

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción

WHW Inman

Durante los últimos 30 años, a pesar de que ha habido un número importante de incidentes menores que han requerido la actuación de las autoridades, el Reino Unido sólo ha experimentado tres incidentes a gran escala relacionados con la seguridad de los medicamentos. A principios de los años sesenta la tragedia de la talidomida condujo a la creación del *Committee on Safety of Drugs* y eventualmente a la *Medicines Act* de 1968. En la última mitad de la misma década una «epidemia» de muertes súbitas entre los asmáticos se relacionó con los aerosoles presurizados que contenían isoprenalina (véase el Capítulo 7). Coincidiendo con su comercialización, hubo un incremento considerable de la mortalidad por asma, con más de un millar de fallecimientos, sobre todo personas jóvenes. Este hecho desencadenó poca publicidad y el problema se resolvió cuando hubo un amplio reconocimiento de la necesidad de ingresar y tratar enérgicamente a los pacientes que habían dejado de responder a los broncodilatadores en aerosol. La mortalidad, que había alcanzado su máximo en 1966, empezó a disminuir hasta los niveles estables de años anteriores, pero la tasa de ingresos hospitalarios continuó aumentando porque ingresaban más asmáticos. Aunque algunos atribuyeron estas muertes a la toxicidad del fármaco, nosotros pensábamos que era más probable que las hubiera ocasionado algún cambio de las prácticas médicas tras la introducción de un tratamiento nuevo y habitualmente muy eficaz. Tanto los médicos como los pacientes lo creyeron, y sólo poco a poco se fue reconociendo que durante la crisis asmática los pacientes podían llegar a un punto en el que no respondieran más a dosis crecientes de isoprenalina. Creyendo que el tratamiento era el mejor disponible, los médicos no reconocieron la necesidad de ingresar a los pacientes en un hospital, hasta que fue demasiado tarde.

234 Principios de epidemiología del medicamento

Tras la epidemia sugerimos que un subgrupo de jóvenes asmáticos vulnerables podía haber desaparecido de la población.¹ Se habían registrado unos 1.000 fallecimientos y la mortalidad por asma en pacientes de 5 a 34 años había pasado del 1% al 3,4% de todos los fallecimientos. En el grupo más afectado, los pacientes de 10 a 14 años, el asma se convirtió temporalmente en la cuarta causa más frecuente de muerte, por detrás de las infecciones respiratorias, el cáncer y los accidentes de tráfico. Parecía posible que hacia finales de la década de los ochenta esta cohorte podría ser sustituida por un nuevo grupo de jóvenes igualmente vulnerables. En este momento, si se dispusiera de un fármaco nuevo y presumiblemente muy eficaz, los pacientes comenzarían a depender de él, por lo que debería ser añadido – más que sustituir – cuidadosamente a un tratamiento previo, sobre todo si éste incluyera esteroides. En caso contrario, la historia podría repetirse.

De repente, en 1974 numerosos autores reconocieron lo que ahora llamamos el «síndrome del practolol» en un momento en el que ya hacía más de cuatro años que se había comercializado el fármaco y se había tratado a unos 100.000 pacientes. En la tabla 12-1 se reseña el número de notificaciones al *Committee on Safety of Medicines (CSM)*. Antes de que se reconociera una asociación entre el practolol y una reacción cutánea parecida a la psoriasis,² y de que Wright notificara su asociación con el síndrome oculomucocutáneo,³ sólo se habían notificado al *CSM* cuatro casos de psoriasis, uno de sequedad ocular y uno de sordera (posteriormente supimos que el fármaco también la producía). El sistema de la tarjeta amarilla había fallado, no porque fuera un mal sistema, sino porque los médicos no reconocieron la asociación con el practolol ni notificaron sus manifestaciones poco habituales.

Tabla 12-1. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a practolol recibidas por el *Committee on Safety of Medicines*: los efectos de la publicidad y de las decisiones del laboratorio fabricante

	efectos indeseables			
	psoriasis	ojo seco	sordera	peritonitis esclerosante
I/1970 a III/1974	4	1	1	0
IV/1974 a VI/1974 ^a	11	3	1	0
VII/1974 a XII/1974 ^b	165	286	11	10
I/1975 a XII/1975 ^c	279	518	38	53
I/1976 a XII/1976 ^d	306	614	45	73

^a Fecha de las primeras notificaciones de Felix e Ibe² y Wright.³

^b Fecha de la circular del laboratorio fabricante (ICI) a los médicos.

^c Se suspende su uso por médicos generales.

^d Se anuncian indemnizaciones.

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 235

Tras la publicación de estos casos anecdóticos y después de que el laboratorio fabricante hubiera enviado una carta a los prescriptores, se descubrieron más casos y hacia 1976 ya se habían notificado miles de reacciones cutáneas de diversa gravedad y varios centenares del síndrome de sequedad ocular, de los que algunos se complicaron con una úlcera corneal e incluso ceguera. También se había observado una asociación entre exposición a practolol y una enfermedad muy poco usual, conocida como peritonitis esclerosante, que había causado algunas muertes.⁴ Tras el del practolol, no se produjeron más accidentes de magnitud similar. El asunto del Opren[®] (benoxaprofeno) en 1982 fue relativamente poco importante, aunque los medios de comunicación lo exageraron mucho. El principal problema con este fármaco fue la fotosensibilidad, que ya había sido reconocida claramente antes de su comercialización. Sus efectos nocivos en los pacientes con una alteración de la función renal eran previsibles y se podría haber evitado un pequeño número de casos de ictericia y un número menor de muertes atribuibles si se hubiera prestado más atención a la dosificación en los pacientes ancianos. En una conferencia organizada por el laboratorio fabricante a principios del verano de 1981, se indicaron claramente los peligros de la acumulación, pero parece que la significación de los hallazgos publicados pasó desapercibida para las autoridades de la época. Transcurrieron 14 meses antes de que la publicidad masiva llamara la atención sobre el problema. Cuando esto sucedió, en agosto de 1982, nuestra unidad ya había recibido la notificación de ocho casos de ictericia y estaba ocupada en su seguimiento y en la ampliación del estudio. Finalmente, pudimos estudiar más de 20.000 pacientes e identificamos a más de 50 con ictericia o insuficiencia renal; sólo uno era posiblemente causado por el benoxaprofeno. Fuimos sorprendidos por los acontecimientos cuando se retiró el fármaco del mercado, pero el *PEM* no fracasó en la identificación del problema, como alguien ha sugerido. Hoy en día la situación es algo distinta de la de hace 10 o 20 años. La concesión de la licencia de comercialización de un producto significa simplemente que hasta el momento no se ha detectado ningún riesgo inaceptable. No significa que el fármaco siempre será seguro en la práctica médica real.

Farmacovigilancia

Nunca se insistirá suficientemente en que la farmacovigilancia no debe ser intervencionista. La prescripción de un fármaco tiene que haber sido previa a cualquier intervención de un investigador. Si se cambia deliberadamente un tratamiento, de manera que el paciente pueda entrar en algún tipo de ensayo clínico o de estudio promocional, aquél tiene que ser un voluntario totalmente informado.

236 Principios de epidemiología del medicamento

Desde luego, en los estudios de intervención, como los ensayos clínicos en fase IV, la regla de que los pacientes tienen que ser voluntarios es inamovible, pero esto sucede raramente en los estudios promocionales, que también deben ser considerados como de naturaleza intervencionista.

La farmacovigilancia no intervencionista tiene dos componentes principales. Primero, los sistemas de notificación espontánea, que pueden ser sistemáticos – como la tarjeta amarilla – o no sistemáticos – como la publicación de casos anecdóticos en revistas médicas –. El segundo componente se llama farmacoepidemiología. Consiste en el registro organizado de datos en poblaciones de tamaño conocido. La farmacoepidemiología incluye los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes como los realizados en el Reino Unido a escala nacional por el *PEM*, o localmente por parte de la *Medicines Evaluation and Monitoring Organization (MEMO)* en Tayside o el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)* en Estados Unidos.

Sesgos y limitaciones en farmacovigilancia

El principal problema de la farmacovigilancia de un producto nuevo suele ser el reducido número de pacientes que lo utilizan inicialmente. Incluso con la casi total identificación de los usuarios de un fármaco en toda la población de Inglaterra y con un éxito de seguimiento del 60 al 70%, puede que mi Unidad tarde entre 2 y 3 años para poder analizar los datos de 10.000 pacientes. La farmacovigilancia funciona mejor con los fármacos «nuevos». Muchos estudios con productos conocidos han fracasado, ya sea por lo que llamo «sesgo de supervivencia» o por el «sesgo del prescriptor experimentado». Los estudios basados en los usuarios habituales de un fármaco conocido están a menudo sesgados, porque los pacientes que previamente han experimentado alguna reacción adversa no están en la muestra (sesgo de supervivencia). Con un fármaco conocido, un grupo de utilizadores habituales puede incluir algunos pacientes que son «supervivientes» de una reacción adversa. Por ejemplo, en los estudios con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es menos probable que los pacientes que en el pasado han presentado efectos indeseables – como una dispepsia – estén utilizando un AINE en el momento de realizar el estudio.

Un «prescriptor experimentado» puede introducir un sesgo en un estudio por motivos diversos. Muchos estudios comerciales llaman la atención repetidamente del mismo grupo de médicos. Un prescriptor experimentado puede, por ejemplo, ser más cuidadoso en la selección de los pacientes a quienes prescribe un determinado medicamento, puede excluir los casos de riesgo elevado como los ancianos o puede seleccionar pacientes con una enfermedad más leve de lo habitual para obtener los honorarios previstos en el estudio.

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 237

Puede prolongar el tratamiento de algunos pacientes más de lo necesario con el fin de seguir el protocolo y puede anotar relativamente más acontecimientos de los que habitualmente tendría tiempo de escribir en la historia clínica del enfermo.

Para asegurar que la farmacovigilancia se realiza en las condiciones reales de la práctica médica normal, hacia la mitad de los años setenta se propusieron varias estrategias. Nuestra propia versión se llamó *recorded release*.⁵ La idea era que un fármaco nuevo sólo lo deberían prescribir los médicos que hubieran acordado remitir notificaciones de seguimiento a una agencia central como el CSM. Utilizarían un talonario de recetas personalizado especialmente para cada uno de ellos, que incluiría copias de las prescripciones transcritas a impresos de seguimiento parecidos, en algunos aspectos, a las tarjetas amarillas. A pesar de contar con el apoyo del CSM, esta propuesta y otras similares fueron desestimadas y en 1980 nos trasladamos a la Universidad de Southampton para crear la *Drug Safety Research Unit (DSRU)* y el sistema del *Prescription Event Monitoring* (Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción, *PEM*) con cierto apoyo financiero del Departamento de Sanidad.

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción (*PEM*)

Al diseñar el nuevo método nos propusimos diez objetivos principales:

- 1) debería permitir calcular la incidencia de acontecimientos adversos;
- 2) debería registrar todos los acontecimientos y no sólo los que se ha pensado que pudieran estar relacionados con el fármaco;
- 3) debería incluir a todos los usuarios del fármaco, por lo menos durante el tiempo necesario para reunir una población capaz de revelar los acontecimientos adversos comparativamente raros (con una frecuencia de aparición de entre 1% y 0,1%);
- 4) debería permitir el seguimiento a largo plazo;
- 5) no tendría que influir sobre la prescripción (es decir, no inducirla);
- 6) no debería aumentar el riesgo medicolegal;
- 7) tendría que permitir la comunicación rápida entre los investigadores, los prescriptores, las autoridades reguladoras y los fabricantes;

238 Principios de epidemiología del medicamento

- 8) debería ser estandarizado, de manera que los subgrupos de pacientes tratados con un fármaco pudieran compararse rápidamente con otros grupos;
- 9) debería ser «agradable» para el médico, y
- 10) no tendría que ser caro.

El PEM hace uso de una prestación singular de la *Prescription Pricing Authority (PPA)* (unidad responsable del procesamiento de las recetas con cargo al Servicio Nacional de Salud). Identifica a todos los médicos que inician un tratamiento en Inglaterra y a menudo incluye pacientes cuyo tratamiento con un fármaco nuevo ha sido iniciado en un hospital. Un objetivo inicial sería reunir a unos 20.000, pero a menudo es difícil llegar a esta cifra en un tiempo razonable si el nuevo fármaco se introduce lentamente en el mercado. Para identificar a estos pacientes y obtener información sobre su curso clínico, la PPA nos envía copias de todas las prescripciones del fármaco de interés, que contienen la filiación del médico prescriptor. La DSRU se pone en contacto con el prescriptor, para solicitarle la información necesaria (véanse las figuras 12-1 y 12-2). En todos los pasos seguidos se guarda absoluta confidencialidad en relación con la identidad del paciente y la del médico prescriptor.

Un acontecimiento se define como cualquier diagnóstico nuevo, cualquier motivo de remisión a un especialista o ingreso en un hospital, una mejoría inesperada, cualquier cambio en el tratamiento, cualquier reacción adversa e incluso cualquier palabra significativa que el médico haya utilizado en la historia clínica del paciente. El seguimiento de los acontecimientos tiene varias ventajas sobre el de meras sospechas de reacciones adversas.

No es necesario dar una opinión médica sobre el papel – causal o de otro tipo – del fármaco. Como se verá, muchos acontecimientos son manifestaciones de la enfermedad a tratar más que resultados del tratamiento. En la práctica, la gran mayoría de los acontecimientos son coincidentes o están relacionados con la enfermedad, pero no son verdaderas reacciones adversas.

La información completa sobre los acontecimientos que se refieren a la administración, se reúne por medio de las tarjetas verdes de la DSRU, un sencillo cuestionario no estructurado en el que se solicitan algunos detalles como edad, sexo, diagnóstico, razones que motivan la detención del tratamiento y la eficacia, junto con una breve descripción de los acontecimientos y las fechas en que han ocurrido.

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 239

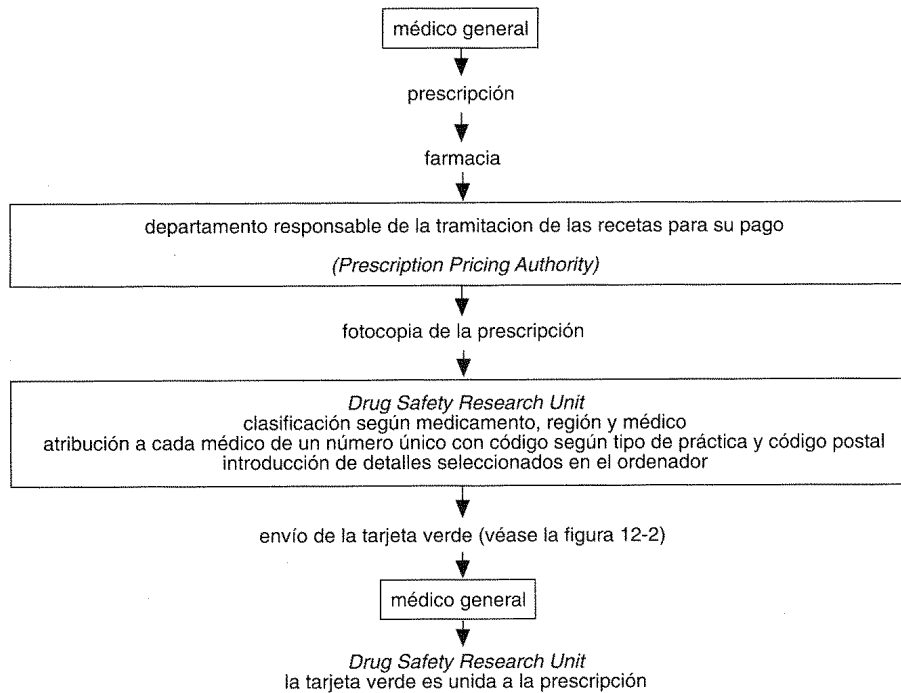


Fig. 12-1. Esquema general de funcionamiento del PEM (*Prescription Event Monitoring*) o supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción.

En cada tarjeta verde se incluye un ejemplo de acontecimiento:

«Una pierna rota es un **ACONTECIMIENTO**. Si se asocian más fracturas con este fármaco, pueden ser debidas a hipotensión, a efectos sobre el SNC o a alteraciones del metabolismo óseo».

Este sencillo mensaje ha sido muy eficaz para explicar a los médicos de forma precisa lo que se les pide cuando rellenan las tarjetas verdes.

La DSRU ha desarrollado un sistema complejo para seguir y validar las notificaciones. Cuando una serie de acontecimientos han señalado la posibilidad de que un fármaco produzca una reacción adversa, podemos escribir a los médicos que los han notificado para solicitarles información más detallada. De manera habitual, siempre que un paciente fallece, se pide permiso al médico para que la DSRU se ponga en contacto con la *Family Health Service Authority*

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 241

Por lo menos en un 85% de los casos se puede recuperar la historia del paciente para su examen más detallado.

Análogamente, cuando un paciente ingresa en un hospital, se puede pedir información adicional a los especialistas que lo han atendido. Finalmente, se puede pedir a la *Office of Population Censuses and Surveys (OPCS)* que suministre copias de la hoja de defunción (basada en el certificado de defunción) de los pacientes que han fallecido. Como se verá más adelante, la *OPCS* también colabora en un nuevo tipo de seguimiento en el que se identifican los pacientes a partir de la enfermedad y no a partir de los fármacos que toman.

Selección de los fármacos sometidos a PEM

Dado que nadie puede predecir qué nuevo fármaco será una «talidomida» o un «practolol», la DSRU intenta realizar una supervisión de cada nueva entidad química que tenga probabilidad de ser utilizada a gran escala en atención primaria. En la tabla 12-2 se reseñan algunos de los fármacos actualmente sometidos a *PEM*. Hay dos limitaciones principales. La primera y más importante es que los médicos son personas atareadas y su capacidad para participar en programas de farmacovigilancia no es ilimitada. En segundo lugar, la recolección de las prestaciones supone un esfuerzo considerable para los recursos de la *PPA*. Les es difícil separar las prescripciones de más de diez fármacos al mismo tiempo. A pesar de estas limitaciones, no es raro que la DSRU llegue a tener simultáneamente unos 30 fármacos en distintas fases de estudio.

Para seleccionar los fármacos a incluir en el *PEM*, la mayor prioridad se da a las primeras moléculas de una clase completamente nueva de fármacos. También se puede dar prioridad a un fármaco, nuevo o ya comercializado, con un problema conocido. Cualquier fármaco incluido en el *PEM* debe tener expectativas de ser prescrito en atención primaria a una escala suficiente como para permitir reunir un grupo adecuado de pacientes en un tiempo razonable. En caso de tener que decidir entre varias opciones, se da mayor prioridad a un fármaco utilizado de manera crónica para tratar enfermedades graves, que a uno utilizado durante períodos cortos en enfermedades relativamente triviales. Si hay que escoger entre dos fármacos nuevos similares, uno de los cuales se ha utilizado a gran escala en otros países, se da prioridad al otro. Habitualmente no se pueden realizar estudios sobre formulaciones nuevas, sobre nuevas dosis o nuevas vías de administración de un fármaco comercializado con anterioridad. No se podría justificar la utilización del tiempo de los médicos en casos en los que la probabilidad de que aparezcan reacciones adversas graves es remota.

Tabla 12-2. Fármacos en estudio en el sistema PEM (Prescription Event Monitoring) en junio de 1991

<i>De acción cardiovascular</i>		<i>Antiinfecciosos</i>	
Carace®	lisinopril	Ciproxin®	ciprofloxacina
Cardene®	nicardipina	Comprecin®	enoxacina
Cardura®	doxazosina	Diflucan®	fluconazol
Corwin®	xamoterol	Sporanox®	itraconazol
Coversyl®	perindopril	Suprax®	cefixima
Istin®	amlodipina	Tarivid®	ofloxacina
Prescal®	isradipina	Utinor®	norfloxacina
Zestril®	lisinopril		
<i>De acción gastrointestinal</i>		<i>Antialérgicos</i>	
Axid®	nizatidina	Clarityn®	loratadina
Cytotec®	misoprostol	Semprex®	acrivastina
Losec®	omeprazol	Zirtek®	cetiricina
Pepcid®	famotidina		
Prepulsid®	cisaprida	<i>Antiasmáticos</i>	
<i>Psicofármacos</i>		Serevent®	salmeterol
Buspar®	buspirona	Tilade®	nedocromil
Faverin®	fluvoxamina		
Lustral®	sertralina	<i>Otros</i>	
Prozac®	fluoxetina	Livial®	tibolona
Seroxat®	paroxetina	Micturin®	terodilina
Zimovane®	zopiclona	Mobiflex®	tenoxicam

Prueba de las hipótesis

La mayoría de los estudios de PEM se han diseñado para generar hipótesis, más que para probarlas, y se han concentrado en fármacos de reciente comercialización. Sin embargo, se han llevado a cabo algunos estudios de fármacos conocidos con el objeto de probar hipótesis específicas. Por ejemplo, se estudiaron el estolato y el estearato de eritromicina porque se había atribuido a la primera de estas sales una mayor probabilidad de producir ictericia, lo que finalmente resultó no ser cierto.⁶ Se estudió la relación del bromuro de emepronio con las úlceras esofágicas y se observó que esta complicación es extraordinariamente rara. También estudiamos la mianserina y la amitriptilina en relación con las discrasias hemáticas y los riesgos que implica su sobredosificación.⁷

Con el benoxaprofeno, además de demostrar una incidencia muy baja de ictericia (sólo 1 de nuestros 54 casos guardaba una relación inequívoca con el fármaco), supervisamos a más de 900 pacientes con fotosensibilidad, durante unos 4 años después de que se les hubiera retirado el medicamento, para ver si aquella persistía. Este estudio también fue negativo.⁸

El *PEM* en comparación con otros métodos

Una proporción sustancial de los médicos de atención primaria que trabajan con una población de unos 47 millones de pacientes en Inglaterra colaboran con el *PEM*; ésta es, con mucha diferencia, la mayor red de este tipo que existe en el mundo. Ocasionalmente surgen oportunidades para comparar sus resultados con los obtenidos con otros métodos. En comparación con la notificación espontánea, hemos encontrado datos consistentes que muestran que hay una infranotificación de acontecimientos con la tarjeta amarilla. Los acontecimientos muy raros con fármacos nuevos, como por ejemplo los que aparecen en menos de uno de cada 3.000 pacientes, pueden pasar desapercibidos con el *PEM*, simplemente porque el número de pacientes que incluye no es suficiente. Por desgracia, cuando el número es pequeño, estos acontecimientos también suelen pasar por alto con la tarjeta amarilla.

El *PEM* siempre ha mostrado una concordancia notable con los resultados de ensayos clínicos convencionales en cuanto a la incidencia de los efectos indeseables menores y los muy frecuentes. Sin embargo, habitualmente hay poca concordancia en lo que se refiere a los acontecimientos graves o mortales, porque el *PEM* incluye a pacientes de riesgo elevado que se excluyen de los ensayos clínicos, como los enfermos débiles o los ancianos. Quizá por esta razón, la mortalidad registrada durante los *PEM* es invariablemente más elevada que la registrada en los ensayos clínicos.

No ha habido oportunidad de comparar los resultados del *PEM* con estudios que utilizan bases de datos computarizados o estudios de conexión de registros (*record-linkage*) como el *MEMO*. La principal dificultad es que todos estos estudios son de menor envergadura que el *PEM* y, por tanto, necesitan más tiempo para conseguir el número de historias clínicas necesario en comparación con las que sí podemos obtener con el *PEM*.

Ejemplos de *PEM*

A medida que nuestra base de datos se expande, es más útil para comparar el patrón y el número de acontecimientos subsiguientes al empleo de una mayor variedad de fármacos estudiados con el mismo método. La gran mayoría de las reacciones adversas importantes aparecen pronto durante el tratamiento con un nuevo fármaco. Hasta hace poco hemos comparado la tasa de acontecimientos durante la exposición a un fármaco con las tasas observadas en los pacientes que han dejado de tomarlo.

244 Principios de epidemiología del medicamento

Algunas veces nos hemos referido a este procedimiento como la «razón *on/off*». En esta comparación hay diversas imperfecciones. En general los estudios de *PEM* incluyen un grupo de pacientes que permanecen en tratamiento durante todo el periodo de estudio. No contribuyen al grupo «control» que ha dejado de ser tratado, y son los que tienen menor probabilidad de haber padecido efectos indeseables. Otros pacientes abandonan el tratamiento porque ha sido ineficaz o no lo necesitan, más que como consecuencia de un efecto indeseable. Finalmente, otros pueden padecer un efecto indeseable y dejan inmediatamente el tratamiento.

Nuestra experiencia nos muestra que las reacciones adversas mejor documentadas son por lo menos 3 veces más frecuentes durante el primer mes de tratamiento que en los meses sucesivos. Tras el primer mes la tasa de acontecimientos a menudo disminuye y se parece a la tasa registrada en los pacientes no tratados. Más recientemente hemos comenzado a desarrollar un método analítico en el que se compara la razón de las tasas en el primer mes con la tasa media en los 5 meses siguientes. En muy diversas circunstancias se puede observar un aumento relativo de un acontecimiento particular durante el primer mes. Este incremento puede ser debido a una reacción adversa o puede tener relación con el motivo por el que se ha indicado el fármaco. La disminución en los meses sucesivos puede ser reflejo del efecto beneficioso del fármaco. No es raro que una razón de tasas elevada se deba a la combinación de estas circunstancias. Por ejemplo, la cefalea debida a hipertensión puede agravarse inicialmente con un fármaco y luego se reduce progresivamente como consecuencia de sus efectos beneficiosos. Desde luego, las razones de tasas elevadas pueden ser debidas simplemente a que el número es reducido y es posible que nos tengamos que basar en el juicio clínico para evaluar la posibilidad de que los acontecimientos se puedan relacionar causalmente con el tratamiento.

Cuando un fármaco se utiliza para tratar una patología que tiene un mal pronóstico, como la insuficiencia cardíaca grave, a menudo se detectan fallecimientos en fases iniciales del *PEM*. En el caso de un acontecimiento grave pero no mortal y que es poco probable que pase inadvertido para el médico, pero que no lo relacione con el tratamiento – por ejemplo, una fractura –, se ha observado que las tasas mensuales tienden a ser razonablemente constantes y la razón de las tasas se acerca a la unidad. Por otro lado, los acontecimientos menores son a menudo objeto de infranotificación a partir del segundo mes, porque el paciente no ve al médico cuando él (o un pariente) va a buscar recetas de repetición. En estas circunstancias es evidente que hay menos oportunidades para que el médico registre estos acontecimientos.

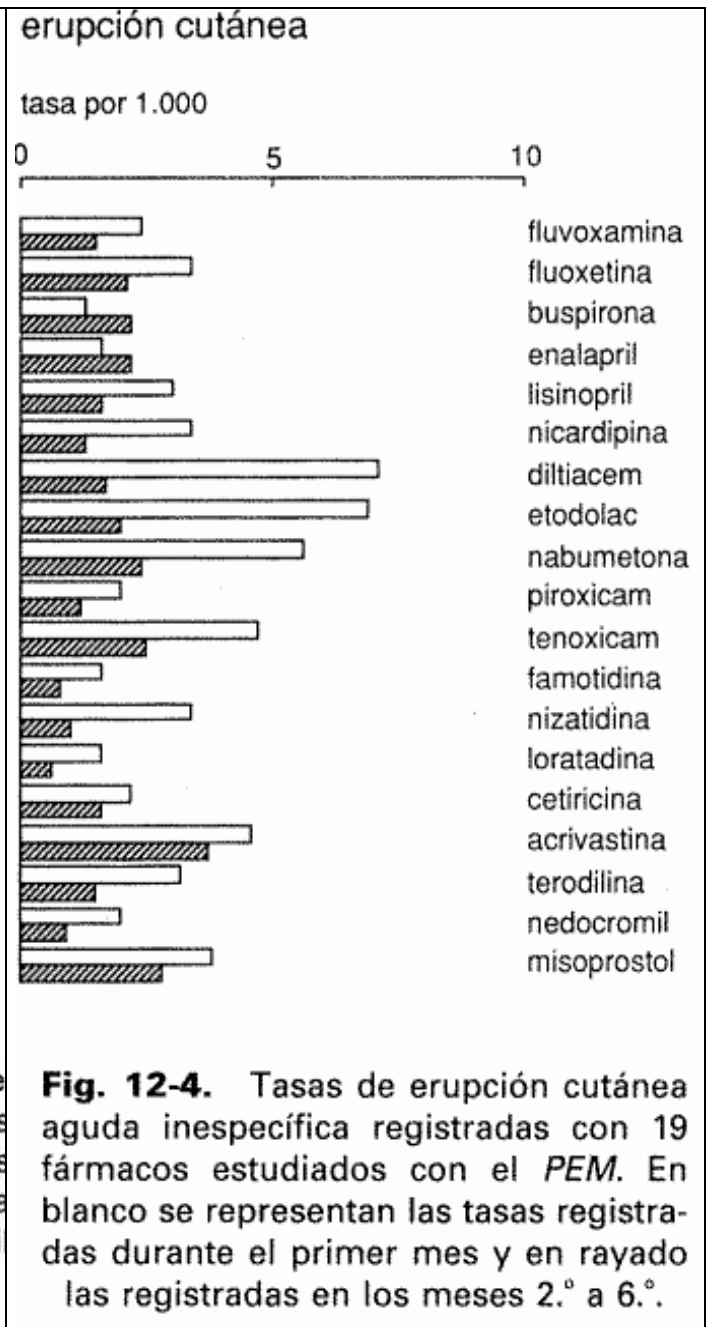
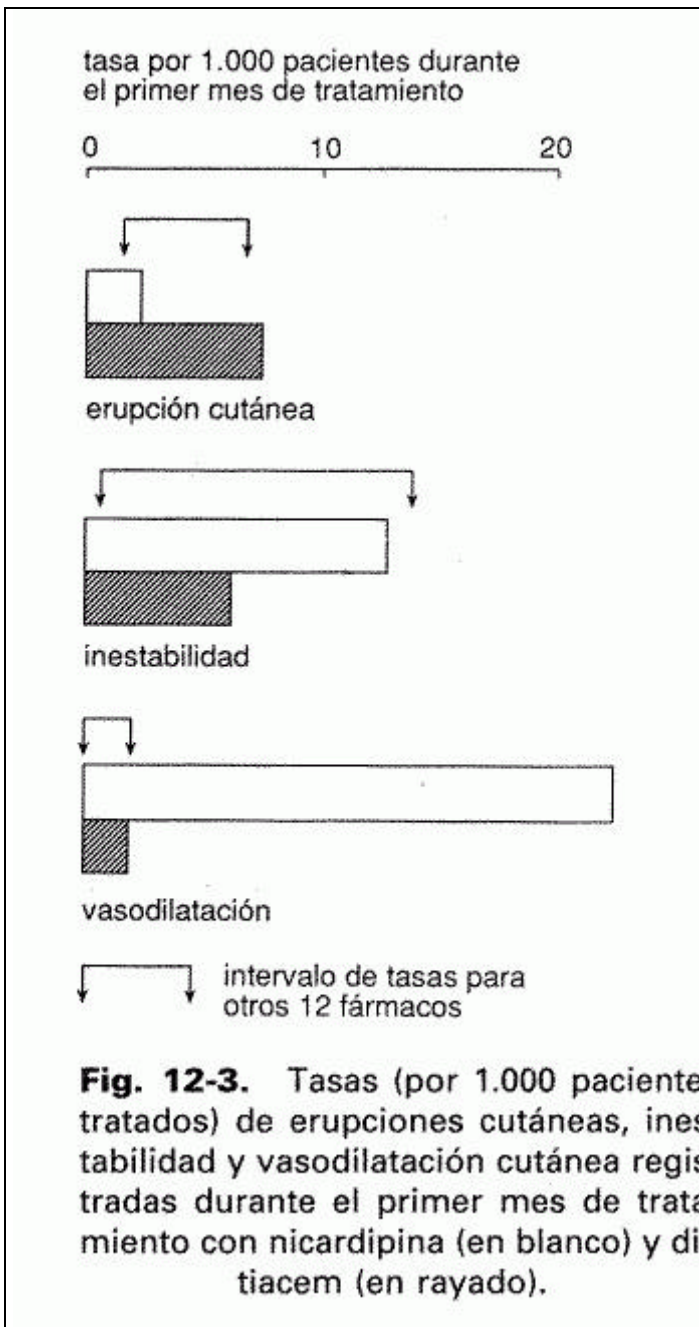
Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 245

Para ilustrar este tipo de análisis, en la figura 12-3 se representan las tasas de erupciones, inestabilidad y vasodilatación cutánea que se han registrado durante el primer mes de tratamiento con dos bloqueadores de los canales del calcio, nicardipina y diltiacem. También se comparan las tasas de estos acontecimientos con las tasas medias y el intervalo de las tasas observadas en la supervisión de otros 12 fármacos. Se pudo comprobar que con diltiacem, la erupción cutánea fue más frecuente durante el primer mes de tratamiento, pero la tasa global para ambos fármacos se situaba dentro del intervalo de tasas hallado con los demás fármacos no relacionados con los bloqueadores de los canales del calcio. La inestabilidad y la vasodilatación fueron más comunes con nicardipina que con diltiacem, pero únicamente la vasodilatación registrada con nicardipina presentó una tasa superior a las registradas con todos los demás fármacos.

En la figura 12-4 se muestra la distribución de las tasas de erupción cutánea aguda inespecífica registradas con 19 fármacos durante el primer mes, junto con la tasa media del 2.º al 6.º mes de tratamiento. Se puede observar que la mayoría de las tasas medias entre el 2.º y el 6.º mes (tasas basales) se sitúan entre 1 y 3 por 1.000 pacientes por mes y que las tasas del primer mes son ligeramente superiores en pocos casos.

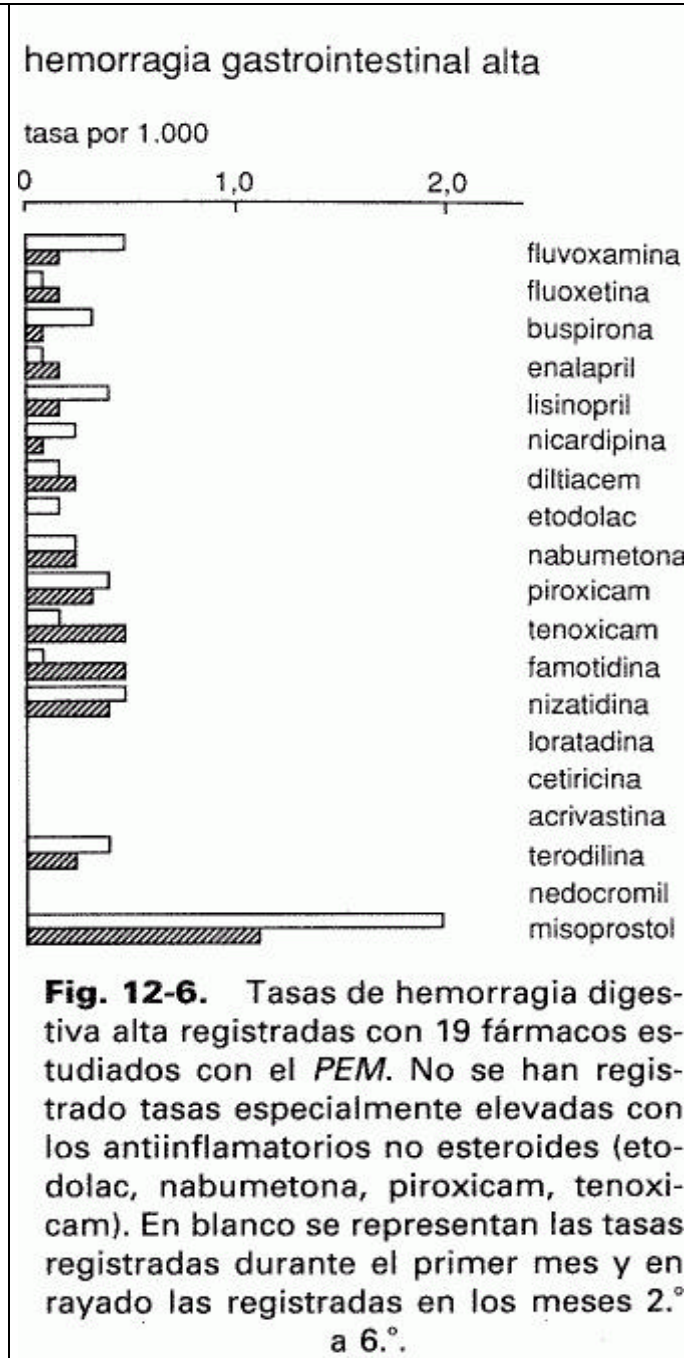
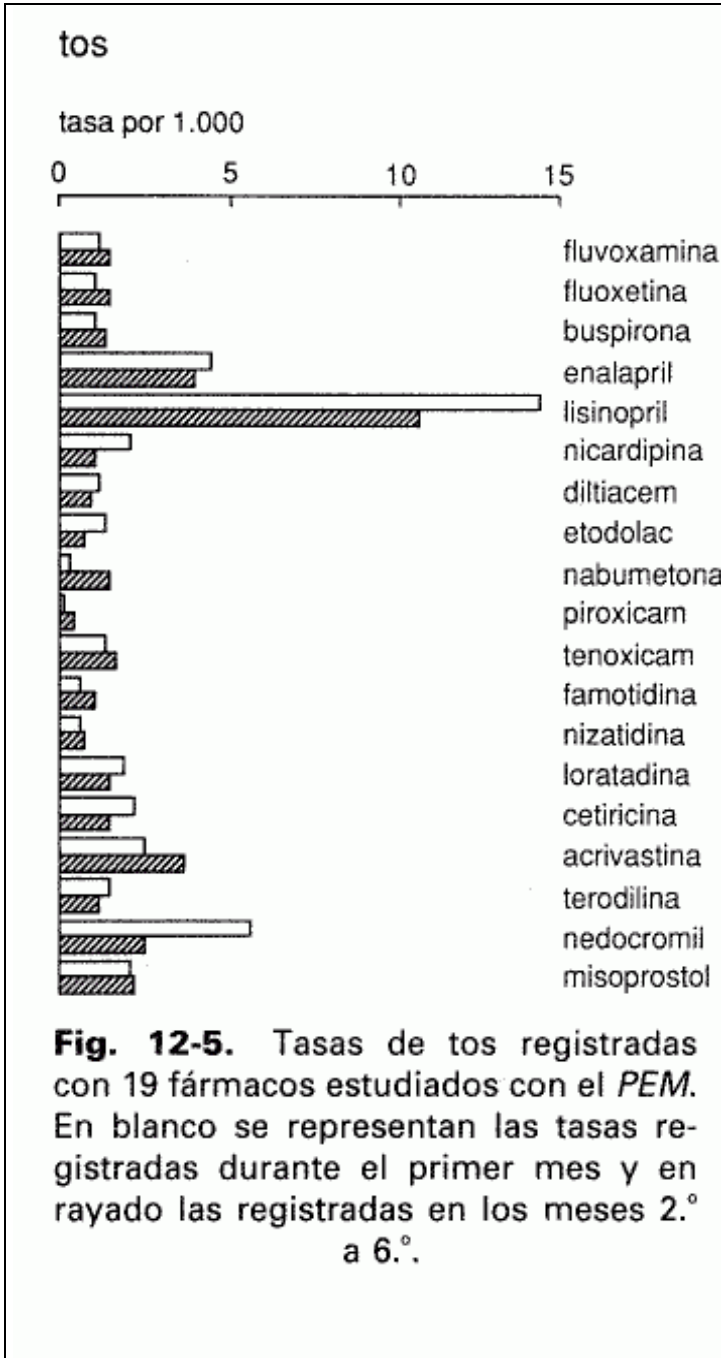
En la figura 12-5 se representan las mismas tasas para la tos. No es sorprendente que los asmáticos tratados con nedocromil muestren una tasa superior durante todo el período de estudio. Sin embargo, el interés principal de estos datos se refiere a las tasas correspondientes a enalapril y lisinopril. Para ambos fármacos se observan pocas diferencias entre la tasa durante el primer mes y la tasa basal. La razón es que, al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las reacciones adversas, la tos seca asociada a los IECA puede aparecer por primera vez casi en cualquier momento durante el tratamiento. La tasa, superior de lisinopril – que fue supervisado con un *PEM* de más de tres años de duración tras el estudio de enalapril – probablemente no refleja más que un mayor conocimiento de esta asociación. La tos desaparece rápidamente al abandonar el tratamiento.

Ha habido un interés constante en la posibilidad de que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) se asocie a una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal alta. Hemos supervisado ocho AINE durante los últimos 10 años y no hemos podido detectar un aumento significativo o clínicamente importante de la incidencia de hemorragia digestiva alta (HDA) atribuible a cualquiera de los fármacos, incluso utilizando la comparación «*on/off*» o las tasas mensuales en diversos períodos tras iniciar el tratamiento.



En todos nuestros estudios la incidencia global de HDA durante o después del tratamiento ha sido de 1 por 200 pacientes cada año. Esta cifra incluye muchos casos leves que no requieren hospitalización. Ahora que disponemos de otros grupos de pacientes tratados con otros fármacos para comparar (véase la figura 12-6), es interesante observar que hay muy poca diferencia entre las tasas medias mensuales de HDA en los pacientes tratados con AINE y las registradas entre los pacientes tratados con otros fármacos. El misoprostol es una excepción, porque se utiliza para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta.

No hay duda de que la hemorragia gastrointestinal grave o mortal es una complicación rara del tratamiento con AINE, con una incidencia que probablemente es del orden de uno por 10.000, pero los casos atribuibles se mezclan con un número mucho más elevado de casos espontáneos, en particular entre los pacientes ancianos, en ausencia de exposición.



En la figura 12-7. se representa la relación entre la edad y la continuación del tratamiento con un AINE, el piroxicam. Al cabo de 1 y 2 años de iniciar el tratamiento, todavía tomaban piroxicam casi el doble de los pacientes mayores de 60 años en comparación con los menores de 50. Esta diferencia podría explicar fácilmente la afirmación de que la hemorragia inducida por AINE es casi 2 veces más frecuente entre los ancianos. Dado que su incidencia aumenta con la edad, los pacientes ancianos experimentan más episodios.

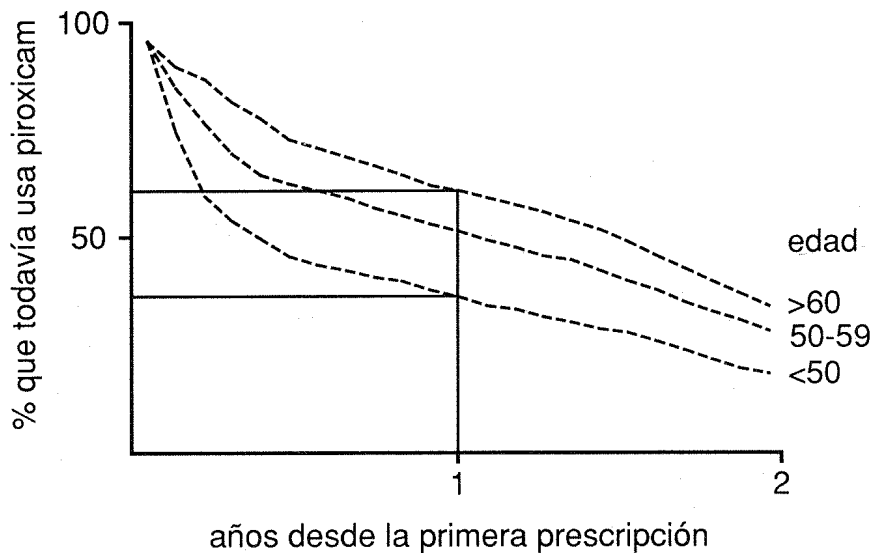


Fig. 12-7. Proporciones de pacientes tratados con piroxicam que siguen tomando el fármaco desde el momento de la primera prescripción, según la edad.

Fragmentación de la base de datos

Hasta aquí hemos visto cómo el registro de una cantidad muy importante de datos empieza a revelar todo el potencial del *PEM*. Nuestros estudios actuales abarcan una proporción sustancial de la población de Inglaterra.

En la mayoría de los estudios individuales, entre 4.000 y 10.000 médicos han proporcionado información durante el período inicial tras la comercialización de cada fármaco. La rapidez con la que se puede detectar, medir y analizar un acontecimiento depende de la rapidez con la que se puede identificar y estudiar una proporción sustancial de todos los usuarios del nuevo fármaco. Los estudios promocionales pueden hacer estragos considerables sobre el *PEM* y animamos a los médicos a que también rellenen las tarjetas verdes. Lo mismo pedimos a los que utilizan ordenadores. En realidad hay poco peligro de que la fragmentación de la base de datos inicial retrase o incluso bloquee la detección precoz de un desastre grave. Las normas básicas sobre farmacovigilancia elaboradas por la *Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)*, el *Committee on Safety of Medicines (CSM)*, la *British Medical Association (BMA)* y el *Royal College of General Practitioners (RCGP)* dejan muy claro que «un estudio no debe diseñarse o realizarse como un ejercicio promocional»

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 249

y que «no se inducirá a que participe en un estudio a ningún médico al que se haya pedido o se haya ofrecido participar en un estudio de farmacovigilancia promovido por una firma farmacéutica». Estamos completamente de acuerdo con estas normas. Si un médico acepta una financiación para cambiar el tratamiento de sus pacientes con el fin de hacerlos entrar en un estudio, se trata de un estudio promocional y no de un estudio de farmacovigilancia.

PEM «secundario»

A medida que el *PEM* va entrando en su segunda década, es útil mencionar alguno de los proyectos futuros. La base de datos se continuará ampliando y el nuevo ordenador facilitará el registro de los datos de coprescripción. Esto tiene implicaciones muy importantes porque cada paciente que toma un fármaco seleccionado para el *PEM* también proporciona información sobre una serie de acontecimientos que también podrían ser relevantes, referentes a cualquier otro fármaco que esté tomado al mismo tiempo. Estos fármacos podrían ser nuevas moléculas para las que no es posible llevar a cabo ningún *PEM* «primario» debido a la presión sobre la *PPA*; además, indudablemente incluirá un gran número de fármacos conocidos. Un *PEM* primario incluye entre 10.000 y 15.000 pacientes; se puede obtener información sobre un número de pacientes incluso superior en los estudios secundarios.

Análisis complejos

En la tabla 12-3 se presenta un interesante análisis reciente sobre la terodilina. Se estudiaron determinados acontecimientos en relación con la edad de los pacientes y también con la dosis de terodilina utilizada. Tres acontecimientos relevantes fueron la confusión, la somnolencia y la visión borrosa. Se pudo observar que la frecuencia de confusión dependía de la edad. Un 66% de los pacientes con este efecto indeseable tenía más de 80 años, en comparación con sólo un 19% de los pacientes en toda la serie, pero no había ninguna relación con la dosis. Por otro lado, la somnolencia no guardaba ninguna relación con la edad, pero un 42% de los pacientes tomaban 50 mg al día en comparación con un 21% de todos los pacientes. El estudio sobre visión borrosa se tuvo que restringir a 32 pacientes con visión borrosa bilateral de inicio brusco. Este efecto indeseable era raro y estaba relacionado con la dosis; un 72% había tomado 50 mg al día en comparación con un 21% de toda la cohorte. La visión borrosa fue una queja más frecuente entre los pacientes más jóvenes; un 65% tenían menos de 60 años, en comparación con un 35% entre el resto de los pacientes.

Tabla 12-3. Relación entre la edad y la dosis de terodilina y algunos acontecimientos neurológicos

	porcentaje en cada grupo							
	edad (años)				dosis (mg)			
	<60	60-69	70-79	≥80	12,5	25	37,5	>50
confusión	2	7	25	66	2	88	4	6
somnolencia	37	17	33	13	4	54	0	42
visión borrosa	63	9	21	7	0	19	9	72
todos los pacientes	35	19	27	19	6	68	5	21

Actualmente se realiza una supervisión habitual de todas las pacientes embarazadas desde el momento en que reciben un fármaco sujeto a *PEM*. La excelente cooperación de los médicos la ilustra un caso reciente (que precisamente no se atribuyó a ningún fármaco) en el que pudimos obtener seis notificaciones a pesar de que la madre había cambiado de nombre y se trasladó a Escocia. Recibimos:

- 1) una tarjeta verde de un médico de atención primaria en East Anglia;
- 2) una tarjeta de seguimiento del embarazo del mismo médico;
- 3) una notificación de un especialista hospitalario de East Anglia en la que se registraba el uso de varios fármacos tras el ingreso por una crisis asmática al principio del embarazo;
- 4) la notificación de un obstetra de East Anglia;
- 5) una notificación del actual médico de atención primaria de la madre en Escocia, y
- 6) una notificación del pediatra de Escocia que atendió al niño, que presentaba una lesión de cardiopatía congénita.

Estudios a largo plazo

Hemos intentado estudiar repetidamente, cada 2 años o más, algunos grupos de pacientes que han estado recibiendo un tratamiento muy prolongado.

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 251

Esto nos debería permitir estudiar la posibilidad de que ciertos medicamentos puedan tener efectos a largo plazo que no son detectables durante el estudio habitual de 6 meses (por ejemplo, la peritonitis esclerosante relacionada con el practolol).

Enfermedades raras

Recientemente se ha introducido un impreso de seguimiento que no supone la identificación del paciente por medio de las prescripciones. Con la ayuda de la *OPCS*, identifica a todos los pacientes de Inglaterra y de Gales que fallecen a causa de ciertas enfermedades raras como anemia aplásica, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson o insuficiencia hepática. Empleando el mismo procedimiento habitual utilizado para todos los fallecimientos en el *PEM*, se obtienen las historias clínicas y luego se codifica su historia farmacológica. Empleamos esta técnica con cierto éxito en la década de los setenta y pude demostrar que las principales causas de anemia aplásica relacionadas con fármacos en aquel tiempo, aparte del cáncer y la quimioterapia, eran la fenilbutazona o la oxifenbutazona y que la principal causa de agranulocitosis era el cotrimoxazol.⁹

La Comunidad Europea

El *PEM* ya cubre aproximadamente un 15% de toda la población de la Comunidad Europea. Nos gustaría ofrecer nuestra ayuda a otros países miembros y es posible que podamos proporcionar ayuda para el proceso de datos a quienes deseen realizar estudios similares al *PEM*, pero que todavía no dispongan de infraestructura.

ESTUDIOS ACTUALES DE *PEM*

Ha habido un número importante de cambios en el procedimiento desde que se inició el *PEM* en 1981. Inicialmente las tarjetas verdes se enviaban por correo al cabo de un año de la primera prescripción. Ahora se envían a los 6 meses y se han concentrado los esfuerzos en el período de tratamiento inicial, cuando es más probable que aparezcan los posibles efectos agudos del fármaco. Esto tiene la ventaja de ahorrar tiempo al médico que debe rellenarlos.

Los acontecimientos se registran con una frecuencia unas 1,5 veces superior durante el primer mes en comparación con los meses 2.^o a 6.^o. Esto refleja

252 Principios de epidemiología del medicamento

en parte la mayor incidencia de efectos indeseables banales al inicio del tratamiento y, en parte, el hecho de que los pacientes visitan menos a su médico más adelante o mientras esperan una intervención; suelen hacerlo sólo para repetir la prescripción. En la mayoría de los casos que están relacionados con el fármaco o que son debidos a la enfermedad tratada, los acontecimientos graves como las fracturas requieren invariablemente atención médica y tienden a distribuirse al azar durante todo el período de tratamiento. La razón de las tasas registradas en uno y otro período suele aproximarse a la unidad. Las razones inferiores a 2,5 no suelen reflejar ninguna relación entre el fármaco y una reacción adversa; las que son superiores a 3 casi siempre reflejan una relación causal directa o una asociación entre el acontecimiento y la enfermedad o el síntoma para el que se prescribió el fármaco.

La proliferación de moléculas similares presenta problemas para la farmacovigilancia. Así por ejemplo, además de los siete IECA actualmente comercializados en el Reino Unido, habría otros 14 en fase de ensayo clínico. Es inquietante el hecho de que pocos o quizá ninguno de ellos podrán conseguir una cuota de mercado suficiente para hacer posible la farmacovigilancia. Si hubiera que supervisarlos todos, los esfuerzos de los médicos únicamente podrían dedicarse a la supervisión de este grupo de fármacos. Los prescriptores deben decidir si las supuestas ventajas son superiores a riesgos que no serán detectables y, por tanto, serán inevitables porque no habrá manera de llevar a cabo una supervisión sistemática.

Seguidamente se presentan algunos ejemplos de estudios recientes de *PEM*.

Antiinflamatorios no esteroides

Recientemente se han completado los estudios de Relifex[®] (nabumetona) y Mobiflex[®] (tenoxicam). La tabla 12-4 muestra que los dos grupos de pacientes eran similares, aunque los tratados con nabumetona tenían una media de 3 años más que los tratados con tenoxicam y entre ellos había más casos de osteoartritis.¹⁰

A primera vista, las razones de tasas mostradas en la tabla 12-5 sugieren que la nabumetona podría tener mayor probabilidad de producir alteraciones gastrointestinales que el tenoxicam, pero hay que ser cuidadoso en la interpretación de estas diferencias. Es posible que un sistema, actualmente abandonado, denominado «alerta roja» – que fue aplicado al estudio de la nabumetona, pero no al del tenoxicam – pueda haber estimulado la notificación precoz de algunas reacciones adversas. Sin embargo, sólo un 11,1% de todas las notificaciones de dispepsia fueron tarjetas de alerta roja. Nuestros estudios sobre AINE

Supervisión da acontecementos ligados a la prescripción 253

Tabla 12-4. PEM de nabumetona y de tenoxicam

	nabumetona	tenoxicam
número de médicos	4.416	4.699
número de pacientes	10.475	10.905
media de edad e intervalo	60,6 (12-99)	58,3 (9-101)
razón mujeres/hombres	2,0	1,9
principales indicaciones		
osteoartritis	37%	27%
artritis reumatoide	5%	4%
artritis no especificada	10%	9%
dolor lumbar	8%	10%
dolor articular	10%	12%
espondilosis cervical	5%	5%
otras e inespecificas	25%	33%
en tratamento a los 6 meses	22%	19%

junto con otros sugieren que los preparados considerados más seguros en relación con sus posibles efectos indeseables gastrointestinales se administran a menudo a los pacientes con mayor probabilidad de sufrírselos, es decir, los que ya tienen antecedentes.

Paradójicamente, en estas circunstancias pueden notificarse más sospechas de reacciones adversas con los fármacos *a priori* más seguros. Por este motivo no se puede conceder ninguna importancia a las diferencias entre los dos grupos de pacientes mostradas en la tabla 12-5.

La hemorragia gastrointestinal o la perforación de una úlcera péptica fueron raras. Un paciente falleció a consecuencia de una úlcera duodenal y otro de una úlcera péptica sangrante mientras tomaban tenoxicam. En la serie de la nabumetona se registraron 4 fallecimientos por úlcera perforada o úlcera no hemorrágica; en los 4 casos los pacientes habían abandonado el tratamiento varios meses antes.

No se han detectado diferencias importantes en los efectos gastrointestinales graves entre los ocho AINE estudiados con el PEM. Las ligeras modificaciones metodológicas que hemos introducido a lo largo de estos años hacen difícil comparar la incidencia con precisión, puesto que los estudios más antiguos, que cubrían un período de tiempo más prolongado, tendían a infraestimar la incidencia.

Tabla 12-5. Tasas de algunos acontecimientos registradas durante el primer mes de tratamiento con nabumetona y tenoxicam y razón entre estas tasas y las tasas medias entre el segundo y el sexto mes después de la primera prescripción

acontecimiento	nabumetona		tenoxicam	
	tasa/1.000 primer mes	razón de tasas	tasa/1.000 primer mes	razón de tasas
erupción cutánea	5,5	2,2	4,7	1,9
mareo	5,3	3,3	3,3	2,0
cefalea	6,2	3,9	2,9	2,6
constipación	2,7	1,7	1,9	1,1
diarrea	10,5	2,8	3,3	1,6
dispepsia	25,7	2,3	15,4	1,9
náuseas/vómitos	14,5	4,7	9,1	3,0
lasitud/malestar	5,8	5,3	2,6	1,6
edema	2,2	1,0	2,9	1,7
todos los acontecimientos	175,0	1,5	140,2	1,4

Bloqueadores de los canales del calcio

Se han completado el *PEM* de Tildiem® (diltiacem) y el de Cardene® (nicardipina), se prosigue el de Istin® (amlodipina) y se ha detenido la identificación de prescripciones de Prescal® (isradipina) porque las ventas eran insuficientes para justificar la continuación de su vigilancia, aunque se analizarán los datos recogidos. Por desgracia no se pudo estudiar la nifedipina, la primera dihidropiridina comercializada para uso en patología cardiovascular.

En la tabla 12-6 se presentan las características generales de los pacientes tratados con nicardipina y con diltiacem. Hubo un número ligeramente superior de hombres en el grupo tratado con diltiacem. La hipertensión fue la indicación de uso de la nicardipina en un 49% de los pacientes, pero sólo en un 1% de los tratados con diltiacem. Por otro lado, un número superior de pacientes utilizó el diltiacem para el tratamiento de la angina. La diferencia podría explicar fácilmente la mayor mortalidad por patología coronaria entre los pacientes tratados con diltiacem. La mortalidad total durante los 6 meses que duró el estudio del diltiacem fue de 3,5% en comparación con 2,5% en el estudio de la nicardipina.

Tabla 12-6. PEM de nicardipina y de diltiacem

	nicardipina	diltiacem
número de médicos	6.339	8.161
número de pacientes	10.932	10.119
media de edad e intervalo	62,9 (17-99)	62,2 (10-103)
razón mujeres/hombres	1,1	0,7
principales indicaciones		
hipertensión	49%	1%
angina	33%	47%
otros e inespecíficos	18%	52%
en tratamiento a los 6 meses	69%	71%
mortalidad por infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca isquémica durante un año	2,5%	3,5%

De las diferencias entre ambos fármacos, lo que más llamó la atención fueron los 22 casos de bloqueo cardíaco registrados con el diltiacem. Tres de los 22 pacientes murieron y 10 necesitaron un marcapasos.¹¹ Parece poco probable que la nicardipina produzca bloqueo cardíaco. Durante el tratamiento sólo hubo 2 casos y es casi seguro que no se pueden atribuir al fármaco. Una característica de la nicardipina es que produjo diversos síntomas como vasodilatación cutánea, mareo y cefalea con mayor frecuencia que el diltiacem. Algunas de estas diferencias se presentan en las figuras 12-3 y 12-4.

La tabla 12-7 muestra las tasas de determinados acontecimientos que ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con nicardipina o diltiacem, junto con la razón de tasas del primer mes y la tasa media del 2.º al 6.º mes. En lo que se refiere a la nicardipina, hay señales sugestivas de mareos, cefalea, palpitaciones, taquicardia, náuseas y vómitos, vasodilatación cutánea y malestar, mientras que para el diltiacem hay señales sugestivas de erupción cutánea (al contrario que con la nicardipina), cefalea, taquicardia, náuseas y vómitos y malestar. No se han estudiado otros antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina como la nifedipina, cuyo perfil de acontecimientos probablemente es más similar al de nicardipina que al de diltiacem.

Tabla 12-7. Tasas de algunos acontecimientos registradas durante el primer mes de tratamiento con nicardipina o diltiacem y razón entre estas tasas y las tasas medias entre el segundo y el sexto mes después de la primera prescripción

acontecimiento	nicardipina		diltiacem	
	tasa/1.000 primer mes	razón de tasas	tasa/1.000 primer mes	razón de tasas
erupción cutánea	3,2	2,7	7,0	4,1
mareo	12,0	3,3	5,8	2,4
cefalea	24,1	5,9	7,7	4,1
angina	5,1	2,0	5,8	1,2
palpitaciones	10,5	6,2	1,5	1,7
taquicardia	5,6	6,2	1,0	3,3
disnea	4,3	2,5	3,8	1,7
dispepsia	6,5	2,7	4,1	1,9
náuseas/vómitos	11,0	6,1	6,7	3,7
vasodilatación	21,0	6,2	1,7	2,8
lasitud/malestar	15,0	3,9	7,6	3,0
edema	11,9	2,8	4,4	2,6
ingresos hospitalarios	6,9	2,1	6,2	1,1
todos los acontecimientos	243,2	2,2	143,0	1,3

Inhibidores del ECA

Se ha detenido el estudio de Tritace[®] (ramipril) porque su utilización es demasiado reducida para hacer posible un estudio de farmacovigilancia. Se han completado los estudios iniciales de Innovace[®] (enalapril) y de Carace[®] y Zestril[®] (lisinopril) y actualmente se está desarrollando el de Coversyl[®] (perindopril). Es posible que sea inútil hacer perder el tiempo de los médicos con estudios de farmacovigilancia de algún otro fármaco de este grupo a no ser que las notificaciones espontáneas al CSM o a alguna publicación sugieran que alguno de ellos puede acarrear algún peligro especial que no se haya detectado en anteriores estudios con fármacos similares.

En la tabla 12-8 se detallan las características generales de los pacientes tratados con enalapril y con lisinopril. La distribución de los pacientes por edad y sexo en los dos estudios fue similar. En la tabla 12-9 se reseñan las tasas de algunos acontecimientos registrados durante el primer mes de tratamiento junto con la razón de estas tasas y la tasa media entre el 2.º y el 6.º mes.

Tabla 12-8. PEM de lisinopril y de enalapril

	lisinopril	enalapril
número de médicos	6.956	9.000 ^a
número de pacientes	12.482	13.713
media de edad e intervalo	60,9 (17-99)	61,2 (12-99)
razón mujeres/hombres	1,2	1,2

^a No se conoce con precisión. Se estaba realizando un ensayo clínico en fase IV a gran escala con enalapril.

Con ambos fármacos se detectaron señales sugestivas (es decir, tasas de 3,0 o superiores) de mareos, cefalea, palpitaciones, taquicardia, lasitud y malestar. El estudio sobre enalapril también proporcionó una señal de parestesia. El lisinopril dio una señal muy sugestiva de disnea y náuseas y vómitos.

La asociación característica entre el uso de IECA y la aparición de tos irritativa no originó ninguna señal identificable a partir de la razón de tasas. Esto se debe a que la tos puede comenzar casi en cualquier momento durante el tratamiento. Sin embargo, puede observarse que esta señal aparece claramente cuando se realizan comparaciones con otros fármacos (véase la figura 12-5). Es característico que la tos desaparezca cuando se abandona el tratamiento. Las tasas de la mayoría de los acontecimientos fueron muy similares en ambos estudios, pero la incidencia superior de tos con lisinopril se atribuyó a que los dos estudios se llevaron a cabo con una diferencia de 5 años, durante los cuales se dio mucha publicidad a la relación entre la tos y este grupo de fármacos. Creemos que la mayor frecuencia de notificaciones registradas con lisinopril se debe más a esta publicidad que a una diferencia entre ambos fármacos.

Varios años atrás realizamos un amplio estudio sobre mortalidad entre pacientes tratados con enalapril. La causa principal era la insuficiencia renal y se pudo concluir que las lesiones renales precedían invariablemente al tratamiento en la gran mayoría de los casos.^{12,13}

En aquella ocasión se calculó que la tasa de insuficiencia renal durante el tratamiento con enalapril era de 6,5/1.000 años-paciente. La tasa correspondiente a lisinopril es de 3,9/1.000 años-paciente. Estos datos podrían reflejar una diferencia en la selección de los pacientes, de modo que lisinopril se emplearía en enfermos con una cardiopatía menos avanzada.

Tabla 12-9. Tasas de algunos acontecimientos registradas durante el primer mes de tratamiento con lisinopril y razón entre estas tasas y las tasas medias entre el segundo y el sexto mes después de la primera prescripción

acontecimiento	lisinopril		enalapril	
	tasa/1.000 primer mes	razón de tasas	tasa/1.000 primer mes	razón de tasas
erupción cutánea	3,0	1,9	2,2	1,4
depresión	3,0	1,8	2,6	1,3
mareo	13,8	3,7	12,4	3,8
cefalea	15,0	3,8	7,8	3,2
parestesia	2,1	1,8	2,4	3,0
síncope	1,0	1,1	2,4	1,7
taquicardia	3,0	6,0	2,4	6,0
palpitaciones	5,2	3,5	3,2	4,0
tos	14,3	1,3	4,4	1,1
disnea	4,5	3,2	2,7	1,5
diarrea	5,5	2,9	5,2	2,6
dispepsia	4,3	1,5	3,3	1,8
náuseas/vómitos	8,1	3,1	8,1	2,8
lasitud/malestar	15,8	3,4	13,7	3,6
edema	2,9	2,6	2,9	2,6
todos los acontecimientos	217,2	1,7	173,0	1,5

Esto lo sugiere el hecho de que, durante los primeros 6 meses de tratamiento con enalapril, se registraron 403 muertes (2,9%), en comparación con 157 (1,3%) en el grupo tratado con lisinopril durante el mismo período.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la *Prescription Pricing Authority (PPA)*, a la *Office of Population Censuses and Surveys (OPCS)*, a 90 inspecciones de práctica general en Inglaterra y a una gran mayoría de los médicos de atención primaria de Inglaterra, sin cuyo apoyo el *PEM* sería imposible.

El *Drug Safety Research Trust* es un organismo no lucrativo que depende enteramente de los donativos voluntarios. El *Trust* no lleva a cabo contactos con los laboratorios farmacéuticos ni con sus filiales.

Supervisión de acontecimientos ligados a la prescripción 259

El *Trust* decide qué fármacos deben ser estudiados y lleva a cabo estos estudios incluso aunque no haya garantías de que se podrán recuperar los costes. Una vez completados, se invita a los laboratorios a que contribuyan con alguna donación para cubrir el coste de los estudios y estamos muy agradecidos a muchos laboratorios que han dado apoyo retrospectivo por el trabajo realizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inman WHW. Recognition of unwanted drug effects with special reference to bronchodilator aerosols. En: Burley DM et al, eds. Evaluation of bronchodilator drugs (ARC Symposium). Londres: Trust for Education and Research in Therapeutics, 1974: 191-200.
2. Felix RH, Ive FA. Skin reactions to practolol. *Br Med J* 1974; 2: 333.
3. Wright P. Untoward effects associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. *Br Med J* 1975; 1: 595.
4. Brown P, Baddely H, Read AE, Davies DJ, McGarry J. Sclerosing peritonitis, an unusual reaction to a β -adrenergic-working drug (practolol). *Lancet* 1974; 2: 1477.
5. Inman WHW. Recorded release. En: Gross FH, Inman WHW, eds. Drug monitoring. Londres: Academic Press, 1975: 65-78.
6. Inman WHW, Rawson NSB. Erythromycin estolate and jaundice. *Br Med J* 1983; 286: 1954-5.
7. Inman WHW. Blood disorders and suicide in patients taking mianserin or amitriptyline. *Lancet* 1988; 2: 90-2.
8. Anónimo. Persistent photosensitivity after 'Opren'? *PEM News* 1985; 3: 13-6.
9. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br Med J* 1977; 1: 1500-5.
10. Inman WHW, Wilton LV, Pearce GL, Waller PC. Prescription-event monitoring of nabumetone. *Pharm Med* 1990; 4: 309-17.
11. Waller PC, Pearce GL, Rawson NSB, Wilton LV, Inman WHW. Post-marketing surveillance of diltiazem by prescription-event monitoring. *Pharmaceut Med* 1990; 4: 319-28.
12. Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV, Pearce GL, Spiers CJ. Post-marketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring. *Br Med J* 1988; 297: 826-9.
13. Spiers CJ, Dollery CT, Inman WHW, Rawson NSB, Wilton LV. Post-marketing surveillance of enalapril. II: Investigation of the potential role of enalapril in deaths with renal failure. *Br Med J* 1988; 297: 830-2.

Este capítulo reproduce parcialmente el boletín *PEM News* 1991; 7: 1-49, en el que se describe el funcionamiento general del sistema *Prescription Event Monitoring*.