra en este reciente informe publicado en inglés, del cual hemos traducido el Resumen Ejecutivo así como la información correspondiente a los resultados de seis países de América, entre ellos el Perú, para conocimiento de ustedes.*

*La prescripción y uso de antibióticos es un área crítica de la prescripción y uso racional de medicamentos, eje directriz de Servicio de Medicinas Pro-Vida. Un aporte institucional a nuestro país fue en 2007 en que se elaboró el documento “Estrategias y metodologías de intervención para mejorar el uso de los antimicrobianos en el ámbito hospitalario”<sup>e</sup> publicado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.*

<sup>a</sup> [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1)

<sup>b</sup> *Revista Salud y Medicamentos, N° 64, Setiembre 2014, 43– 47.*

<sup>c</sup> *Revista Salud y Medicamentos, N° 69, Febrero 2018, 46–51.*

<sup>d</sup> <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf;jsessionid=91B1D80D4BCAD0B87CCC8A5667AADD-9F?sequence=1>

<sup>e</sup> [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/documento\\_tecnico ESTRATEGIAS\\_Y\\_METODOLOGIAS\\_DE\\_INTERVENCION\\_ATM.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/documento_tecnico ESTRATEGIAS_Y_METODOLOGIAS_DE_INTERVENCION_ATM.pdf)

# COCHRANE EXPULSA A SU COFUNDADOR PETER GOTZSCHE POR CUESTIONAR SU INDEPENDENCIA Y CREDIBILIDAD

MARIA IRUN GONZALEZ  
ACTA SANITARIA. 17 SETIEMBRE 2018



La organización sin ánimo de lucro Cochrane, una de las más prestigiosas del mundo en cuanto a revisiones independientes de los avances médicos, ha expulsado de su Junta Directiva a uno de sus cofundadores en 1993, Peter Goztsche, por mostrarse crítico con la deriva de la entidad y acusar a la misma de conflictos de intereses, trato de favor a la industria farmacéutica y manipulación de datos.

El propio Peter Goztsche destapó el conflicto con Cochrane en una carta en la que aseguraba que esta decisión de seis de los 13 miembros de la Junta Directiva llegó “sin una justificación clara y razonada”, más allá de acusarle de causar “des crédito”. “Esta acción sin precedentes, tomada por una minoría de la Junta de Gobierno, es desproporcionada y perjudicial para Cochrane, así como para los intereses de la Salud Pública”, asegura el biólogo, médico y director del Centro Nórdico de Colaboración Cochrane en Copenhague desde su creación.

La expulsión de este miembro de la Dirección de la organización, que los codirectores de Cochrane,

Marguerite Koster y Martin Burton no llegaron a explicar en un comunicado oficial algo superficial en el que no nombran a Goztsche, trajo, además, consigo la dimisión de otros cuatro dirigentes, Gerald Gartlehner, David Hammerstein, Joerg Meerpohl y Nancy Santesso.

Estos sí que expusieron sus razones en un documento titulado 'Por qué dimitimos', afirmando que "el uso de la autoridad de la Junta Directiva para expulsar a Peter de Cochrane es desproporcionado". "El público general, consumidores, estudiantes e investigadores involucrados en Cochrane valoran la pluralidad de opiniones y perspectivas", aseguran los cuatro investigadores, que temen que estas acciones "puedan causar un gran daño a la reputación" de la organización.

La periodista científica australiana Maryanne Demasi, en un artículo en la revista British Medical Journal con el título 'Cochrane: ¿un barco que se hunde?', detalla cómo el Director Ejecutivo (CEO) de Cochrane, Mark Wilson, acusó, en la celebración del 25 aniversario de la organización, a Goztsche de utilizar la marca Cochrane para expresar opiniones personales.

Según Maryanne Demasi, el propio Mark Wilson alegó que esto suponía una infracción de la 'Política del portavoz' de Cochrane, algo que el expulsado negó. Tras ello, los directivos de la organización acusaron a Goztsche de dañar su reputación y, finalmente, se acordó su expulsión con seis votos a favor, cinco en contra y una abstención.

## La revisión de la vacuna del VPH, el punto crítico

Que Peter Goztsche deje de formar parte de Cochrane parece ser la solución que la entidad encontró para disolver las dudas en torno a su credibilidad, que según el médico y colaborador de Acta Sanitaria, Juan Gérvas, ya llevaba un tiempo puesta en duda, pero que se tambaleó, más si cabe, con la publicación de una revisión sobre la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) excesivamente favorable.

Tras esta revisión, Lars Jørgensen, Peter Gøtzsche y Tom Jefferson - un referente en el mundo de las vacunas y miembro del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford - redactaron un artículo, también en la revista British Medical Journal, con un título clarificador: "La revisión de Cochrane de la vacuna contra el VPH fue incompleta e ignoró evidencia importante de sesgo".

Entre otras cuestiones, los tres autores afirman que Cochrane omitió casi la mitad de los ensayos elegibles, que ningún ensayo incluido en la revisión utilizó un comparador de placebo, que se evaluaron de forma incompleta los eventos adversos graves y sistémicos y que todos los ensayos incluidos fueron financiados por los fabricantes de vacunas contra el VPH, a pesar de que Cochrane aseguró que uno de ellos no lo fue. Y esta crítica a las prácticas de Cochrane "es la gota final", según expone Juan Gérvas.

## Necesidad de crítica en la Ciencia

Peter Goztsche es conocido por su oposición a esta vacuna, así como a determinados tratamientos psiquiátricos que considera excesivos, y a las mamografías como norma general. Pero esta postura crítica con según qué métodos es lo que había hecho de Cochrane, hasta ahora, una referencia en el mundo médico. "La discrepancia es esencial en Ciencia", explica Gérvas, que recuerda que "la Ciencia no suele avanzar con el consenso". Según su postura, aunque Goztsche estuviera completamente equivocado en su planteamiento, "sus razonamientos tienen lógica" y al censurarlo se estaría "matando la disidencia científica".

"Esta creciente cultura autoritaria y jerárquica, así como un modelo de negocio cada vez más comercial impuestos por parte del liderazgo de Cochrane en los últimos años, amenazan a los objetivos científicos, morales y sociales de la organización", expresa Goztsche en su carta de despedida.

## Financiación con subvenciones

Esta línea comercial viene dada por desviarse del camino que marcan otros organismos, como la revista francesa Prescrire, que se financia exclusivamente con las suscripciones de sus lectores. De un tiempo a esta parte, Cochrane comenzó a recibir subvenciones de entidades como la Fundación Bill Gates y la Unión Europea, lo que puede introducir cierto sesgo.

"Muchos centros Cochrane han sufrido las presiones negativas y la falta de diálogo que impone el CEO desde la oficina central. Al intentar alertar a los

responsables de Cochrane de estas preocupantes tendencias, que afectan negativamente la operabilidad y percepción de nuestro trabajo científico, el Nordic Cochrane Centre ha recibido amenazas y ha sufrido limitaciones presupuestarias”, prosigue el cofundador de la organización.

Según Goztsche, “a pesar de que el objetivo de estas interacciones debería ser mejorar la calidad de nuestro trabajo, el enfoque de mano dura ha creado situaciones conflictivas cuando se plantean nuevas iniciativas científicas, más colaboración abierta y libertad académica”. “Hay una obvia resistencia a decir cualquier cosa que pueda molestar los intereses de la industria farmacéutica”, agrega.

“Como la mayoría de la gente sabe, gran parte de mi trabajo no es muy favorable a los intereses financieros de la industria farmacéutica. Debido a esto, Cochrane se ha enfrentado a presiones, críticas y quejas. Mi expulsión es el resultado de estas campañas”, concluye el ya exmiembro de Cochrane, una organización que, sin valorar si la decisión de la expulsión de Goztsche es apropiada o no, tendrá que lidiar a partir de ahora con la duda sobre su credibilidad.

A continuación en Acta Sanitaria hay 9 comentarios, de los cuales escogemos el del Dr. Juan Gérvas Camacho, médico, profesor e investigador español en atención primaria y en salud pública.

**Juan Gérvas**  
23-09-2018 16:54

La decepción que ha producido la Crisis de la Cochrane en el profesional “de a pie”, ese que quiere hacerlo bien pero que no sabe cómo, la ha sintetizado Mónica Lalanda en sus viñetas en español e inglés ¿Y ahora, de quién nos fiamos?

<https://www.actasanitaria.com/de-quien-nos-fiamos/>

-¿Who can i trust?

<https://www.actasanitaria.com/who-can-i-trust-now/>

Hay un excelente comentario de Abel Novoa en NoGracias que también vale la pena leer, en inglés y en español

<http://www.nogracias.eu/2018/09/22/is-gotzschegood-or-bad-for-science-bastians-greenhalghs-and-moynihans-vs-healys-smiths-and-godlees-the-radicality-demanded-by-the-gigo-effect-by-abel-novoa/>

<http://www.nogracias.eu/2018/09/22/gotzschebueno-malo-la-ciencia-bastians-greenhalghs-moynihans-vs-healys-smiths-godlees-la-radicalidad-exige-efecto-gigo-abel-novoa/>

En mi opinión, necesitamos la Cochrane o similar, pero con tres cambios.

Hay un problema grave de fondo y es que hoy la Cochrane se ha convertido en un “negocio” de muchos modos, no sólo por los patrocinios sino sobre todo porque es una posición para progreso académico, para cursos, viajes, publicaciones, etc. y eso afecta desde la cúpula al miembro más básico

## Propuestas:

Primero hay que ir a un modelo de financiación tipo la revista francesa Prescrire, y tipo los Seminarios de Innovación en Atención Primaria (si hay gastos se mantienen con suscriptores individuales como médicos clínicos y otro tipo de usuario final, no se acepta patrocinio ni industrial ni institucional, reuniones y cursos con un coste máximo de 30 euros/día y ponentes-asistentes se pagan todos sus gastos, cada uno los suyos, uso de aulas públicas, sin fastos ni flores/azafatas y demás, etc.)

Segundo, hay que implantar GRADE, y con enorme transparencia para que vaya junto con el resultado publicado un listado final de dudas y de decisiones tomadas en cada una de ellas.

Tercero, hay que cambiar la política de declaración de intereses para ir a otra de ausencia de los mismos.

En fin.

Son criterios y comentarios compartidos con Mercedes (Pérez-Fernández)

Un saludo Juan Gérvas @JuanGervas

# LA DESTRUCCIÓN DE PETER GØTZSCHE: UNA AMENAZA PARA LA SALUD PÚBLICA MUNDIAL

DAVID HEALY - 08 NOVIEMBRE 2018

<http://www.nogracias.eu/2018/11/08/la-destruccion-peter-gotzsche-una-amenaza-la-salud-publica-mundial-david-healy/>

Peter Gøtzsche ha sido expulsado también del hospital donde trabajaba, el Rigshospitalet de Copenhague, Dinamarca, sede del Centro Nórdico Cochrane.

No han servido las casi 4000 firmas de profesionales sanitarios y ciudadanos de todo el mundo y cerca de 1000 comentarios parecidos a estos:

*“El Dr. Gøtzsche tiene todo mi apoyo. Necesitamos un cambio drástico en el sistema en todo el mundo con respecto a la ética de la industria farmacéutica y los responsables que permiten su continua influencia”*  
**Paul Edmonds**

*“Apoyo plenamente la investigación independiente. Esto es muy necesario hoy en día donde la discusión y las decisiones basadas en las mejores pruebas están amenazadas. Peter G. siempre ha sido un modelo a seguir cuando se trata de la difusión imparcial de la investigación.”* **Jan Petersen**

*“¡Se necesita desesperadamente más transparencia en las estrategias en salud mental para detener tanto sufrimiento y muerte!”* **Ingrid Glass**

*“Reincorporad a Peter Gøtzsche. Él salva vidas; ciertamente salvó la mía y me hizo entender cómo la medicina puede llegar a ser un veneno.”* **Christa Larsen**

*“El profesor Peter C. Gotzsche es meticuloso y molesto por su capacidad para la identificación de la manipulación de los ensayos clínicos patrocinados por la industria y redactados por escritores fantasma. Su coraje, intelecto y dedicación son un ejemplo para nuestra profesión. Su labor continuada y entrega dentro de Cochrane ha sido esencial para mejorar la seguridad pública y para proteger a todos los pacientes de reacciones adversas a los medicamentos -graves y potencialmente mortales- tan a menudo negadas y ocultadas y que tanto sufrimiento causan a los ciudadanos.”* **Dr Tim Moss**

Entre las firmas de apoyo hay muchas personalidades muy relevantes:

**Iain Chalmers** (fundador de Cochrane), **Fiona Godlee** (editora jefe del The BMJ), **Ray Moynihan** (Bond University, Australia), **Tom Jefferson** (University of Oxford Member, Cochrane Collaboration desde 1994), **Margrete Auken** (europarlamentaria), **Lisa M. Schwartz** y **Steven Woloshin** (Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice), **Antonio Sitges-Serra** (Catedrático de cirugía, UAB), **Robert M. Kaplan** (Stanford University), **Rafael Bravo** (médico de familia), **Carl Heneghan** (universidad de Oxford, Centro MBE), **Luis Carlos Silva** (Escuela de Salud Pública de La Habana, Cuba), **Lars Jørgensen** (Centro Nórdico Cochrane), **Joan-Ramon Laporte** (catedrático emérito de farmacología, Universidad Autónoma de Barcelona), **Vinay Prasad** (Oregon Health and Science University), **Carne Valls Llobet** (CAPS, Spain), **Sergio Sismondo** (Queen's University, Kingston, Canada), **Carlos Ponte** (médico internista),

**Ana Rosengurtt** (activista contra la mamografía obligatoria en Uruguay), **Peter Doshi** (University of Maryland, USA), **Ildefonso Hernández-Aguado** (catedrático de salud pública, Universidad Miguel Hernández) **Courtney Davis** (King's College London), **Ana Porroche-Escudero** (Lancaster University, England), **Javier Padilla** (médico de familia), **Salvador Casado** (médico de familia), **Maite Cruz Piqueras** (Socióloga, Escuela Andaluza Salud Pública), **Jerome P. Kassirer** (Tufts University School of Medicine, Editor-in-Chief Emeritus, New England Journal of Medicine), **Vanessa López** (Fundación Salud por Derecho), **Enrique Gavilán Moral** (médico de familia, Polimedicados), **Sidney M. Wolfe** (Founder Public Citizen's Health Research Group,), **Claudina Michal-Teitelbaum** (Preventive medicine. Lyon), **Alejandro Jadad** (Dalla Lana School of Public Health University of Toronto)

David Healy ha escrito lo que podía ser el epitafio final de este lamentable y triste episodio: la destrucción de Peter Gøtzsche pone el peligro la salud pública mundial.

# MEDICINA DEGRADADA POR LA EVIDENCIA

INDIAN JOURNAL OF MEDICAL ETHICS DAVID HEALY

El primer artículo de Iain Chalmers anunciando la creación de la Cochrane Collaboration fue publicado en 1992 (1), siendo su misión revisar sistemáticamente las pruebas médicas con el fin de producir las pruebas científicas de más calidad posible (2). Cuando escribí “The Antidepressant Era” en 1995, pensaba que las revisiones sistemáticas eran la metodología más lógica y que era necesario su desarrollo (3). Aunque los fundadores vinieron de Canadá (Sackett y Enkin), Estados Unidos (Dickersin), Dinamarca (Gøtzsche) y otros lugares, a partir de mediados de los años noventa, el Reino Unido se convirtió en la sede de la

Colaboración. Desde el principio, hubo tensión entre un grupo rebelde y otro más convencional dentro de la Cochrane (2). La idea de plasmar la Medicina Basada en la Evidencia en forma de directrices también tomó cuerpo en ese momento. En Gran Bretaña, en 1997, un gobierno laborista creó el NICE, que comenzó a publicar Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en las revisiones Cochrane...

En 2004, un mundo que nadie anticipaba, salió a la luz. Una revisión de la FDA de los ensayos con un antidepresivo pediátrico dejó claro que todos los estudios habían obtenido resultados negativos, que todas las publicaciones estaban escritas por empleados de las empresas farmacéuticas, que en todos los casos los datos eran inaccesibles y que los estudios publicados tenían resultados que estaban en desacuerdo con los revelados por los reguladores. Los datos sobre beneficios y daños habían sido gravemente distorsionados en las publicaciones y, después, en los principales medios de comunicación generalistas (5).

Esto llegó a un punto crítico en el año 2004, cuando el Estado de Nueva York presentó una acción por fraude contra GlaxoSmithKline (GSK), principalmente sobre la base del artículo, realizado por un escritor fantasma, que divulgaba el estudio 329 que defendía que la paroxetina funcionaba y era segura en niños que estaban deprimidos (a pesar de que los autores supieron durante la realización del ensayo que no funcionaba, optaron por manipularlo) (6).

Este escándalo llevó a revisores del NICE a publicar un editorial titulado “Investigación deprimente” que planteaba la pregunta de si en las circunstancias reveladas por estos juicios era posible realizar revisiones sistemáticas o redactar directrices (7). Las cuestiones de la falta de acceso a los datos y la escritura fantasma de las publicaciones ya eran “conocidas” en la Cochrane. Esta situación no se limitaba a los ensayos con antidepresivos pediátricos sino que era una práctica establecida en la industria (8). Sin embargo, Cochrane, NICE y otros organismos que elaboraban GPC ignoraron estos hechos.

Peter Gøtzsche y, más tarde, Tom Jefferson, han sido las excepciones a esta regla. A partir de 2009, Gøtzsche comenzó a presionar al Defensor del Pueblo Europeo para que hubiera acceso a los datos de los ensayos clínicos e intentó poner el problema del acceso a los datos crudos de los ensayos en el mapa. Jefferson, con otros, persiguió los estudios perdidos del Tamiflu y, a medida que salieron a la luz, él y sus colegas fueron revelando la verdadera imagen sobre su eficacia (9). Este proceso ha llevado tanto a Gøtzsche como a Jefferson a pedir que las revisiones Cochrane fueran realizadas a partir de los datos de los Clinical Study Reports (CSRs) además de las publicaciones, y, últimamente, como la cuestión de los daños se había vuelto más importante, a cuestionar si las revisiones son posibles sin acceso a los datos. Sus esfuerzos han recibido el apoyo de algunos pocos de sus colegas.

Ante el bloqueo de los reguladores, el aparato de las Guías de Práctica Clínica, las revistas más convencionales y el escaso apoyo, los defensores del status quo se decidieron a atacar personalmente tanto a Gøtzsche como a Jefferson basándose en supuestas críticas a distintas cualidades personales. Ambos científicos han llamado las cosas por su nombre mientras la inmensa mayoría callaba. En el caso de Gøtzsche, estas cualidades personales, compartidas por otros rebeldes existentes desde el principio en la Cochrane, han sido la base para su expulsión en Septiembre de 2018.

En 2012, la Colaboración Cochrane eliminó la palabra Colaboración de su denominación y se convirtió en una entidad más interesada en gestionar su marca: Cochrane™. Como director de un centro Cochrane y miembro del consejo Cochrane, Gøtzsche se enfrentó a la nueva dirección. Su manera franca de ser alineó en su contra a parte de la dirección de la organización.

Además de estos problemas, a partir de 2012, Gøtzsche ha ido desarrollando una creciente literatura sobre los peligros de los antidepresivos (10) y, varias semanas antes de la reunión de la junta que llevó a su expulsión, Gøtzsche y Jefferson habían criticado públicamente una revisión Cochrane sobre las vacunas contra el VPH que les parecía no confiable y una traición a la misión principal de Cochrane (11). Esto provocó una gran crisis. Los miembros de la junta directiva de Cochrane se dividieron ante la inminente expulsión

de Gøtzsche. Casi la mitad de la junta renunció. Un gran número de centros Cochrane en todo el mundo escribieron expresando su apoyo a Gøtzsche.

Los centros Cochrane no están financiados por Cochrane™. Generan sus propios fondos procedentes de los gobiernos nacionales, provinciales u otras fuentes. De este modo, los directores de estos centros tienen una cierta independencia. Para los directores, sin embargo, los cálculos en cuanto a qué hacer no son tan simples. Los directores de los centros tienen “bocas que alimentar”. Si bien el apoyo a Gøtzsche podría no acarrear necesariamente problemas, algunos directores parecen temer que si son expulsados de la franquicia Cochrane otro grupo podría establecerse en su zona y atraer la financiación como colaborador oficial de la organización central.

Cochrane y sus directores se enfrentan a una crisis. Cada decisión tiene consecuencias.

En 2016, Jeremy Hunt, el entonces Ministro de Salud de Gran Bretaña, declaró que la salud mental de los niños era el mayor fracaso del NHS (12). A partir de 2016, el personal directivo de NICE asumió una política de facto para no incorporar a la plataforma directrices basadas en artículos escritos por empleados de las farmacéuticas o con datos no confiables.

En 2018, los niños y su aparente deterioro mental estaban continuamente en los medios de comunicación de América del Norte y Europa. La BBC emitió un programa denuncia en horario de máxima audiencia (13); también un programa de radio (14), ambos sobre la salud mental de los niños y el uso de antidepresivos.

Se informó en ambos programas sobre el contenido de un artículo entonces en prensa (15), en el que se señalaba que cada uno de los 30 ensayos clínicos aleatorizados con antidepresivos utilizados en la depresión infantil, en la que participaron más de 10.000 niños, habían sido negativos en sus resultados primarios y todos parecían mostrar un exceso de eventos suicidas cuando se comparaban con placebo.

Ambos programas resaltaron, con datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) que, a pesar de los resultados negativos de estos estudios, los antidepresivos en este momento son los medicamentos más frecuentemente utilizados en niñas adolescentes, a excepción de los anticonceptivos orales (16).

En ambos programas se explicó que el Prozac (fluoxetina) había sido autorizado para su uso en la depresión pediátrica por los reguladores norteamericanos y europeos en 2001, basándose en dos estudios con resultados negativos. La aprobación tuvo lugar antes de que las preocupaciones acerca de la atención pediátrica fueran tan generalizadas.

Desde 2004, tanto reguladores como organismos que elaboran GPC han seguido defendiendo que los ensayos pediátricos con fluoxetina fueron positivos cuando, en realidad, en sus medidas de resultado primarios son negativos y, al igual que con otros antidepresivos, hubo más actos suicidas en niños

que tomaron fluoxetina en comparación con el grupo placebo (en un ensayo 34 actos suicidas en el grupo de la fluoxetina; tres en el placebo), pero estos datos estaban efectivamente ocultos (17). Ambos programas se opusieron a la difusión de esta información. Uno (13) de los dos dejaron claro que habían preguntado a NICE en relación con los datos del Prozac y que NICE se había negado a comentarlo.

Como se ha señalado anteriormente, no hay nada inusual en el campo de la depresión en pediatría. Las pruebas en este ámbito se presentan de la misma tergiversada manera que en cualquier otro dominio médico.

A partir de 2018, la BMJ y otras revistas han publicado varios artículos sobre la disminución o el estancamiento de la esperanza de vida en varios países desarrollados (18, 19). No existe una opinión generalizada para explicarlo. Un posible factor que contribuye a ello radica en el hecho de que más del 50% de las personas mayores de 45 años en los EE.UU. ahora están tomando tres o más medicamentos, y más del 45% de los mayores de 65 años toman cinco o más medicamentos (20).

Estos datos, unidos a las evidencias de que la reducción del número de medicamentos a menos de cinco distintos cada día tiene el potencial de reducir las tasas de hospitalización, mejorar la supervivencia y la calidad de vida (21), sugieren que la poli-prescripción podría tener alguna relación.

Las cifras actuales de consumo de medicamentos están ciertamente impulsadas por la combinación de la exageración de los beneficios y la ocultación de los daños de los fármacos que son publicados en artículos escritos por autores fantasma profesionales pagados por la industria, junto con la falta de acceso a los datos reales de los estudios realizados. Si esta circunstancia tiene un efecto comparable en la salud de la población general, como parece estar sucediendo con la salud mental de los niños, entonces la crisis actual en Cochrane representa un momento decisivo en la historia médica moderna.

Mientras que se puede entender que cada director de un centro Cochrane tenga responsabilidades con las bocas que tienen que alimentar, ¿cómo puede la Cochrane justificar haber tolerado 15 años de revisiones basadas en artículos escritos por autores fantasma y sin acceso a los datos reales de los ensayos clínicos? Seguramente, esta ha sido la traición más profunda cometida contra la misión principal de Cochrane desde su creación.

## BIBLIOGRAFIA

## References

1. Chalmers I, Dickerson K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane's Agenda. *BMJ*. 1992 Oct 3;305(6857):786-8.
2. Cassels A. *The Cochrane Collaboration. Medicine's Best-kept Secret*. Agio Publishing House, Vancouver, 2015.
3. Healy D. *The Antidepressant Era*. Cambridge, Ma; Harvard University Press, 1997.
4. Department of Health, UK. The NHS Plan. 2000 Jul 1 [cited 2018 Oct 30]. Available from; <https://navigator.health.org.uk/content/nhs-plan-plan-investment-plan-reform-2000>
5. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B. et al. Efficacy of Paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001 Jul;40: 7. Available from: <https://study329.org/wp-content/uploads/2015/02/Keller-et-al-329.pdf>
6. Sibbald B. Legal action against GSK over SSRI data. *CMAJ*. 2004 Jul 6 [cited 2018 Oct 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC437671/>
7. Lancet Editorial. Depressing research. *Lancet*. 2004 Apr 24 [cited 2018 Oct 27]; 363(9418):1335. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)16080-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)16080-7/fulltext)
8. Healy D. *Pharmageddon*. Berkeley, California: California University Press; 2012.
9. Godlee F. We want raw data now. *BMJ*. 2009 Dec 10;339:b5405.
10. Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016 Jan 27;352:i65.
11. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evid Based Med*. 2018 Oct;23(5):165-8. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111012. Epub 2018 Jul 27.
12. Campbell D. Jeremy Hunt says children's mental health services are the NHS' biggest failing. *theguardian.com*. 2018 Oct 20 [cited 2018 Oct 28]. Available from: <https://www.theguardian.com/society/2016/oct/20/jeremy-hunt-promises-better-mental-health-services-children-adolescents>
13. BBC One. The doctor who gave up drugs. Series 2. Available from: <https://www.bbc.co.uk/programmes/b0b4nykn>
14. BBC Radio 4. Counting the cost: Antidepressant use in children. Available from: <https://www.bbc.co.uk/sounds/play/b0bbq1gr>
15. Healy D, Le Noury J, Jureidini J. Paediatric antidepressants: Benefits and risks. *Int J Risk Saf Med*. 2019;30(1): 1-7.
16. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2017 Aug; 283:1-8.
17. Högberg G, Antonuccio DO, Healy D. Suicidal risk from TADS study was higher than it first appeared. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(2):85-91. doi: 10.3233/JRS-150645.
18. Hiam L, Harrison D, McKee M, Dorling. Why is life expectancy in England and Wales 'stalling'? *J Epidemiol Community Health* 2018 May; 72(5):404-8. doi: 10.1136/jech-2017-210401.
19. Ho JY, Hendi AS. Recent trends in life expectancy across high income countries. *BMJ*. 2018 Aug 15;362, k2562. doi: 10.1136/bmj.k2562.
20. Health, United States, 2016. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 May [cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/abus/hus16.pdf>
21. Garfinkel, D, Mangin, D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *Arch Intern Med*. 2010 Oct 11;170 (18):1648–54. doi:10.1001/archinternmed.2010.355.

# ¿Y DE QUIEN NOS FIAMOS LOS MEDICOS AHORA?



<https://www.actasanitaria.com/de-quien-nos-fiamos/> Mónica Lalanda

acta sanitaria 

@mlalanda



SERVICIO  
DE MEDICINAS  
PRO - VIDA

[revistasaludymedicamentos@smprovida.com](mailto:revistasaludymedicamentos@smprovida.com)