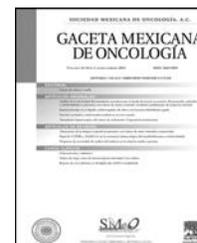




SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



## EDITORIAL

# Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente



## Pharmacovigilance in oncology: A current challenge

La farmacovigilancia (FV) es la ciencia que engloba una serie de actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos<sup>1</sup>.

«Farmacovigilancia» es un vocablo francés que, según el profesor Bernard Begaud, describe una disciplina que involucra la detección, evaluación y prevención de los efectos no deseables de los medicamentos<sup>2</sup>. Existe otra definición, descrita por el Dr. Lawson, como el reconocimiento temprano de las reacciones adversas, considerándola parte de la ciencia de la farmacoepidemiología<sup>2</sup>. Por su parte, la OMS define la FV como «una ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con medicamentos»<sup>3</sup>.

En este momento quisiera recordar una frase que aprendimos en la Facultad de Medicina, atribuida a Hipócrates: *primum non nocere*, es decir, «ante todo no hacer daño», y el proceso de FV refuerza este concepto: ante todo la seguridad del paciente, actualmente teniendo muy claro el balance riesgo/beneficio; en otras palabras, seguridad/eficacia.

### Antecedentes históricos

La seguridad de los medicamentos antes no era realmente una preocupación, dado que se evaluaba exclusivamente su efecto terapéutico. Pero en el año de 1961 el obstetra William McBride publicó en la revista *The Lancet* lo que se denominó la tragedia de la talidomida, donde se reportó alrededor de un 20% de presencia de focomelia en asociación con el uso de talidomida cuando esta había sido prescrita como antiemético e hipnótico durante el embarazo<sup>4</sup>. Tan solo en lo que en aquel entonces era la República Federal Alemana se vieron afectados 4,000 individuos.

Este hecho despertó una gran preocupación en todo el mundo con respecto a la seguridad de los medicamentos, y se tomó como punto de partida para desarrollar un camino viable que antes que nada evaluara la seguridad de los medicamentos.

En respuesta, diversas autoridades sanitarias y de registro farmacéutico, así como la OMS, implementaron diversos programas de FV<sup>3</sup>.

Por ejemplo, en 1964, en el Reino Unido se lanzó un programa de sistema de monitorización de seguridad de medicamentos denominado «Sistema de la tarjeta amarilla»<sup>1</sup>. En 1968 la OMS lanzó programas internacionales con el mismo objetivo: reportar la seguridad respecto a los eventos adversos asociados al uso de medicamentos con la idea de proteger a los pacientes<sup>5</sup>. La seguridad de los medicamentos fue fortalecida y sistematizada después del establecimiento de los programas internacionales de la OMS para la monitorización de medicamentos en 1968<sup>5,6</sup>.

En la actualidad, la seguridad de los medicamentos se ha convertido en una preocupación mundial y, por lo tanto, se volvió una prioridad. De hecho, es de los primeros problemas que debe evaluar una empresa farmacéutica al tratar de poner un medicamento a disposición en el mercado.

### Procedimientos de reporte de datos de seguridad

Hoy en día se tiene bien identificado que una de las limitaciones de los estudios clínicos estriba en que no pueden generar datos suficientes de seguridad de los medicamentos para apoyar programas de detección y seguimiento de acuerdo a proyectos de salud pública; por lo tanto, se deben tomar medidas que permitan monitorizar de manera continua la seguridad de los medicamentos como parte de la normatividad de registro sanitario.

Es indiscutible que el papel principal para desarrollar una cultura de reporte de las reacciones secundarias a los medicamentos recae en los profesionales de la salud, entendiendo como profesionales sanitarios a los médicos adscritos o en formación, a los estudiantes de medicina, al personal de enfermería, a los farmacéuticos, etc.

Entonces, una de las primeras preguntas que se podrían plantear es:

¿Se deben reportar todas las reacciones, incluso las ya conocidas?

Indudablemente, la respuesta es «sí», puesto que lo reportado solo implica una sospecha de una reacción medicamentosa, donde quien reporta solo sospecha que existe una relación con un medicamento y que el medicamento puede ser el causante de la reacción o no. Evidentemente, nadie puede esperar hasta que la reacción adversa sea seria o muy seria e inequívocamente auténtica para elaborar el reporte.

Es importante el crear una cultura del reporte. Esto solo se puede lograr a través de una interacción constante con los pacientes, sus familiares, sus allegados y conversar con ellos sobre los potenciales problemas durante el curso de su tratamiento.

Aquí me gustaría comentar el hecho de que existen argumentos que no favorecen el reporte adecuado dentro de un programa de FV, como:

1. La sobrecarga de trabajo de los profesionales de la salud, aunada en ocasiones a la dificultad para identificar una reacción adversa.
2. Por otro lado, una reacción adversa puede ser interpretada como un indicio de mala atención médica o de incompetencia (falta de conocimiento, experiencia o habilidades por parte de los profesionales de la salud), lo cual es una conjetura equivocada. Por lo tanto, es necesario trabajar más en desarrollar una verdadera filosofía de lo que es una cultura del reporte, tomando en consideración que algunas reacciones adversas no podrán ser evitadas, pero sí prevenidas.
3. El reporte de una reacción adversa atribuida erróneamente a un medicamento podría causar un daño o una concepción equivocada acerca de la verdadera naturaleza de su perfil de seguridad/eficacia que sería muy difícil de revertir por parte de la empresa farmacéutica, las instituciones o los médicos, lo cual, en última instancia, redundaría en que se dejara de beneficiar a un determinado grupo de pacientes.

Por lo tanto, la siguiente pregunta sería: ¿Cuál de las evaluaciones podría señalar que una reacción adversa es atribuible a un medicamento y no a otro o que dicha reacción no depende de causas que involucren a los medicamentos relacionados con la prescripción médica?

La respuesta está relacionada muy probablemente con el hecho de que el cuerpo humano es complicado y cada individuo responde de forma diferente a un medicamento u otro. Por lo tanto, la evaluación debe tener en consideración siempre la relación temporal y la plausibilidad, así como la ausencia de otras explicaciones, a fin de proteger a los pacientes de un posible daño y aprender de experiencias pasadas conocidas en todo el mundo. Por supuesto, todo esto solo es posible a través de un procedimiento adecuado de reporte<sup>6</sup>.

## Reacciones adversas a medicamentos oncológicos

En la oncología el reporte espontáneo de las reacciones adversas a los medicamentos tradicionalmente ha sido considerado el método más eficaz para generar señales de alerta

sobre riesgos potenciales asociados a tratamientos farmacológicos relacionados con el cáncer.

Normalmente, esta situación permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias desarrollen medidas regulatorias, con el objeto de prevenir algún daño en la mayoría de los pacientes.

Existen varios campos de la medicina donde la eficiencia del reporte espontáneo de los eventos adversos en la evaluación de la seguridad de los medicamentos es materia de un debate que debe evaluar varios puntos de vista. Uno de estos campos es la oncología.

La FV encaminada a la detección de reacciones adversas asociadas a agentes antineoplásicos en pacientes con cáncer requiere de programas y proyectos de frecuente actualización, puesto que la oncología es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Dichos medicamentos son, en su mayoría, primeros en su clase como, por ejemplo, nuevos agentes quimioterapéuticos o productos que actúan sobre receptores que no habían sido contemplados previamente y que ahora son considerados blancos terapéuticos, o novedosos medicamentos biotecnológicos acerca de los cuales tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia. Por lo tanto, han sido requeridas precauciones adicionales en lo que se refiere a la monitorización de la seguridad, y ahora también de la eficacia con estas opciones terapéuticas.

Seruga et al. compararon la actualización de la información para prescribir (IPP) de la aprobación inicial de 12 medicamentos antineoplásicos a fin de evaluar el número de eventos adversos relevantes identificados durante su uso en el mercado. Este estudio pudo identificar 76 reacciones adversas serias reportadas, lo cual hizo necesario actualizar las IPP. El 50% de dichas reacciones adversas fueron consideradas potencialmente mortales<sup>7</sup>.

De esta muestra el 58% de las reacciones adversas no habían sido descritas en la IPP original. Por lo tanto, después de una media de 4.3 años entre la fecha de aprobación inicial y la actualización de su IPP, el 42% de los fármacos antineoplásicos evaluados insertaron una o más advertencias adicionales de seguridad en su IPP. Aunque habrá que esclarecer si estas circunstancias pudieran deberse en parte al retraso en la actualización de las IPP de los medicamentos, principalmente en aquellos aprobados en forma acelerada<sup>7</sup>.

La consideración de aspectos de este tipo como potenciales riesgos muestran el compromiso con el desarrollo de una cultura de reporte de reacciones adversas en la oncología a través de programas de capacitación y concientización; concretamente, una culturización que logre concitar el compromiso tanto de pacientes, familiares y amigos como de los equipos de salud. Si bien es cierto que varios de los nuevos medicamentos fueron aprobados de manera acelerada por las autoridades de registro sanitario para beneficio de varios grupos de pacientes con cáncer, también debemos ayudar a dichas autoridades a conocer mejor el perfil tanto de seguridad como de eficacia de los fármacos a través del reporte de los eventos adversos, a fin de reducir el tiempo de identificación de eventos adversos relevantes asociados a dichos medicamentos oncológicos.

Sin embargo, con este tipo de productos, las funciones de la FV van más lejos, puesto que son varias las interrogantes que pueden comenzar a surgir.

Por ejemplo, ¿qué sucederá a lo largo del tiempo, principalmente con productos que por sí mismos o por la presencia de impurezas pudieran presentar un comportamiento potencialmente genotóxico? Esta situación se puede ejemplificar con un caso relacionado con el uso de tioguanina, aprobada en 1965 para el tratamiento de la leucemia mieloide y linfoblástica agudas, y cuyo mecanismo de acción se asocia a leucopenia, la cual indujo depresión de la médula ósea en un paciente 36 años después de recibir la autorización de comercialización<sup>3</sup>.

El subreporte es un problema común en la FV y es notablemente más acentuado con los medicamentos oncológicos. La percepción del riesgo/beneficio del tratamiento por los médicos suele ser condicionada por la severidad clínica y el pronóstico de la enfermedad a tratar. Dado que los enfermos con cáncer son considerados en su mayoría pacientes de alto riesgo, y varios de los tratamientos son tóxicos, el umbral para el reporte espontáneo de las reacciones adversas es, desafortunadamente, bajo.

Asimismo, es relativamente frecuente que el oncólogo tienda a subvalorar la importancia de reportar cualquier evento adverso, puesto que el establecimiento de la relación con la enfermedad no es sencillo en este tipo de pacientes, ya de por sí complejos en su manejo, y el oncólogo pudiera inclinarse a atribuir el evento adverso a otra enfermedad subyacente al diagnóstico oncológico o a progresión tumoral.

También es preciso considerar que el reporte de los eventos adversos en oncología es presentado más frecuentemente por los oncólogos a sus colegas través de reuniones médicas o publicaciones que a las autoridades sanitarias.

Finalmente, cabe señalar que varias toxicidades se asocian a medicamentos considerados como «tradicionales» en la oncología, y que son frecuentes y previsibles como, por ejemplo, la depresión de la médula ósea, depresión, náuseas, emesis, alopecia, sin considerar que, en la actualidad, muchos de dichos fármacos ya se encuentran dentro del grupo de los medicamentos genéricos y cuya manufactura podría no satisfacer las buenas prácticas de fabricación (*good manufacturing practices*) y que, aunque los oncólogos cuenten con la capacitación adecuada para identificarlas, algunos fármacos podrían salir de los márgenes de la experiencia y ser incluso más tóxicos o menos efectivos y, por lo tanto, también deben reportarse todas las reacciones asociadas.

### Experiencia clínica temprana y farmacovigilancia temprana dentro del desarrollo de un medicamento

En conjunto con lo expuesto previamente, a los pacientes se les explica lo que es un evento adverso y se les pide que lo reporten al equipo de salud o incluso puede enseñárseles a reportarlo directamente a través de Internet al Centro Nacional de Farmacovigilancia, lo cual sería una práctica sumamente interesante para mejorar tanto la monitorización como la eficiencia de la FV de medicamentos oncológicos.

Los retos a enfrentar serían:

1. Desarrollar un formato electrónico o en papel de características más amigables para comunicar el reporte de una manera más rápida y precisa, tanto a las autoridades institucionales y hospitalarias como a las autoridades sanitarias.
2. Insistir en que la cantidad y la calidad de la información enviada a los comités locales de FV y a las autoridades sanitarias sea consecuente con lo consignado en el expediente clínico<sup>8</sup>.
3. La creciente necesidad de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer, así como su relevancia clínica en la enfermedad, confieren un alto valor a los reportes de FV en beneficio de nuevas opciones de tratamiento e incrementan el grado de aceptabilidad de los problemas de seguridad.

Por ejemplo, en sociedad con profesionales sanitarios y enfermos de cáncer, varias autoridades sanitarias, entre ellas la FDA, la EMA y las autoridades de registro sanitario de México y otros países, han acelerado los procesos para la aprobación de medicamentos contra el cáncer utilizando sistemas como, por ejemplo, el de Farmacovigilancia Intensiva en México.

Esto obedece a que los equipos de salud y los médicos oncólogos son conscientes de que la población expuesta a medicamentos antineoplásicos en los estudios clínicos previos a la comercialización de un fármaco (fases 1, 2 y 3) es muy diferente a la que recibe el medicamento tras su comercialización.

El balance entre el riesgo y el beneficio cambia con respecto a los estudios clínicos iniciales. Por ejemplo, si un nuevo medicamento antineoplásico es examinado en una mayoría de pacientes que han recibido de 3 a 5 líneas antes de ingresar en el estudio clínico y que, por lo tanto, presentan un alto nivel de deterioro debido a los tratamientos antineoplásicos recibidos previamente, sumando a todo esto historias clínicas a menudo complicadas, resulta difícil explicar la evolución natural de la enfermedad con el tratamiento examinado. Debido a la necesidad médica de nuevos fármacos, es importante considerar el reporte de las reacciones adversas como una herramienta importante para generar señales de riesgo, las cuales pueden ser investigadas bajo protocolos diseñados en el presente, con el beneficio de que se contará con información en un futuro, lo cual es la base de una nueva tendencia a la que se ha denominado «medicina traslacional», la cual requiere, particularmente, precauciones en la evaluación de la causalidad y la identificación del riesgo durante la experiencia generada directamente con el uso de los medicamentos tras su comercialización.

La presente revisión tiene como objetivo destacar la importancia de recabar información que permita construir bases de datos sólidas sobre eventos adversos, así como datos de efectividad de los medicamentos oncológicos, a fin de generar mejores planes de manejo de riesgo y abrir la posibilidad a la aprobación y el acceso a medicamentos más efectivos y menos tóxicos de manera más expedita.

## Conclusiones

La FV tiene como objetivo el rápido reconocimiento de reacciones adversas no conocidas en medicamentos nuevos, así como fomentar un mejor conocimiento de los medicamentos ya conocidos, evaluar la frecuencia de las reacciones adversas y crear proyectos para la identificación de factores de riesgo de nuevos productos, pero también evaluar medicamentos que se encuentran en el mercado en forma de genéricos y que de no seguir de manera puntual las buenas prácticas de fabricación podrían generar toxicidades imprevistas o falta de eficacia. Es evidente que los datos generados en los estudios clínicos no son suficientes para identificar los eventos adversos asociados a medicamentos que son lanzados al mercado, y que la generación de datos «del mundo real» depende del trabajo en equipo de las autoridades sanitarias, los pacientes y los equipos de salud, tanto institucionales como privados, a fin de evolucionar al objetivo deseado: mejores medicamentos para el tratamiento del cáncer, tanto en lo que se refiere a su eficacia como a su perfil de seguridad.

Finalmente, para comprender la magnitud de las dificultades para generar datos confiables, he aquí un ejemplo:

Para encontrar la incidencia de un evento en 10,000 personas se necesitaría una muestra de cuando menos 30,000 personas. Esto hace que incluso en los estudios mejor diseñados la información de seguridad resulte insuficiente.

Por lo tanto, la FV permite que empresas farmacéuticas (tanto las de productos innovadores como las de genéricos) lleven a cabo una vigilancia de sus productos una vez comercializados a través de una monitorización sistemática que proporciona las vías pertinentes que permiten evaluar adecuadamente su productos en beneficio de los pacientes.

En México, por ejemplo, todo profesional de la salud tiene la obligación de reportar cualquier evento adverso ocurrido en el territorio nacional con cualquier medicamento en un formato publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de enero de 2013 y que puede ser consultado en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013)<sup>9</sup>.

## Agradecimientos

El autor agradece a la Lic. Adriana Mayoral todo el apoyo bibliográfico para hacer posible este editorial.

## Referencias

1. Samson Varghehese S. Pharmacovigilance. *Hygeia JD Med.* 2014;6:1-2.
2. Santosh KC, Tragulpiankit P. Pharmacovigilance: An overview. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Science.* 2011;38:1-7.
3. The importance of PV. Geneva: WHO; 2002.
4. Mc Biride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961;278:1358.
5. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998;351:1200-1.
6. Meyboom R. Pharmacovigilance in a changing world. *Klin Farmakol Farm.* 2011;25:102-11.
7. Seruga B, Sterling L, Wang L, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III trials. *J Clin Oncol.* 2011;29:174-85.
8. Richey EA, Lyons EA, Nebeker JR, et al. Accelerated approval of cancer drugs: Improve access to therapeutic breakthroughs or early release on unsafe and ineffective drugs. *J Clin Oncol.* 2009;27:4698-5405.
9. Diario Oficial de la Federación Lunes 7 de enero de 2013. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013)

José Aurelio Athié Rubio\*

*Ex-presidente del Consejo Mexicano de Oncología,  
Oncólogo Médica Sur, México D.F., México*

\* Autor para correspondencia. Médica Sur, Puente de Piedra 150, Colonia Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, Torre II Consultorio 601, México D.F.

*Correos electrónicos:* jose.athie@gmail.com,  
athie@hotmail.com