

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 425

**VIGILANCIA FARMACOLOGICA  
INTERNACIONAL  
FUNCION DEL HOSPITAL**

**Informe de una reunión de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1969

© Organización Mundial de la Salud, 1969

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Consideraciones generales . . . . .	6
3. Problemas metodológicos . . . . .	9
3.1 Notificación espontánea por los hospitales . . . . .	9
3.2 Vigilancia intensiva en los hospitales . . . . .	12
4. Organización y recursos necesarios para la vigilancia farmacológica en el hospital . . . . .	15
4.1 Notificación espontánea por los hospitales . . . . .	16
4.2 Vigilancia intensiva en los hospitales . . . . .	16
5. Empleo de los sistemas de vigilancia farmacológica intensiva . . . . .	17
5.1 Epidemiología de las reacciones adversas . . . . .	18
5.2 Eficacia de los medicamentos . . . . .	19
5.3 Efectos a largo plazo de los medicamentos . . . . .	20
5.4 Pacientes predispuestos a las reacciones medicamentosas adversas . . . . .	20
5.5 Estudios farmacológicos . . . . .	21
5.6 Usos en materia de prescripción de medicamentos . . . . .	21
5.7 Distribución de medicamentos en los hospitales . . . . .	22
6. Difusión de informaciones sobre los medicamentos . . . . .	22
7. Aspectos internacionales . . . . .	22
8. Conclusiones y recomendaciones . . . . .	23
Bibliografía . . . . .	26

REUNION DE LA OMS SOBRE LA FUNCION DEL HOSPITAL  
EN LA VIGILANCIA FARMACOLOGICA INTERNACIONAL

Ginebra, 18-23 de noviembre de 1968

*Miembros:*

- Dr. J. W. Bishop, Bureau of Drug Advisory Services, Food and Drug Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canadá.
- Dr. I. T. Borda, Department of Medicine, St Joseph's Hospital, London, Ontario, Canadá (*Relator*)
- Profesor L. E. Cluff, Department of Medicine, The J. Hillis Miller Health Center, University of Florida, Gainesville, Fla., Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. L. Dettli, Medizinische Universitätsklinik, Basilea, Suiza.
- Profesor H. Jick, Department of Medicine and Clinical Pharmacology, Lemuel Shattuck Hospital, Boston, Mass., Estados Unidos de América
- Dr. J. Koch-Weser, Hypertension and Clinical Pharmacology Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass., Estados Unidos de América
- Dr. I. Nir-Grosfeld, Departamento de Farmacología Clínica, Ministerio de Sanidad, Jerusalén, Israel
- Dr. V. Vincent, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, Francia
- Profesor O. L. Wade, Department of Therapeutics and Pharmacology, Institute of Clinical Science, Queen's University, Belfast, Irlanda del Norte (*Vice-presidente*)
- Dr. B. Westerholm, Comité de Evaluación de Efectos Nocivos de los Medicamentos, Estocolmo, Suecia (*Relator*)

*Secretaría:*

- Dr. J. Crooks, Department of Therapeutics and Pharmacology, University Medical Buildings, Aberdeen, Escocia (*Asesor temporero*)
- Profesor L. Roche, Centre de Toxicologie médicale, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, Francia (*Asesor temporero*)
- Dr. B. W. Royall, Jefe del Servicio de Vigilancia Farmacológica, OMS, Ginebra (*Secretario*)
- Profesor O. Smahel, Director del Instituto de Terapéutica Experimental, Praga, Checoslovaquia (*Asesor temporero*)

# VIGILANCIA FARMACOLOGICA INTERNACIONAL

## FUNCION DEL HOSPITAL

### Informe de una reunión de la OMS

Del 18 al 23 de noviembre de 1968 se celebró en Ginebra, organizada por la OMS, una reunión sobre la vigilancia farmacológica internacional. El Dr. H. Halbach, Director de la División de Farmacología y Toxicología, abrió la reunión en nombre del Director General.

#### 1. INTRODUCCION

En vista del gran número de nuevos medicamentos cuya actividad farmacológica y eficacia terapéutica han transformado el ejercicio de la medicina, y que, al mismo tiempo, han ocasionado diversos efectos perjudiciales, la 18ª Asamblea Mundial de la Salud pidió al Director General que siguiera estudiando « las condiciones necesarias para la ejecución de un programa internacional que permita reunir, analizar y comunicar a los Estados Miembros informaciones sobre los efectos nocivos de los medicamentos ».

Entre las reacciones medicamentosas adversas que se observan de vez en cuando en el hombre, hay muchas que no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales ni tampoco mediante ensayos clínicos controlados si las poblaciones expuestas difieren de la población sometida al ensayo en características tales como edad, sexo, enfermedades, etc., o si las especificaciones del medicamento se modifican con posterioridad al ensayo. La finalidad primordial de la vigilancia farmacológica de las reacciones adversas es, por consiguiente, descubrir lo antes posible los medicamentos que pueden producir efectos perjudiciales.

Varios Estados Miembros han organizado ya sistemas nacionales para facilitar el envío a los centros de vigilancia farmacológica de los informes de los médicos, tanto los dedicados al ejercicio privado como a la asistencia hospitalaria, acerca de las reacciones adversas a los medicamentos. El buen funcionamiento de esos sistemas tropieza, sin embargo, con cierto número de dificultades. Por ejemplo, la calidad de la observa-

ción clínica, especialmente fuera de los hospitales, se resiente con frecuencia del exceso de trabajo y de la insuficiencia de los servicios clínicos, de laboratorio y administrativos. Por otra parte, el exceso de trabajo y la falta de todo beneficio inmediato para el médico hacen que éste no notifique todos los casos. En los hospitales ocurre algo parecido por no saberse qué miembro del equipo médico debe encargarse de las notificaciones. Por último, el hecho de que muchas veces no quedan registradas por completo las observaciones clínicas contribuye a empeorar la situación.

Otra modalidad de la vigilancia farmacológica consiste en la aplicación de técnicas epidemiológicas a los enfermos hospitalizados; en el informe del Grupo Científico de la OMS sobre Principios Aplicables a la Evaluación Clínica de los Medicamentos (1968) se indica que convendría estudiar este posible enfoque.

El objetivo de la presente reunión era, por consiguiente : 1) examinar las posibilidades de aumentar la eficacia de los hospitales respecto a la detección y la notificación de las reacciones adversas a los medicamentos en el marco de un sistema nacional; 2) estudiar los problemas de método que plantea la aplicación de técnicas epidemiológicas a la vigilancia farmacológica sistemática en los hospitales; 3) evaluar las posibles ventajas de ese tipo de vigilancia para la medicina clínica y la farmacología; 4) indicar el papel que las organizaciones nacionales o internacionales interesadas por la vigilancia farmacológica podrían desempeñar en ese nuevo sistema.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

### Terminología

La reunión acordó adoptar la siguiente terminología :

a) Se define como *medicamento* cualquier sustancia o producto utilizado, o destinado a ser utilizado, para modificar o explorar un sistema fisiológico o un estado patológico en beneficio del individuo que lo recibe.<sup>1</sup> Esta definición comprende, pues, los sueros, las vacunas y los agentes de diagnóstico.

b) Se entiende por *reacción adversa*, a los fines de este informe, todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxia, el diagnóstico o la terapéutica. Esta definición no se debe aplicar rígidamente y puede modificarse en función

<sup>1</sup> Esta definición fue propuesta por primera vez por un Grupo Científico de la OMS sobre los Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 341, pág. 7).

del lugar y de las circunstancias, a condición de que las modificaciones no entrañen ninguna ambigüedad.

c) Se entiende por *vigilancia farmacológica* la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos que se despachan con o sin receta. La información sobre las reacciones adversas puede obtenerse por notificación voluntaria de los médicos en ejercicio privado u hospitalario a centros previamente designados (*vigilancia espontánea*), o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener sistemáticamente datos de diversas fuentes : hospitales, muestras representativas de la clase médica, etc. (*vigilancia intensiva*).

d) *El Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS* es un organismo piloto establecido en Alexandria (Virginia, Estados Unidos de América) que asumirá la responsabilidad definitiva de facilitar el intercambio de información sobre reacciones medicamentosas adversas entre la OMS y los centros nacionales.

e) *Un centro nacional* es una institución, por lo común (pero no necesariamente) oficial o semioficial, que se ocupa de la vigilancia farmacológica en el territorio de uno o más Estados Miembros. En la actualidad, esos centros utilizan un sistema de vigilancia basado en las notificaciones espontáneas de los médicos.

f) *Un centro especial* es todo hospital o establecimiento médico capaz de encargarse de las actividades de vigilancia farmacológica en un país que carece de centro nacional.

### Objetivos

En principio, la vigilancia farmacológica en los hospitales debe perseguir dos grandes objetivos : primero, determinar la frecuencia y la incidencia de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, tanto las conocidas de antiguo como las recién descubiertas y, segundo, descubrir lo antes posible las reacciones adversas graves e inesperadas.

Para lograr el primer objetivo hay que localizar una población de enfermos hospitalizados tratada con un medicamento sospechoso de producir una reacción adversa ya conocida o recién descubierta, y determinar en qué individuos de esa población se observa dicha reacción. Una de las mayores dificultades con que se tropieza para localizar la población expuesta es consecuencia directa de las deficiencias de los sistemas actualmente aplicados para llevar un registro de los medicamentos administrados a los pacientes. Cuando se logra localizar esa población por un estudio retrospectivo, el hecho de que los médicos no se hayan preocupado de observar y registrar las reacciones adversas limita considerablemente el valor de los datos obtenidos. Es más, en las circunstancias que podrían considerarse más favorables, una vez localizada la población

que está recibiendo el medicamento sospechoso puede suceder que un investigador que busca activamente un efecto determinado deforme los resultados de sus observaciones. Por todas estas razones, sigue siendo necesario organizar estudios debidamente controlados sobre cualquier posible asociación entre un medicamento y una reacción adversa.

La detección de reacciones adversas hasta el momento desconocidas o inesperadas requiere una vigilancia cuidadosa de los pacientes y el registro de todo fenómeno o «acontecimiento» (tal como ha sido definido por Finney, 1965) que no forme parte del curso normal de la enfermedad o las enfermedades que padecen y que no sea una consecuencia deliberada del tratamiento ni una reacción adversa ya conocida de los medicamentos que se les administran. Hay que anotar también los medicamentos que cada enfermo toma al mismo tiempo. Algunos de esos fenómenos pueden deberse a estados patológicos inadvertidos hasta entonces; los restantes deberán considerarse como posibles efectos ignorados de los medicamentos que recibe el paciente. La evaluación de los fenómenos inexplicados presenta grandes dificultades, incluso cuando se manifiestan por la aparición de signos y síntomas evidentes, ya que no se puede estar seguro de que se han registrado y notificado siempre que han sido observados (Lasagna, 1964). La situación se complica aún más por el hecho de que los enfermos reciben muchas veces varios medicamentos al mismo tiempo, y cualquier combinación de dos o más medicamentos puede haber producido el fenómeno. Además, hay que tener en cuenta las posibles reacciones medicamentosas provocadas por los diferentes estados patológicos que pueda sufrir el paciente y que no son necesariamente la enfermedad que se trata. Por último, no puede descartarse que la reacción adversa no se presente hasta que el paciente abandona el hospital, en cuyo caso sólo será posible descubrirla mediante la observación ulterior.

La obtención de datos del tipo descrito presenta también otras dificultades; por ejemplo, el que se haya prescrito un medicamento no garantiza que se haya administrado o que la dosis administrada fuera la recomendada. Por otra parte, muchas recetas son difíciles de leer y entender por la forma en que están escritas y la multitud de medicamentos existentes y de posibles reacciones adversas plantea un formidable problema de manipulación de datos.

Las mencionadas dificultades con que tropieza la vigilancia farmacológica en los hospitales han impedido hasta ahora el estudio sistemático de la gran masa de observaciones sobre los efectos de los medicamentos que pueden hacerse en el curso de la asistencia médica al enfermo hospitalizado. Por otra parte, los hospitales ofrecen indudables ventajas desde el punto de vista de la vigilancia farmacológica, ya que se prestan perfectamente al empleo de nuevos métodos de obtención, registro y manipulación de datos clínicos y de laboratorio.

Entre los problemas metodológicos que habrá que resolver para obtener los datos que requiere la vigilancia farmacológica en los hospitales figuran los siguientes :

- a) establecimiento de un modelo uniforme para las recetas, a fin de que puedan entenderse fácilmente;
- b) establecimiento de un sistema de registro y comprobación de los medicamentos administrados;
- c) ordenación de todos los datos relativos a los medicamentos prescritos, completados con detalles personales de cada paciente como edad, sexo, enfermedad, etc.;
- d) registro de los « acontecimientos » observados en cada paciente, tanto explicados como inexplicados, por procedimientos que permitan comparar la exactitud relativa de las diversas fuentes de esa información;
- e) elaboración de técnicas de ordenación electrónica para la manipulación, la conservación y el análisis de todos estos datos; y
- f) preservación del carácter confidencial de los informes personales sobre los pacientes.

### 3. PROBLEMAS METODOLOGICOS

Los problemas de metodología pueden clasificarse bajo dos grandes epígrafes. El primero es la búsqueda de procedimientos para mejorar la notificación de reacciones adversas por todos los hospitales dentro del marco de un sistema nacional de vigilancia o de alarma inmediata. El segundo se refiere a los medios de intensificar la vigilancia en cierto número de centros que, además de suministrar información a los centros nacionales, podrían también facilitar datos de « numerador » (reacciones adversas) y « denominador » (sujetos expuestos), completando la información proporcionada por el sistema nacional o internacional de « alarma inmediata ».

#### 3.1 Notificación espontánea por los hospitales

En la actualidad se puede optar entre dos sistemas, según el tipo de organización hospitalaria de cada país. Consiste el primero en considerar a los médicos de los hospitales como una parte de la población médica total y pedirles que informen espontánea y gratuitamente a los centros nacionales; así se hace, por ejemplo, en el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte y en Nueva Zelanda. El segundo es designar a ciertos hospitales para que se encarguen de la notificación y remunerar

este servicio; tal es el sistema seguido en los Estados Unidos de América y el Canadá. Por desgracia, ninguno de los dos ha resultado satisfactorio; la contribución de los hospitales a los sistemas de notificación espontánea ha sido pequeña si se tienen en cuenta el número y la gravedad de las reacciones adversas y de las enfermedades de origen medicamentoso que se observan en las poblaciones hospitalizadas.

Para mejorar la contribución de los hospitales a los sistemas de notificación espontánea habrá que prestar atención a los siguientes puntos.

### 3.1.1 *Responsabilidad de la notificación*

Aun reconociendo que el primer responsable de notificar las reacciones adversas es el médico que asiste al paciente, conviene que en cada hospital o grupo de hospitales haya una persona o equipo con la misión de organizar y coordinar la notificación. En muchos hospitales, por ejemplo, hay comités de prescripciones médicas que muy bien podrían asumir esa responsabilidad. También se podría utilizar con estos fines a personas especialmente interesadas en el problema, como especialistas en farmacología clínica o administradores médicos. La presencia de un farmacólogo clínico en muchos centros modernos es una innovación que lógicamente debe contribuir a mejorar la notificación en general; este especialista podría adoptar la misión de coordinador cuando las circunstancias locales lo permitan. En los hospitales donde no es probable que se establezcan departamentos de farmacología clínica, los farmacéuticos de plantilla podrían ayudar a los médicos en la labor de notificación. También convendría examinar a este respecto la posible aportación de los anatomopatólogos.

### 3.1.2 *Método de notificación*

Cualquier forma de notificación que no esté integrada en el sistema usual de registro de los tratamientos aplicados resultará probablemente poco satisfactoria. Como en muchos países se está desplegando una gran actividad en materia de reorganización de la documentación médica, podría aprovecharse esta oportunidad para incorporar a los nuevos sistemas la notificación de las reacciones adversas a los centros nacionales. La experiencia adquirida hasta ahora muestra que los formularios de notificación deben ser breves y sencillos. Esos escuetos informes podrían servir de base para extraer la información más detallada que necesitan los centros nacionales y que los hospitales pueden proporcionarles fácilmente.

### 3.1.3 *Momento en que debe hacerse la notificación*

El momento en que se produce la reacción adversa es precisamente cuando el médico se encuentra mejor dispuesto a recoger de manera crítica y responsable los datos relativos al «acontecimiento»; este factor

debe tenerse muy en cuenta al organizar los sistemas de notificación en los hospitales. Los datos registrados en el momento de producirse la reacción deben completarse con cualquier otra información pertinente cuando se da de alta al enfermo, momento que puede aprovecharse también para identificar y notificar las reacciones adversas que no se hayan advertido en su día. Convendría pues utilizar esos dos momentos de la estancia del paciente en el hospital para identificar y notificar las reacciones adversas. Ahora bien, cualquiera que sea el sistema adoptado, es esencial que permita la notificación urgente de las reacciones adversas de acuerdo con las circunstancias locales.

#### 3.1.4 *Criterios de notificación*

Deben notificarse tanto las reacciones previamente desconocidas e inesperadas como las ya conocidas que presentan una gravedad particular. Algunos miembros del Grupo opinaron que la notificación espontánea debería utilizarse sobre todo para las primeras.

#### 3.1.5 *Vigilancia ulterior*

Las posibilidades de los centros nacionales de evaluar por sus propios medios los informes iniciales sobre supuestas reacciones adversas son limitadas. Siempre que sea posible, la evaluación de los posibles efectos nocivos de un medicamento debe emprenderse al poco tiempo de la notificación. La investigación de todo informe alarmante podría ser una parte importante de la ayuda prestada por los hospitales a los centros nacionales en la evaluación de las relaciones entre medicamentos y reacciones adversas.

#### 3.1.6 *Formación profesional*

La importancia de los riesgos de los medicamentos y las funciones del personal de los hospitales en materia de vigilancia farmacológica deberían formar parte del plan de estudios de todas las facultades y escuelas de medicina, salud pública, odontología, enfermería y farmacia. También convendría recordar periódicamente al personal de los hospitales los principios aplicables en esta materia, para lo cual pueden utilizarse diversos métodos.

#### 3.1.7 *Remuneración de las notificaciones*

La experiencia de los países donde se ha decidido remunerar la notificación espontánea demuestra que ese sistema no ofrece ventajas sobre la notificación gratuita. Los fondos disponibles podrían utilizarse con más provecho para sufragar la vigilancia ulterior y para mejorar los sistemas de vigilancia hospitalaria intensiva.

### 3.2 Vigilancia intensiva en los hospitales

Cierto número de establecimientos hospitalarios de diferentes países, además de participar en los sistemas nacionales de vigilancia, han emprendido en los últimos años actividades de vigilancia intensiva. Gracias a los medios con que cuentan y a su especial interés, esos centros aportan una valiosa contribución a los sistemas nacionales e internacionales de vigilancia farmacológica.

Como ejemplo de las posibilidades que ofrece la vigilancia farmacológica intensiva en el hospital pueden citarse los trabajos de Cluff y su grupo en el Hospital Johns Hopkins; en 714 enfermos sometidos a vigilancia intensiva, estos autores encontraron que el 13% había sufrido reacciones medicamentosas durante la hospitalización y que el 5% las presentaba ya en el momento del ingreso (Seidl y cols., 1966). En Irlanda del Norte, han obtenido resultados análogos Hurwitz y Wade (1969): 10% y 5% de enfermos con reacciones, respectivamente, en una población hospitalizada de 1300 pacientes. Otro sistema de vigilancia farmacológica intensiva ha revelado una incidencia de reacciones adversas de 35% (Borda, Slone y Jick, 1968), es decir una proporción considerablemente más elevada que la incidencia generalmente señalada (de 5% a 20%). Por otra parte, la aplicación de la vigilancia intensiva en un gran hospital general tuvo también por consecuencia que la proporción de 5% registrada de ordinario se elevara a 30% (Koch-Weser, 1969).

La vigilancia intensiva ofrece diversas ventajas. En primer lugar, permite saber si se producen o no reacciones adversas, completando así los datos suministrados por notificación espontánea. Por otra parte, constituye la única manera de obtener datos sobre la frecuencia con que un medicamento produce reacciones adversas y, finalmente, puede dar indicaciones sobre la causa de las reacciones y orientar así las investigaciones sobre los mecanismos productores de determinados efectos nocivos.

La vigilancia farmacológica intensiva en el hospital puede clasificarse en tres tipos — estrechamente relacionados entre sí — según que se haga a partir del medicamento, del enfermo o de la reacción.

#### 3.2.1 *Vigilancia centrada en el medicamento*

Consiste en observar la acción de un determinado medicamento o grupo de medicamentos con objeto de registrar toda reacción adversa conocida, presunta o previamente insospechada. Siempre que sea posible se tomará nota del laboratorio productor de cada medicamento con fines de identificación. En el caso de las reacciones conocidas podrá determinarse tanto su incidencia como sus características. Si se trata de reacciones presuntas pueden obtenerse datos «de numerador» (número de sujetos con reacciones adversas) y «de denominador» (número de sujetos

expuestos al medicamento), con lo que se facilitará la labor de vigilancia ulterior dentro del sistema de alerta inmediata.

En cuanto a la detección de reacciones adversas previamente desconocidas, esta forma de vigilancia permite completar la información obtenida por notificación espontánea en el sistema corriente de alerta inmediata, y facilita al mismo tiempo datos de numerador y de denominador. Esta información es especialmente útil en el caso de medicamentos en fase de experimentación o recién introducidos en el mercado, ya que unos y otros se utilizan sobre todo en el medio hospitalario. Una vigilancia de este tipo permite estudiar asimismo la dosis del medicamento, el peso del paciente y otras relaciones. Además de posible, sería muy conveniente obtener datos de referencia sobre determinadas características en grupos de pacientes comparables (para más detalles, véase lo dicho en la sección 5 respecto a las aplicaciones de la vigilancia farmacológica intensiva).

Dos variantes de este tipo de vigilancia, la vigilancia prospectiva y la retrospectiva, pueden emplearse por separado o en combinación.

#### *a) Vigilancia prospectiva*

Tiene por objeto identificar una masa de enfermos que está recibiendo un determinado medicamento, solo o combinado con otros, y mantener a esos enfermos bajo estricta vigilancia (a cargo de un miembro del personal del hospital) mientras dura la medicación, a fin de descubrir posibles reacciones adversas tanto conocidas como desconocidas. El encargado de la vigilancia puede ser un médico dedicado exclusivamente a ese trabajo (Seidl y cols., 1966), una enfermera especialmente adiestrada (la llamada « enfermera de vigilancia » por Slone y cols., 1966, o « enfermera de observación » por Sidel y cols., 1967) o el farmacéutico del hospital (Crooks, Calder y Weir, 1967). Las reacciones adversas observadas por una enfermera o por el farmacéutico han de ser confirmadas por un médico, a ser posible un farmacólogo clínico (Sidel y cols., 1967).

Para identificar la población que recibe un determinado medicamento o grupo de medicamentos pueden utilizarse diversas fuentes de información, pero en todo caso es indispensable consultar el diario de tratamiento del paciente. La introducción de sistemas automáticos de distribución de medicamentos en los que la prescripción queda registrada y conservada en la ordenadora puede facilitar apreciablemente esta labor (Seibert y cols., 1967).

El sistema descrito puede utilizarse también para confirmar los resultados de estudios retrospectivos (Sidel y cols., 1967). El método prospectivo tiene grandes probabilidades de ser muy eficaz, pero requiere personal especializado. Su empleo parece estar especialmente indicado con fines muy concretos : confirmación de las sospechas suscitadas por

el sistema de alerta inmediata respecto a ciertos nuevos medicamentos y comprobación de los datos obtenidos por otros métodos. Para interpretar con más seguridad los resultados conviene obtener paralelamente datos en grupos testigo.

*b) Vigilancia retrospectiva*

Consiste en identificar los pacientes expuestos a un determinado medicamento o grupo de medicamentos durante su estancia en el hospital e identificar al mismo tiempo cualquier «acontecimiento» que pudiera ser una reacción adversa. Los dos tipos de datos pueden ponerse en correlación cuando se da de alta al paciente. El denominador buscado (número de pacientes expuestos) puede calcularse con precisión; en cambio, la exactitud del numerador (número de casos de reacciones adversas) dependerá del grado de detalle y exactitud de las anotaciones hechas por médicos y enfermeras. Por desgracia, esos datos suelen ser incompletos, pero es posible mejorarlos de diversas maneras: por ejemplo, estableciendo un «informe sobre reacciones adversas» en el momento en que se da de alta al enfermo (Sidel y cols., 1967) o incorporando esos informes en el propio boletín de alta.

Este método puede utilizarse también para un análisis más detenido, estableciendo una correlación entre los informes sobre los tratamientos medicamentosos y los diagnósticos y demás datos obtenidos en el momento del ingreso. Otra posibilidad que se ofrece aquí es identificar por la historia clínica a los pacientes que probablemente seguirán tomando el medicamento después de su salida del hospital; la población expuesta se podrá identificar mejor interrogando directamente a los pacientes en colaboración con el médico encargado de su asistencia (Coull y cols., 1968). Como en la vigilancia prospectiva, conviene obtener datos que sirvan como término de referencia.

En el caso de ciertos medicamentos, el empleo combinado de los métodos prospectivo y retrospectivo puede servir para confirmar la supuesta asociación entre el producto y la reacción adversa, aportando así un valioso complemento al sistema de notificación espontánea nacional o internacional.

*3.2.2 Vigilancia centrada en el paciente*

Como su nombre indica, esta modalidad de vigilancia se centra más en la población de enfermos tratados que en los medicamentos administrados. Se basa en la posibilidad de descubrir de antemano a los grupos de pacientes susceptibles a ciertos medicamentos, partiendo de factores genéticos, enfermedades, edad, sexo, etc.; se ha observado, por ejemplo, que la incidencia de las hemorragias de origen heparínico aumenta considerablemente en las mujeres de más de 60 años de edad (Jick y cols., 1968).

Este procedimiento resulta particularmente eficaz cuando se adoptan medidas especiales para mejorar y mantener la calidad de la notificación (Sidel y cols., 1967). Tanto si se hacen con carácter retrospectivo como prospectivo, estos estudios pueden dar datos de « numerador » y de « denominador » y aportar así una importante contribución a los sistemas nacionales de vigilancia farmacológica.

### 3.2.3 *Vigilancia centrada en las reacciones adversas*

En el medio hospitalario, el empleo de este tipo de vigilancia resulta especialmente útil con los pacientes cuyo ingreso está motivado entera o parcialmente por una reacción adversa a un medicamento. Estos sujetos son especialmente interesantes, pues las reacciones suelen ser graves (agranulocitosis y anemia aplásica, por ejemplo) y pueden servir de base para una vigilancia intensiva centrada en el medicamento. Por lo general, el medicamento sospechoso ha sido administrado fuera del hospital y puede ser de uso poco frecuente en los hospitales. Sería pues conveniente idear algún método para registrar y comprobar la exposición de los pacientes a los medicamentos en tales situaciones. Como en general incumbe al hospital establecer el diagnóstico en esos casos, el propio hospital debe encargarse también de notificar las reacciones adversas al centro nacional. La vigilancia centrada en las reacciones adversas puede orientarse hacia el análisis de los tipos de reacciones que se presentan en la población hospitalaria y facilitar una información muy valiosa tanto sobre los medicamentos nuevos como sobre los utilizados de antiguo.

La información sobre reacciones adversas así obtenida puede compararse con datos de referencia al igual que en las otras modalidades de vigilancia; esta comparación puede llevar a la sospecha de que un determinado medicamento produce una reacción adversa hasta entonces inadvertida, sospecha a la que también pueden inducir las variaciones de frecuencia o tipo de las reacciones.

## **4. ORGANIZACION Y RECURSOS NECESARIOS PARA LA VIGILANCIA FARMACOLOGICA EN EL HOSPITAL**

Para mejorar la contribución del hospital a los sistemas nacionales de notificación espontánea e introducir la vigilancia intensiva en los establecimientos hospitalarios dotados de equipos especiales se requieren recursos apropiados y diversos cambios de organización. Los centros nacionales (o el Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS en el caso de los países que no posean centros nacionales) deberán encargarse de fomentar y coordinar las innovaciones que se describen a continuación.

#### 4.1 Notificación espontánea por los hospitales

En los sistemas nacionales de alerta inmediata, los hospitales no necesitan personal suplementario para la notificación espontánea, ya que el mejoramiento cualitativo y cuantitativo de la notificación es fundamentalmente un problema de educación del personal y de organización. Convendría pues que los países con sistemas nacionales de notificación pusieran en práctica las propuestas formuladas en la sección 3.1. En los países que todavía no han organizado programas nacionales de vigilancia, uno o más hospitales bien equipados (centros especiales) podrían hacerse cargo de la notificación de las reacciones medicamentosas adversas. Conviene fomentar estos programas, especialmente en los países en desarrollo.

#### 4.2 Vigilancia intensiva en los hospitales

##### 4.2.1 Personal y organización

Aun reconociendo que un sistema de vigilancia farmacológica con los objetivos enumerados en la página 9 no es factible ni necesario en todos los hospitales, es evidente que *a)* la adopción de un modelo uniforme y claro de receta, y *b)* el establecimiento de un método normalizado de registro y comprobación de los medicamentos administrados contribuirían a mejorar la asistencia médica, por no hablar ya de su utilidad para la vigilancia farmacológica. En cambio, para alcanzar los objetivos *c)*, *d)* y *e)* (sistemas de vigilancia intensiva y registro, almacenamiento y utilización de la gran masa de datos obtenidos) se requieren recursos suplementarios de personal y equipo que no se encuentran en el hospital ordinario y que, por razones de economía, sólo podrán obtenerse probablemente en ciertos centros; entre otras cosas, habrá que contar con personal médico especializado (farmacólogos clínicos) consagrado exclusivamente a la vigilancia farmacológica, así como con enfermeras y farmacéuticos que, por la índole misma de sus funciones, están directamente interesados en la detección de las reacciones medicamentosas adversas. Todo este personal deberá además disponer de un servicio de tratamiento de datos a cargo de técnicos en cálculo electrónico con material de programación apropiado y acceso a una ordenadora. Estos « centros de referencia » deberían establecerse en diversos países con el apoyo activo de los organismos nacionales e internacionales interesados en el acopio y la difusión de datos sobre reacciones adversas a los medicamentos.

##### 4.2.2 Ordenación de datos

En la actualidad parece evidente que para lograr los objetivos de la vigilancia farmacológica en los hospitales, especialmente en los desig-

nados como centros de referencia, es necesario disponer de medios apropiados de ordenación de datos. A este respecto, cabe recordar que el Director General de la OMS, en un informe sobre vigilancia internacional de los efectos nocivos de los medicamentos (Organización Mundial de la Salud, 1966), indicó que los centros nacionales deben colaborar estrechamente con el Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS «en la preparación de listas terminológicas y de un fichero-diccionario que permita traducir los datos recibidos al lenguaje interno del sistema de elaboración de datos y presentarlos en la forma requerida». Esta recomendación pone de relieve las ventajas de normalizar la terminología y los procedimientos de ordenación de datos en relación con los medicamentos, las reacciones adversas y los enfermos.

En el marco de la colaboración entre los centros nacionales y el Centro de la OMS, la introducción de métodos compatibles de ordenación de datos se revelaría también muy útil para los centros de referencia. Si varios establecimientos hospitalarios se pusieran de acuerdo sobre la normalización de los datos aportados a las calculadoras aumentarían considerablemente las posibilidades de la vigilancia farmacológica intensiva en el hospital, especialmente en lo que se refiere a las reacciones adversas poco frecuentes cuya importancia no puede evaluarse en un solo centro. De esa manera sería posible predecir la frecuencia de las reacciones detectables a diversos niveles de observación y se facilitaría por añadidura la comunicación entre centros de diferentes países dedicados a un mismo problema (por ejemplo, en lo referente al intercambio entre esos centros del material destinado a la ordenadora).

## 5. EMPLEO DE LOS SISTEMAS DE VIGILANCIA FARMACOLOGICA INTENSIVA

En la determinación de los efectos tanto beneficiosos como nocivos de los medicamentos, el método epidemiológico se diferencia del ensayo clínico en que su objeto de estudio es una población de enfermos que probablemente reciben diversos medicamentos, padecen diferentes enfermedades y son atendidos por diferentes médicos.

El enfoque epidemiológico, para ser eficaz, ha de basarse en métodos estadísticos, algunos de los cuales quizá estén aún por descubrir. Conviendría pues que un equipo formado por un epidemiólogo, un estadígrafo y un farmacólogo clínico colaborara en la preparación de técnicas de vigilancia intensiva, sin descuidar la necesidad de métodos de validación de datos. De este modo se estimularía al mismo tiempo la investigación, tanto clínica como fundamental, y se podrían evaluar con criterios más objetivos los peligros de cada medicamento. A continuación

se resumen algunas de las posibles aplicaciones de los métodos de vigilancia intensiva en el hospital.

## 5.1 Epidemiología de las reacciones adversas

### 5.1.1 Frecuencia y modalidades de las reacciones adversas

La tasa de frecuencia de las reacciones adversas — tanto generales como específicas — puede calcularse para el total de la población hospitalizada a fin de que los médicos tengan una clara idea del problema y traten de mejorar la calidad de la asistencia prestada a sus pacientes. También cabe la posibilidad de identificar las poblaciones expuestas a reacciones adversas conocidas a ciertos medicamentos.

La observación de que una reacción adversa aparece con una frecuencia dada en una población que recibe un medicamento determinado sólo tiene valor si se pone en correlación con la frecuencia de la misma reacción en una población análoga que no recibe dicho medicamento. Así, por ejemplo, la importancia real de las malformaciones fetales asociadas al empleo de la talidomida estuvo — y sigue estando todavía hasta cierto punto — imperfectamente valorada por la falta de datos sobre la frecuencia de las malformaciones fetales de aparición espontánea.

En una población de enfermos hospitalizados sometidos a vigilancia intensiva (sección 3.2.1) la posibilidad de relacionar los datos sobre los medicamentos administrados con los relativos a los pacientes (inclusive el diagnóstico) permite conocer las tasas de reacciones adversas en grupos testigo comparables al grupo expuesto por estar sometidos al mismo tipo de vigilancia, prospectiva o retrospectiva. Parte de la información así recogida podría utilizarse para el estudio de pacientes dados de alta del hospital y de enfermos ambulatorios.

El establecimiento de tipos de reacciones adversas en una población expuesta podría aumentar las probabilidades de descubrir reacciones previamente insospechadas. Tales reacciones, así como su asociación con la exposición al medicamento, pueden entrañar relaciones farmacogenéticas y farmacocinéticas. Por ejemplo, la cinética de un medicamento no es necesariamente la misma en las personas sanas que en los enfermos, como lo demuestra el aumento de la concentración sanguínea de ciertos antibióticos en los sujetos con insuficiencia renal (Kunin y Finland, 1959). La cinética del medicamento puede modificarse también en diferentes estados fisiológicos; en el recién nacido, por ejemplo, un nivel fisiológico bajo de glucuronidasa puede alterar el metabolismo de ciertos medicamentos (Gillette, 1967). También hay que tener en cuenta la posibilidad de una reacción adversa en los casos de muerte repentina, ya que puede suceder que un sujeto con una enfermedad grave fallezca súbitamente a consecuencia de un efecto medicamentoso y se atribuya su defunción

al estado patológico preexistente. En esos casos, los anatomopatólogos pueden contribuir al reconocimiento de reacciones adversas insospechadas. Los problemas que plantea la teratogénesis requieren un estudio especial, que probablemente se facilitaría organizando registros nacionales e internacionales destinados a poner en relación las anomalías fetales con la exposición a los medicamentos. La farmacodependencia debe considerarse como un tipo especial de reacción adversa y convendría establecer mecanismos especiales para su detección integrados en los sistemas de vigilancia intensiva.

#### 5.1.2 *Interacciones medicamentosas*

El número de reacciones adversas aumenta en proporción directa al número de medicamentos administrados a cada paciente (Hurwitz y Wade, 1969). Como en el medio hospitalario son frecuentes las prescripciones múltiples, las interacciones medicamentosas que producen reacciones adversas podrían estudiarse mediante sistemas de vigilancia intensiva. Esas interacciones no sólo se producen entre medicamentos, ya que también otros factores (productos alimenticios, alcohol, luz solar) pueden modificar los efectos medicamentosos.

#### 5.1.3 *Abuso y empleo incorrecto de medicamentos*

Muchos autores creen que el empleo abusivo o incorrecto de medicamentos (prescripción de uno o varios medicamentos que no están indicados en la afección, administración de dosis excesivas, prolongación innecesaria del tratamiento, empleo de medicamentos activos como placebos y desconocimiento de reacciones o interacciones medicamentosas ya descritas) puede dar lugar a reacciones adversas. El estudio de este problema por medios epidemiológicos podría confirmar o refutar esa creencia y, por su valor educativo, contribuir a reducir la frecuencia de las reacciones adversas de ese origen. Aun reconociendo que los efectos de las dosis excesivas tomadas accidental o deliberadamente no deben considerarse como reacciones adversas en sentido estricto, quizá fuera conveniente aprovechar la experiencia adquirida al respecto en los centros de referencia de toxicología y de estudio de los venenos. La colaboración entre esos centros y los servicios de vigilancia farmacológica resultaría recíprocamente beneficiosa.

### 5.2 **Eficacia de los medicamentos**

Para apreciar el valor de un medicamento hay que sopesar su eficacia y toxicidad en relación con los peligros propios de la enfermedad a que está destinado. En la práctica, la eficacia de un medicamento puede ser muy distinta de la determinada mediante ensayos clínicos contro-

lados, ya que la selección de los pacientes, el medio ambiente y la posología son a menudo radicalmente distintos en uno y otro caso.

Los sistemas de vigilancia intensiva pueden aportar una información muy valiosa sobre la eficacia de los medicamentos. No hay que olvidar, sin embargo, que esos sistemas son todavía muy rudimentarios y deberán completarse con métodos fidedignos de validación. Esto es tanto más importante cuanto que las interacciones medicamentosas alteran a menudo la eficacia. Un posible enfoque del problema es hacer uso de datos epidemiológicos y preguntar por qué se inició la administración del medicamento y por qué se suspendió; especialmente esta segunda pregunta puede resultar muy instructiva acerca de la eficacia del medicamento en la práctica clínica general y revelar posibles reacciones adversas.

### **5.3 Efectos a largo plazo de los medicamentos**

Aunque los conocimientos sobre esta cuestión son muy limitados, no faltan ejemplos de reacciones adversas que se manifiestan al cabo de muchos meses o años de la exposición al medicamento. Se ha comprobado que numerosos medicamentos pueden tener efectos retardados; tal es el caso de la cloroquina y la degeneración retiniana, de la fenacetina y las nefropatías, de los contraceptivos orales y las tromboembolias, de los esteroides y la osteoporosis. También son muy importantes los efectos tardíos de los medicamentos sobre el crecimiento y el desarrollo. Por todas estas razones, en la vigilancia farmacológica intensiva habrá que tener en cuenta que entre la administración inicial del medicamento y la reacción adversa puede haber un intervalo más o menos largo, especialmente cuando se trata de efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos.

### **5.4 Pacientes predispuestos a las reacciones medicamentosas adversas**

Muchos médicos saben perfectamente que hay pacientes predispuestos a las reacciones medicamentosas adversas; sin embargo, se conocen mal los factores que aumentan esa susceptibilidad. Lo que sí se sabe es que hay variaciones genéticamente determinadas del metabolismo de los medicamentos que influyen en la concentración que éstos pueden alcanzar en la sangre y, por consiguiente, en su eficacia terapéutica y en la frecuencia de las reacciones adversas. Un ejemplo conocido de ese tipo de polimorfismo genético es la acetilación de la isonazida, la sulfamidina y la hidralazina, que en unos sujetos es rápida y en otros lenta (Evans y White, 1964). Por otra parte, en los enfermos con afecciones renales o hepáticas se observa una mayor incidencia de reacciones adversas a muchos medicamentos.

Sería un considerable progreso poder predecir, mediante criterios clínicos, bioquímicos, genéticos, inmunológicos y, en general, biológicos, en qué pacientes es probable que un determinado medicamento o grupo de medicamentos produzca reacciones adversas. Ciertos sujetos pueden ser propensos a determinadas reacciones (por ejemplo, discrasias sanguíneas) que se producen como respuesta inespecífica a diversos medicamentos y es posible que en ellos puedan identificarse algunos rasgos biológicos comunes. Por lo tanto, una faceta de la epidemiología farmacológica debe ser la prevención (y no solamente la detección) de las reacciones adversas. Esta actividad también estimularía probablemente las investigaciones en varias ciencias biológicas fundamentales, como la farmacología, la genética, la bioquímica y la inmunología.

### **5.5 Estudios farmacológicos**

El método epidemiológico no permite nunca establecer con certeza una relación de causa a efecto entre un medicamento y una reacción adversa. Lo más que puede hacerse es despertar la sospecha de que existe tal relación o confirmar la importancia de una asociación entre el primero y la segunda. La relación causal sólo puede confirmarse mediante un análisis detallado de la farmacocinética del medicamento en el hombre y de sus efectos biológicos. Un estudio epidemiológico bien organizado puede ofrecer al farmacólogo muchas nuevas ideas y orientar sus esfuerzos hacia un empleo más racional, y por consiguiente más seguro, de los medicamentos. Lo más probable es que esa influencia no se ejerza en sentido único, ya que las actividades del farmacólogo clínico servirán a su vez de estímulo para iniciar algún proyecto epidemiológico destinado a confirmar la importancia de los resultados obtenidos por aquél en relación con el empleo clínico general de los medicamentos estudiados.

### **5.6 Usos en materia de prescripción de medicamentos**

Importa conocer las razones por las que los médicos prescriben determinados medicamentos de preferencia a otros. Incluso dentro de un mismo hospital y hasta de un mismo servicio o sala, la variación en los hábitos de prescripción es mayor de lo que cabría esperar de una simple elección razonable. Apenas hay datos sobre la influencia de las fuentes de que disponen los médicos para informarse sobre los nuevos medicamentos. Un estudio comparativo de los hábitos de prescripción entre distintos médicos, servicios, hospitales y países, basado en métodos epidemiológicos, podría aclarar muchos problemas relativos a la inocuidad y eficacia de los medicamentos. A este respecto, el análisis de la actitud de los enfermos frente a los medicamentos podría representar un complemento muy útil, particularmente para los especialistas en ciencias del

comportamiento. También se podría recabar la ayuda de los educadores a fin de buscar la mejor manera de difundir entre los médicos las informaciones sobre los medicamentos y sus efectos, requisito indispensable para la buena marcha de todo sistema de vigilancia farmacológica y tanto más necesario cuanto que la intensiva propaganda de productos farmacéuticos hace que los médicos tiendan a usar exageradamente ciertos medicamentos con el consiguiente riesgo de aumentar la incidencia de reacciones adversas.

### **5.7 Distribución de medicamentos en los hospitales**

Resulta significativo que en varios centros donde se practica la vigilancia farmacológica intensiva por métodos epidemiológicos se hayan perfeccionado al mismo tiempo los métodos de suministro, prescripción y administración de medicamentos (Crooks, Calder y Weir, 1967). Los datos así obtenidos pueden utilizarse para la investigación operativa. Los nuevos métodos de distribución de medicamentos podrían muy bien servir de base para la reorganización de la asistencia hospitalaria que hoy está en estudio en muchos países.

## **6. DIFUSION DE INFORMACIONES SOBRE LOS MEDICAMENTOS**

Un buen ejercicio de la medicina exige una información exacta y objetiva sobre los medicamentos disponibles. En estos tiempos en que continuamente aparecen nuevos medicamentos de gran actividad, tal información debe ser fácilmente accesible y abarcar todos los aspectos del empleo de cada producto, sobre todo en lo que se refiere a su eficacia y a las reacciones adversas que puede provocar. La mejor manera de facilitar esa información es a través de servicios nacionales de información sobre medicamentos, cuya misión sería evaluar los datos utilizados para los informes con ayuda de grupos apropiados de expertos. La acción combinada de los sistemas nacionales de alerta inmediata y de los de vigilancia hospitalaria intensiva facilitaría considerablemente esas evaluaciones y aceleraría la difusión de datos urgentes e importantes sobre medicamentos entre los profesionales de la medicina, la industria farmacéutica y el público en general.

## **7. ASPECTOS INTERNACIONALES**

La existencia de sistemas bien organizados de vigilancia farmacológica en los hospitales, especialmente de carácter intensivo, puede facilitar

en medida considerable la labor de vigilancia farmacológica internacional. La notificación a los centros nacionales de reacciones adversas previamente desconocidas, así como de casos graves de reacciones adversas ya conocidas, aumentará el volumen de datos sobre vigilancia farmacológica internacional que facilita actualmente el Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS.

En los países sin programa nacional de vigilancia puede haber al menos uno o dos hospitales con medios para ejercer una vigilancia farmacológica sistemática. Estos establecimientos podrían actuar, previa designación, como centros especiales en el marco del programa de vigilancia farmacológica de la OMS (Organización Mundial de la Salud, 1966).

Un estudio piloto sobre el valor de las encuestas sobre frecuencia e incidencia de las reacciones adversas en los hospitales, efectuadas en algunos centros de tres o cuatro países, podría aportar una información muy útil si se llevara a cabo sobre una base internacional.

La correlación en el plano internacional de los datos facilitados por hospitales con sistemas de vigilancia farmacológica intensiva plantearía muchos problemas metodológicos, y no es seguro que sea factible; no obstante, convendría explorar las posibilidades que brinda, habida cuenta del interés que tendría descubrir nuevas asociaciones entre medicamentos y reacciones adversas gracias a la recopilación de un gran número de observaciones sobre administración de fármacos.

## 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La finalidad de la reunión era examinar la función de los hospitales en la vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos. El objetivo primordial de esa vigilancia es acortar en lo posible el tiempo necesario para determinar si un medicamento puede producir una reacción adversa.

La notificación espontánea de las reacciones adversas a los medicamentos adolece de algunas deficiencias; la vigilancia farmacológica intensiva en el hospital permite completarla en seis aspectos importantes :

*a)* mejorando la eficacia del sistema de alerta inmediata al revelar reacciones adversas que son difíciles o imposibles de descubrir mediante sistemas basados en la notificación espontánea;

*b)* facilitando datos cuantitativos sobre la incidencia global de las reacciones adversas y de los efectos específicos de ciertos medicamentos, gracias al empleo de técnicas epidemiológicas;

c) aportando los datos de numerador y de denominador necesarios para calcular las tasas y permitiendo así evaluar las notificaciones sobre presuntas reacciones adversas procedentes de centros nacionales o internacionales o de otras fuentes;

d) permitiendo la identificación de grupos de pacientes muy expuestos a ciertos medicamentos o predispuestos a las reacciones adversas;

e) facilitando la identificación y el estudio de las reacciones adversas producidas por interacciones medicamentosas, cuestión de creciente importancia en los pacientes hospitalizados a los que a menudo se les administran varios medicamentos al mismo tiempo;

f) ayudando a determinar si las reacciones adversas provienen de la dosis, el origen o la calidad del medicamento.

La organización de la vigilancia farmacológica intensiva en los hospitales estimulará los estudios farmacológicos, bioquímicos, inmunológicos y genéticos que servirán de base para aclarar los mecanismos de esos efectos.

Para ser eficaz, la vigilancia farmacológica intensiva en los hospitales requiere personal bien preparado; puede facilitarse mediante el establecimiento de sistemas más perfectos de prescripción y de registro de los medicamentos administrados. Su empleo exige la adopción general de una terminología y clasificación uniformes de los medicamentos, las reacciones adversas y las enfermedades. Los hospitales con sistemas de vigilancia intensiva podrán ser designados centros de referencia conforme se vayan desarrollando los sistemas nacionales e internacionales.

La reunión formuló las siguientes recomendaciones :

1) Debe alentarse a los hospitales a mejorar la notificación de las presuntas reacciones medicamentosas adversas a centros apropiados, ya que con ello se pueden reducir mucho los peligros inherentes al empleo de medicamentos.

2) Todos los médicos de los hospitales deben encargarse de notificar las presuntas reacciones adversas a los medicamentos. Ahora bien, convendría que en cada hospital o grupo de hospitales hubiera una persona o un equipo responsable de la organización de los programas de vigilancia farmacológica. La reforma de los sistemas hospitalarios de registro y archivo podría facilitar mucho esa notificación. El estudio de las reacciones adversas y de su importancia debe formar parte de los planes de enseñanza de todas las escuelas de medicina, salud pública, odontología, enfermería y farmacia.

3) Deben establecerse sistemas de vigilancia farmacológica intensiva en cierto número de hospitales que podrán servir de centros de refe-

rencia en diferentes países. La misión de fomentar y coordinar esas actividades debe confiarse a centros nacionales que contarán con la asistencia de la OMS.

4) Debe estimularse la organización de actividades de vigilancia farmacológica en los países donde todavía no se han iniciado. Los centros nacionales, a medida que se vayan creando, deberán encargarse de desarrollar y mejorar los sistemas de notificación espontánea dentro del país y asimismo de organizar la vigilancia intensiva en algunos hospitales. Conviene que incluso en los países que no poseen un sistema nacional de notificación se emprendan actividades de vigilancia en los hospitales.

5) La OMS debe fomentar la vigilancia farmacológica en los hospitales por los siguientes medios :

*a)* contribuyendo a la organización de sistemas de vigilancia farmacológica en los países en desarrollo (si se establecieran sistemas de vigilancia intensiva en algunos hospitales de esos países, tales establecimientos podrían servir de centros de referencia en el marco del sistema de vigilancia internacional a medida que éste se vaya desarrollando);

*b)* preparando normas de terminología, clasificación y codificación que resulten aceptables en el plano internacional para la ordenación de datos;

*c)* cooperando en la formación de personal;

*d)* fomentando el análisis de los resultados ya obtenidos en los pocos centros dotados de sistemas de vigilancia intensiva, a fin de determinar la conveniencia de agrupar esos datos con fines de síntesis.

6) La OMS debe buscar la mejor manera de recoger e integrar los datos obtenidos por los centros nacionales de vigilancia — mediante la notificación espontánea o la vigilancia intensiva en los hospitales — y por los centros especiales. En esta labor habrá que prestar una atención preferente a los problemas metodológicos.

7) En colaboración con los centros nacionales y centros especiales, la OMS deberá estudiar los métodos más eficaces para hacer llegar a los médicos, a la industria farmacéutica y al público en general una información exacta y objetiva acerca de los medicamentos y de las reacciones adversas que pueden provocar.

---

## BIBLIOGRAFIA

- Borda, I. T., Slone, D. y Jick, H. (1968) Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program, *J. Amer. med. Ass.*, **205**, 645-647
- Coull, D. C., Marron, A. C., Crooks, J. y Weir, R. D. (1968) Drug monitoring in the health services, *Hlth Bull. Scot. Home Hlth Dept.*, **26**, 38
- Crooks, J., Calder, G. y Weir, R. D. (1967) Drugs in hospital, *J. roy. Coll. Phycns Lond.*, **1**, 233
- Evans, D. A. P. y White, T. A. (1964) Human acetylation polymorphism, *J. Lab. clin. Med.*, **63**, 394
- Finney, D. J. (1965) The design and logic of a monitor of drug use, *J. chron. Dis.*, **18**, 77
- Gillette, R. (1967) *Individually different responses to drugs according to age, sex and functional or pathological state*. En : Wolstenholme, G. y Porter, R., ed., *Drug responses in man*, Londres, Churchill (Ciba Foundation Volume)
- Hurwitz, N. A. y Wade, O. L. (1969) The incidence of adverse reactions in relation to the use of drugs in hospital, *Brit. med. J.*, **1**, 531
- Jick, H., Slone, D., Borda, I. T. y Shapiro, S. (1968) Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex, *New Engl. J. Med.*, **279**, 284
- Koch-Weser, J., Sidel, V. W., Sweet, R. H., Kanarek, P. y Eaton, A. E. (1969) Factors determining physician reporting of adverse drug reactions, *New Engl. J. Med.*, **280**, 20
- Kunin, C. M. y Finland, M. (1959) Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. 3. Penicillin, streptomycin and kanamycin, *J. clin. Invest.*, **38**, 1509
- Lasagna, L. (1964) The diseases drugs cause, *Prospect. Biol. Med.*, **7**, 457
- OMS, Grupo Científico sobre Principios Aplicables a la Evaluación Clínica de los Medicamentos (1968) *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, Nº 403
- Seibert, S., Brunges, S., Soutter, J. C., Maronde, R. F. (1967) Utilization of computer equipment and techniques in prescription processing, *Drug Intelligence*, **1**, 343
- Seidl, L. G., Thornton, G. F., Smith, J. W. y Cluff, L. E. (1966) Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. 3. Reactions in patients on a general medical service, *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, **119**, 299
- Sidel, V. W., Koch-Weser, J., Barnett, O. y Eaton, A. (1967) Drug utilisation and adverse reactions in a general hospital, *Hospitals*, **41**, 80
- Slone, D., Jick, H., Borda, I. T., Chalman, T. C., Feinleib, M., Muench, H., Lepworth, L., Bellotti, C. y Gilman, B. (1966) Drug surveillance utilising nurse monitors, *Lancet*, **2**, 901