

FARMACOLOGÍA GENERAL

Farmacología General (Primera edición) 2004
Farmacología General (Primera reimpresión) 2006
Farmacología General (Segunda edición) 2008
Farmacología General (Segunda reimpresión) 2011
Farmacología General (Tercera edición) 2013
Farmacología General (Primera edición en coedición) 2019

D.R. © Universidad Autónoma de Aguascalientes
Av. Universidad No. 940
Ciudad Universitaria
C.P. 20131, Aguascalientes, Ags.
www.uaa.mx/direcciones/dgdv/editorial/

D.R. © Universidad de Guadalajara
Av. Juárez No. 975
Guadalajara, Jal.
www.udg.mx

Compiladores:
D.R. © Fernando Jaramillo Juárez
Ernesto Germán Cardona Muñoz
Ana Rosa Rincón Sánchez

D.R. © Elvia Engracia Patricia Herrera Gutiérrez (PROLOGUISTA)
Salvador Acevedo Martínez
Lorena Cabrera Navarro
Alicia Cachón Coello
Carlos Alberto Calderón Ospina
David Cardona Müller
Ernesto Germán Cardona Muñoz
Amador Covarrubias Pinedo
Nory Omayra Dávalos Rodríguez
Eduardo de la Cerda González
Bruno Escalante Acosta
Carlos Enrique Escárcega González
Ricardo Espinosa Tanguma
María Elena Fonseca Rodríguez
Adriana Galaviz Muro
Gonzalo García Vargas
Leonel García Benavides
Martín Gerardo Rodríguez
José Luis Góngora Alfaro
Roberto Carlos González López
Raquel Concepción Goytia Acevedo
Abel Hernández Chávez
María Cristina Islas Carbajal
Fernando Jaramillo Juárez

ISBN UAA 978-607-8652-63-1
ISBN UdeG 978-607-547-546-2

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

Farmacología general / Fernando Jaramillo Juárez,
Ernesto G. Cardona Muñoz, Ana Rosa Rincón Sánchez,
compiladores; [Salvador Acevedo Martínez... et al.], -- 1ª
ed. en coedición. -- Aguascalientes, Ags.: Universidad
Autónoma de Aguascalientes; Guadalajara, Jal.:
Universidad de Guadalajara, 2019.

478 p.: il.; 27 cm. (Textos universitarios. Ciencias
básicas)

Incluye bibliografías

ISBN 9786078652631 (UAA)
ISBN 9786075475462 (UdeG)

1. Farmacología - Manuales 2. Farmacia - Investigaciones
I. Jaramillo Juárez, Fernando, compilador II. Cardona
Muñoz, Ernesto Germán, compilador III. Rincón Sánchez,
Ana Rosa, compilador IV. Acevedo Martínez, Salvador,
autor V. Series.

615.1 F2335 CDD

Brissia Lazalde Medina
Amparo Leal Vargas
Javier Llamas Viramontes
Fernando Magdaleno Verduzco
Fabiola Patricia Medina Barajas
Estela Meléndez Camargo
José Miguel Mora Martínez
Marco Antonio Morales García
Adriana Muñoz Talavera
Xóchitl María Mayely Ordaz Ruiz
Andrés Manuel Pérez-Acosta
Francisco Anibal Posadas del Río
María Guadalupe Ramos Zavala
José Luis Reyes Sánchez
Miguel Arturo Reyes Romero
Ana Rosa Rincón Sánchez
María Luisa Rodríguez Vázquez
David Servín Hernández
Fernando Rafael Siller López
Sylvia Elena Totsuka Sutto
Roberto Alejandro Valle Armienta
Juan Roberto Valle Aguilera
Zaida María Villa Deluna
Sergio Alberto Viruete Cisneros

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Aguascalientes
y a la Universidad de Guadalajara
por el apoyo otorgado para la publicación de este libro.

Al personal del Departamento Editorial de la UAA
por su profesionalismo y esmero en la edición de esta obra.

- Mar, J., Antoñanzas, F., Pradas, R., Arrozpide, A. (2010). Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*, 24(3), 209-214.
- McGhan, W. F., Al, M., Doshi, J. A., Kamae, I., Marx, S. E., Rindress, D. (2009). The ISPOR Good Practices for Quality Improvement of Cost-Effectiveness Research Task Force Report. *Value Health*, 12(8), 1086-1099.
- Ortiz Amezquita, E. A., Plata Castillo, L. (2011). Análisis de la utilidad de los años de vida ajustados a calidad en la toma de decisiones costo-efectivas. *Rev CES Salud Pública*, 2(2).
- Ortmeir, B. G. (2012). Resultados económicos. En Smith, M. C. & Wertheimer, A. I. (Comps.), *Aspectos sociales y conductuales de la atención farmacéutica* (pp. 431-447). México: Editorial Universidad Autónoma Metropolitana, Cap. 16,
- Parkín, D. M., Kramarova, E., Draper, G. J. *et al.* (1999). International incidence of childhood cáncer, *IARC Scientific Publications*, France, Vol. II.
- Ramsey, S. D., Wilke, R. J., Briggs, A. H. *et al.* (2005). Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value Health*, 8, 521-533.
- Ramsey, S. D., Willke, R. J., Glick, H. A. *et al.* (2015). Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II: An ISPOR good research practices task force report. *Value Health*, 18, 161-172.
- Roberts, M. (2014). Introduction to Modeling Methods. ISPOR 19th Annual International Meeting, 3-38.
- Smith, T. C., Khatcheressian, J., Lyman, G. H. *et al.* (2006). Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 24(19), 3187-3205.
- Sullivan, S. D., Mauskopf, J. A., Augustovski, F. *et al.* (2014). Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Budget Impact Analysis. *Value Health*, 17, 5-14.
- Urzúa, M. A. (2010). Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. *Rev Méd Chile*, 138(3), 358-365.
- Weinstein, M. C., O'Brien, B., Hornberger, J. *et al.* (2003). Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health*, 6, 9-17.
- Weycker, D., Hackett, J., Edelsberg, J. S. *et al.* (2006). Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacotherapy*, 40(3), 402-407.

FARMACOVIGILANCIA Y AUTOMEDICACIÓN

15

Dr. Carlos Alberto Calderón Ospina
Dr. Andrés Manuel Pérez-Acosta
Universidad del Rosario-Bogotá, Colombia

Introducción

Es posible que no exista claridad absoluta sobre los orígenes, el alcance y los objetivos de la farmacovigilancia, a pesar de que muchas personas, especialmente relacionadas con el tema de la salud, sepan cuál es el significado de la palabra. De manera frecuente, se presenta una confusión en relación con los términos esenciales de la farmacovigilancia y los métodos empleados para su ejercicio, así como un gran desconocimiento de su desarrollo actual en el ámbito local e internacional. Además, no siempre hay claridad sobre su relevancia desde el punto de vista de la salud pública y cómo es posible contribuir con esta disciplina ejerciendo una actitud consciente, vigilante y crítica en relación al uso y efectos de los medicamentos en los pacientes.

Por lo antes expuesto, es necesario contar con una revisión actualizada que permita establecer y clarificar las definiciones más importantes en farmacovigilancia, que recorra brevemente su historia, permita entender su justificación, conduzca a conocer los métodos más comunes para clasificar las reacciones adversas a medicamentos, y dibuje un panorama sobre el estado actual y los alcances de la disciplina.

Historia y definiciones

La historia de la farmacovigilancia como disciplina formalmente establecida está ligada a la historia del fármaco talidomida, comercializado en 1957 como un medicamento de venta libre, con propiedades sedantes, ansiolíticas y un "excelente margen de seguridad", lo cual permitía su utilización en diferentes poblaciones de pacientes, incluyendo mujeres gestantes, entre quienes se promocionaba como la primera elección para el manejo de la hiperémesis gravídica. Las graves fallas en la evaluación de la talidomida durante su desarrollo no tardaron en mostrar resultados desfavorables: un año después de su comercialización aparecieron los primeros reportes de neuritis periférica, asociados al uso del medicamento. Dos años después, a finales de 1961, cuando la talidomida estaba disponible en 46 países con 37 nombres comerciales distintos, se vinculó su consumo durante el embarazo a una serie de malforma-

ciones congénitas que incluyen amelia y focomelia (extremidades superiores muy cortas o prácticamente inexistentes). Se calcula que entre 8,000 y 12,000 recién nacidos fueron afectados por la talidomida, de los cuales, 5,000 pudieron haber sobrepasado la infancia.

Más allá de su retiro temporal del mercado en 1962 (desde hace algunos años el medicamento se ha vuelto a comercializar para el manejo de una condición distinta, el eritema nodoso leproso), el desastre de la talidomida produjo un llamado de atención a los pacientes y profesionales de la salud que advirtieron sobre la evaluación insuficiente de los medicamentos antes de su comercialización. Además, se subrayó la existencia de riesgos desconocidos asociados al uso de cualquier medicamento, en especial los de reciente introducción al mercado.

En gran medida, en los Estados Unidos se libraron del desastre de la talidomida gracias a un incidente ocurrido en 1937, relacionado con un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente, y que generó más de 100 muertes en ese país. Este hecho dio lugar a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, USA), el estatuto que hoy en día sigue siendo la base para la regulación de estos productos por parte de la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration, FDA), agencia regulatoria de medicamentos y otros productos para uso humano en los Estados Unidos.

El incidente de la talidomida dio lugar a los primeros esfuerzos internacionales sistemáticos dirigidos a fortalecer aspectos de seguridad de los medicamentos. Fue entonces cuando la Sexagésima Asamblea Mundial de la Salud (1963) adoptó una resolución que reafirmó la necesidad de una acción temprana con respecto a la diseminación rápida de información sobre las reacciones adversas a medicamentos. Esta iniciativa condujo, más adelante, a la creación del "Proyecto Piloto de la Organización Mundial de la Salud para el monitoreo de medicamentos", en 1968. El propósito de este proyecto fue desarrollar un sistema aplicable internacionalmente para detectar efectos adversos de los medicamentos desconocidos o poco entendidos. Desde entonces, se dice que comenzó la práctica y la ciencia de la farmacovigilancia. Para ello, se desarrollaron sistemas en los estados miembros para la recolección y evaluación de casos individuales ante reacciones adversas, y éstos se recopilaron en una base de datos central, con el objetivo de apoyar el trabajo de las agencias regulatorias nacionales de medicamentos, y así mejorar el perfil de seguridad de los mismos, con el fin de ayudar a evitar desastres posteriores.

Esto dio origen al Centro de Monitoreo de Uppsala-Suecia (Uppsala Monitoring Centre) que inició sus actividades en 1978 y que, desde entonces, es el centro colaborador de la OMS en materia de farmacovigilancia. Luego del episodio de la talidomida, en la década de 1960 se documentaron en Boston ocho casos de una forma rara de cáncer de vagina (adenocarcinoma de células claras). Un estudio de casos y controles permitió establecer la relación causa-efecto entre la exposición al dietilestilbestrol *in utero* (medicamento empleado por las mujeres gestantes con propensión a abortar) y la presentación de cáncer en las hijas, varios años después, al momento de alcanzar la pubertad.

Casos más recientes, como el retiro del mercado de la sibutramina (medicamento anti-obesidad ampliamente empleado en el mundo) en el año 2010, debido a un aumento del riesgo cardiovascular, ilustra la relevancia actual de la farmacovigilancia, al igual que la constante comercialización de productos medicinales sobre los cuales no existe el conocimiento suficiente sobre su perfil de seguridad. En ese mismo año (2010), la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA), decidió retirar del mercado al medicamento antidiabético rosiglitazona, debido, también, a eventos adversos cardiovasculares.

En la actualidad, hay una preocupación muy fuerte con respecto a los inhibidores de la bomba de protones, medicamentos para el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica que tradicionalmente se han considerado seguros y que son de venta libre en muchos países, pero que al ser usados de manera crónica, pueden generar deficiencias nutricionales (vitamina B12, magnesio, hierro), daño renal, osteoporosis, infección secundaria por *Clostridium difficile*, rabdomiólisis, anemia, trombocitopenia y, más recientemente, se ha descrito que podrían aumentar el riesgo de demencia.

Por lo anterior, en el 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la farmacovigilancia como "la ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos". Esta definición difiere de la que fue inicialmente propuesta por la misma OMS, varios años atrás, en la que el término se centró en el estudio y en la detección de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Hoy en día, se acepta que la farmacovigilancia es una disciplina más amplia que abarca cualquier problema relacionado con los medicamentos (PRM).

Así, con el fin de delimitar el desarrollo conceptual de este término, es importante establecer la definición de RAM y de PRM. Una RAM, también llamada "efecto adverso a un medicamento", corresponde a una "respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, y que ocurre con las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas". De esta definición se extraen dos puntos importantes:

- 1) La RAM genera, en toda circunstancia, efectos indeseados para el paciente (concepto que la diferencia del efecto colateral no necesariamente dañino).
- 2) Ocurre dentro de un contexto médico habitual, lo que, a su vez, la distingue, por ejemplo, de la intoxicación medicamentosa, en la cual se emplea una dosis del medicamento que está claramente por encima de la recomendada y que, en ocasiones, conlleva el carácter de intencionalidad.

Por otro lado, se puede definir a los PRM como: "aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación". Si consideramos que la farmacovigilancia abarca los PRM, se entiende que esta disciplina debe abordar no sólo las RAM, sino cualquier alteración en la cadena del medicamento que conduzca a este desenlace. A manera de ejemplo, un paciente que se automedica incurre en un PRM que, a su vez, es objeto de estudio de la farmacovigilancia.

Por ende, si tomáramos como ejemplo a un paciente con un antecedente de enfermedad ácido-péptica que desarrolla un empeoramiento de su gastritis secundaria a la automedicación de ácido acetilsalicílico (ASA), la aplicación de la farmacovigilancia no sólo tendría que abordar la ocurrencia de la gastritis y su relación con el consumo de ASA, sino también la automedicación como un fenómeno independiente. Es importante señalar que no debe asumirse que en toda RAM existe un error de medicación, puesto que en algunos pacientes pueden ocurrir incluso en el contexto del uso recomendado del medicamento. Sin embargo, en un porcentaje importante de casos, muchas RAM pueden prevenirse.

Cabe anotar que con frecuencia se confunden las denominaciones Evento (experiencia) Adverso a Medicamento (EAM) con RAM. La diferencia reside en la relación de causalidad, puesto que mientras no se demuestre una relación causa-efecto entre el consumo de un medicamento y la ocurrencia del evento clínico, toda RAM debe considerarse un EAM. Por tal razón, se afirma que una RAM es también un EAM, pero no todos los EAM pueden definirse como RAM, hasta que no se demuestre su imputabilidad. Así, por ejemplo, a pesar de que se haya identificado en niños una asociación entre el consumo simultáneo de acetaminofén e ibuprofeno y la generación de fascitis necrosante, no se ha validado una relación de causalidad, por lo que, hasta el momento, éste debería ser considerado un EAM.

Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos

Las RAM pueden clasificarse según distintos criterios, que incluyen la categorización de acuerdo a la gravedad, el grado de causalidad (relación causa-efecto entre la exposición al medicamento sospechoso y la RAM/EAM) y el mecanismo de generación. Asimismo, las RAM se han categorizado clínicamente de acuerdo a la relación que guardan con la dosis, el tiempo de presentación y la presencia de factores de susceptibilidad que pueden condicionar su desarrollo.

Evaluación de las RAM de acuerdo a la seriedad

Las RAM (como los EAM) pueden clasificarse, de acuerdo al grado de severidad, en serias y no serias. Los pacientes que padecen RAM serias son aquellos que cumplen, por lo menos, con uno de los siguientes criterios:

- Genere hospitalización o la prolongue
- Genere una discapacidad persistente
- Se trate de un cáncer o una anomalía congénita
- No responda al tratamiento de emergencia
- Produzca la muerte o ponga en peligro la vida
- Siempre que el médico lo considere

El último criterio mencionado en esta lista fue el último en ser añadido. Un ejemplo representativo de este tipo de RAM es el aumento del INR (relación normalizada internacional de tiempos de protrombina) por encima del rango terapéutico, esto en pacientes tratados con warfarina que no cumplen con alguno de los demás criterios de inclusión. Esta clasificación es importante en la regulación y ejecución de ensayos clínicos, puesto que la periodicidad de los reportes de los EAM/RAM varía considerablemente de acuerdo a la seriedad.

Clasificación de las RAM de acuerdo a la relación de causalidad

Las RAM también pueden clasificarse de acuerdo al grado de implicación causal del medicamento que las genera. Existen varios algoritmos y escalas para realizar esta evaluación; sin embargo, algunos autores han señalado que estos algoritmos y escalas de evaluación de la causalidad están sujetos a una importante variabilidad inter e intraindividual.

Por otra parte, para algunas reacciones adversas que no guardan una relación clara con la dosis del medicamento, es posible que las herramientas de evaluación mencionadas no sean válidas para determinar acertadamente la relación de causalidad. En esencia, un algoritmo o una escala para la evaluación de la causalidad entre la exposición a un medicamento y la generación de una RAM consiste de una serie de preguntas, generalmente con respuestas afirmativas o negativas, que el evaluado responde para otorgar un nivel de causalidad a la relación medicamento sospechoso/RAM. La mayoría de los instrumentos para la evaluación de la causalidad incluyen preguntas dirigidas a evaluar la temporalidad entre la administración del medicamento y la aparición del evento clínico en el paciente, la respuesta del paciente a la disminución de la dosis/suspensión del medicamento y a un posible aumento/reexposición a la sustancia.

Asimismo, se tiene en cuenta la presencia de factores diferentes al medicamento que puedan ocasionar el evento adverso en el paciente. De esta manera, la sospecha de una RAM se categoriza finalmente como definitiva, probable, posible o improbable. Algunas escalas, como la de la OMS, incluyen, además, las categorías de condicional o inclasificable para las evaluaciones que están sujetas a la obtención de información adicional o que, en definitiva, no pueden ser clasificadas por la ausencia de datos disponibles.

Clasificación clínica y mecanística de las RAM

De forma tradicional, las RAM se han clasificado en tipos A y B de acuerdo con el mecanismo subyacente que las origina. Las de tipo A dependen de la dosis del medicamento (ejemplo, la bradicardia inducida por un beta-bloqueador), mientras que las de tipo B son dependientes de factores propios de cada individuo (ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson). Esta clasificación fue propuesta por Rawlins y Thompson hace aproximadamente 40 años. Después, la clasificación fue ampliada para incluir las RAM dependientes de una exposición crónica al medicamento (tipo C); las que muestran un tiempo de latencia prolongado entre la exposición al medicamento sospechoso y las manifestaciones clínicas (tipo D); las que ocurren luego de la suspensión súbita del medicamento (tipo E); las que se relacionan con una falla terapéutica (tipo F) y las que se asocian a factores genéticos (tipo G).

No obstante, esta forma de ordenamiento demostró ser inconveniente, puesto que en algunos casos, una RAM podía incluirse en varias categorías (ejemplo, una hemorragia secundaria a la administración de warfarina puede clasificarse al mismo tiempo como tipos A y G). En consecuencia, apareció recientemente la clasificación DoTS de las RAM, en la que se consideran las dosis del medicamento, la evolución temporal de la RAM y la existencia de factores predisponentes o de susceptibilidad.

En relación con la dosis, las RAM pueden ser clasificadas en:

- 1) Supra terapéuticas (ocurren con dosis mayores de las recomendadas).
- 2) Colaterales (aparecen con dosis habitualmente recomendadas).
- 3) De hipersensibilidad (ocurren con dosis inferiores a las recomendadas).

De acuerdo a la evolución temporal de las RAM, pueden clasificarse como dependientes o independientes del tiempo. A su vez, las RAM dependientes del tiempo pueden clasificarse de la siguiente manera:

- 1) Rápidas: por la administración rápida de un medicamento, usualmente por vía intravenosa. Es el caso de la hipotensión, inducida por quinidina.
- 2) De primera dosis: como en el caso de hipotensión postural secundaria a la administración de enalapril.
- 3) Tempranas: como en el caso de cefalea y enrojecimiento facial, inducido por ácido nicotínico.
- 4) Intermedias: como en el caso de pacientes con agranulocitosis, inducida por clozapina.
- 5) Tardías: como en el caso de discinesia tardía, inducida por haloperidol.
- 6) Retardadas: como en el caso de amelia secundaria a la administración de talidomida durante el embarazo.

Para terminar, con respecto a la susceptibilidad, para categorizar las RAM se toman en cuenta factores que pueden condicionar una respuesta distinta a los fármacos y que favorezcan la generación de la reacción adversa. Entre ellos, se incluyen los factores genéticos (ejemplo, arritmias secundarias a la administración de digoxina en pacientes con polimorfismos del gen de la glicoproteína P), la edad (población pediátrica y anciana), el género (ejemplo, el lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos es más frecuente en mujeres) y la presencia de factores exógenos (ejemplo, interacciones medicamentosas) o de enfermedad (ejemplo, disfunción hepática o renal). Esta clasificación "tridimensional" puede ser útil para proponer nuevos programas de farmacovigilancia, especialmente los que se desarrollan en centros hospitalarios.

En el año 2010 fue propuesta la clasificación adicional EIDOS (por sus siglas en inglés) de las RAM, que integra elementos mecánicos. Esta clasificación es la siguiente:

- 1) La especie química extrínseca que inicia el efecto (la molécula del fármaco como tal, un excipiente, un contaminante, un adulterante, un producto de degradación formado luego de que el fármaco entra en el organismo o un derivado de cualquiera de los anteriores).
- 2) La especie química intrínseca y la forma de interacción con las especies extrínsecas a tres niveles: *a*) interacciones moleculares (ácidos nucleicos, enzimas, receptores, transportadores/canales iónicos y otras proteínas); *b*) alteraciones en el ambiente extracelular (agua, hidrogeniones y otros

iones); *c*) interacciones físicas y fisicoquímicas (ejemplo, cálculos renales debido a la precipitación de triamtereno en los túbulos de la nefrona).

- 3) La distribución de esta especie en el organismo.
- 4) Desenlace, el efecto fisiológico o patológico.
- 5) La secuela considerada como el efecto adverso.

Razones para hacer farmacovigilancia

Antes de ser comercializado, un medicamento debe ser sometido a una serie de estudios pre-clínicos que incluyen modelos de experimentación *in vitro* e *in vivo*. Estos resultados permiten verificar posteriormente el comportamiento de la nueva molécula en términos de eficacia y seguridad en seres humanos (investigación clínica). Este es un proceso que suele durar varios años y que, por lo general, subraya un costo extremadamente alto (en ocasiones, varios cientos de millones de dólares). Es importante señalar que la investigación en humanos sólo corresponde a una parte del desarrollo experimental, además, los estudios clínicos individuales se realizan en cortos periodos de tiempo (<18 meses) y muy rara vez reclutan a más de dos mil pacientes.

En este contexto, si consideramos que un medicamento puede ser empleado por millones de pacientes durante periodos de tiempo prolongados (incluso décadas), los estudios clínicos experimentales son limitados para detectar los efectos adversos que ocurren infrecuentemente (frecuencia inferior a 1/10,000 pacientes tratados). Además, en ocasiones, se requiere de una exposición prolongada al medicamento para que aparezcan (ejemplo, síndrome de Cushing inducido por corticoides) y puedan tener un tiempo de latencia muy prolongado entre la exposición al medicamento y la generación del efecto adverso (ejemplo, adenocarcinoma de vagina secundario a la administración de dietilestilbestrol). En consecuencia, la farmacovigilancia es especialmente importante para medicamentos nuevos o recientemente comercializados. Así, en países como el Reino Unido, las moléculas de reciente comercialización son marcadas con un triángulo negro por un periodo de dos años, para indicar que toda sospecha de reacción adversa debe ser informada a la agencia regulatoria.

Aunque esto no excluye que se realice farmacovigilancia a los productos que llevan varios años en el mercado, puesto que es posible que no se conozcan todos los efectos desfavorables relacionados con el uso de la medicación. De este modo, por ejemplo, la cisaprida, un antagonista de los receptores H₂ de la histamina, aprobada en Estados Unidos y en otros países en 1993 para tratar a pacientes con reflujo gastroesofágico, fue suspendida en los Estados Unidos (y restringida en varios países como Colombia), casi diez años más tarde después de haber sido comercializada, debido al riesgo de aparición de arritmias fatales relacionadas con la prolongación del intervalo QT.

Por otra parte, la implementación de programas de farmacovigilancia favorece el mejoramiento del uso de los medicamentos al interior de las instituciones asistenciales. La detección de reacciones adversas permite, en algunos casos, evaluar de manera indirecta las prácticas de prescripción, dispensación y administración/consumo de medicamentos. Cabe anotar que la realización de estu-

dios dirigidos para detectar PRM o errores en la medicación (antes que RAM) pueden ser más eficientes para detectar RAM prevenibles en diferentes puntos de la cadena del medicamento.

Eficacia vs. efectividad

Es importante aclarar que la farmacovigilancia no sólo se ocupa de la evaluación del perfil de seguridad de un medicamento una vez que éste ha sido comercializado. Como se verá a continuación, los beneficios que conlleva el uso de un medicamento determinado, y que son estimados inicialmente basándose en parámetros de eficacia durante las fases II y III de investigación clínica en condiciones ideales, deben ser corroborados después de su comercialización en un contexto de uso habitual, siendo éste también un objetivo de la farmacovigilancia.

Siempre que se habla del efecto de un medicamento se emplean los términos eficacia y efectividad. Con frecuencia, ambos términos son empleados indistinta y erróneamente como acepciones de un mismo concepto. La eficacia se refiere al "grado en que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, originan un resultado beneficioso en condiciones ideales". Así, la determinación (y la medida) de la eficacia se basa en los resultados de un estudio clínico controlado (ECC) con distribución aleatoria. La efectividad se define como el "grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, puestos en práctica, logran lo que se pretende conseguir para una población determinada". Esto significa que la eficacia determinada, a partir del contexto "ideal" del ECC, debe validarse en un contexto "real" de utilización del medicamento (efectividad).

Se puede, además, intuir que una intervención "eficaz" no tiene necesariamente el mismo grado de "efectividad" cuando las condiciones de empleo dejan de ser ideales. Debe asumirse, igualmente, que existe una diferencia importante en el contexto de ejecución de los ECC (contexto ideal), con respecto al que se encuentra en el uso diario de un medicamento luego de su comercialización. Esta diferencia se basa en factores del ECC que lo distinguen claramente de la práctica clínica habitual, como el menor número de pacientes expuestos, el tiempo inferior de seguimiento, la mejor definición del problema estudiado a través de la especificación de criterios de inclusión y de exclusión, el menor número de tratamientos concomitantes, y el uso de dosis fijas con uso continuo y supervisado del tratamiento. Por otra parte, en el ensayo clínico se controla la automedicación (la cual habitualmente se evita), mientras que dicha automedicación es un fenómeno habitual y creciente en el uso del medicamento en la vida real.

Estas características del ECC, que permiten confirmar la eficacia de una nueva terapia, contrastan con los factores que rodean el uso de un medicamento en un contexto "real". En la práctica clínica habitual, los medicamentos son utilizados con frecuencia por un gran número de pacientes (cientos de miles o millones de ellos) por tiempos prolongados (años o incluso décadas). Además, estos individuos presentan, en ocasiones, problemas clínicos mal definidos que frecuentemente se superponen entre sí, como por ejemplo, en un paciente anciano que presente falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia hepática a la vez.

Es importante considerar, a su vez, el uso de medicamentos que pueden interferir con el efecto del fármaco y que pudieran considerarse como criterios de exclusión en el ECC, el uso de dosis variables de tratamientos que con frecuencia se realizan de manera intermitente (ejemplo, falta de adherencia a la medicación y automedicación) y con una inadecuada supervisión de los pacientes. Un medicamento que ejemplifica esta distinción es la rosiglitazona, un fármaco antidiabético aprobado como un tratamiento coadyuvante para el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2. Si bien, la rosiglitazona adquirió su registro sanitario con base en los ECC que demostraron un beneficio en el control de las cifras de glicemia y de hemoglobina glicosilada, investigaciones posteriores que incluyeron algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados después de la comercialización del producto, señalaron un aumento de la mortalidad de origen cardiovascular en pacientes diabéticos, relacionada con el uso del medicamento. Esto muestra claramente una falta de efectividad asociada con el aumento del riesgo cardiovascular de la terapia, puesto que, por definición, se espera que dentro de los resultados más importantes de la terapia antidiabética esté la reducción del riesgo cardiovascular.

La relación entre la farmacovigilancia y la automedicación como un problema relacionado con medicamentos se puede explicar mejor mediante un diagrama de Venn (Figura 15-1). En esta figura, se observa cómo los PRM abarcan a todos los demás conceptos y cómo los EM no siempre conducen a EAM, pero pueden ser responsables de algunos casos de RAM (RAM prevenibles). Asimismo, sólo un porcentaje de EAM puede ser considerado como RAM al momento de establecer una relación de causalidad. Por su parte, la automedicación hace parte de los PRM y, en muchos casos, puede conducir a RAM; no obstante, la misma también hace parte del autocuidado de la salud y, salvo casos muy puntuales de automedicación responsable, se considera segura.

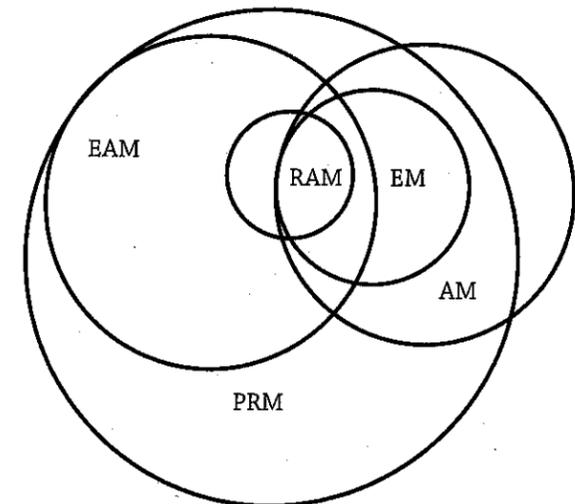


Figura 15-1. La relación entre las reacciones adversas a medicamentos (RAM), los eventos adversos a medicamentos (EAM), los errores de medicación (EM), la automedicación (AM) y los problemas relacionados con medicamentos (PRM) (modificado de Calderón Ospina *et al.*, 2011).

Automedicación

Si bien la automedicación es un fenómeno que puede entenderse en el marco de la farmacovigilancia, a manera de PRM, su complejidad actual merece un abordaje específico. En ese sentido, se analizará el tema de la automedicación en los siguientes aspectos: definición, clasificación, epidemiología, explicación e intervención.

Definición de automedicación

La automedicación está definida oficialmente (como descriptor MeSH de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, NLM-NIH) como la autoadministración de medicación no prescrita por un médico o en una manera no dirigida por un médico. El término entró en 1968 y su última revisión es de 1995. No obstante, el fenómeno creciente, globalizado y complejo de la automedicación en el siglo XXI obliga a una redefinición.

El Observatorio del Comportamiento de Automedicación de la Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia) planteó la siguiente alternativa de definición:

Automedicación es un comportamiento individual de consumo, consistente en la autoadministración o administración a individuos a cargo de medicamentos (en el más amplio espectro, incluyendo productos naturales) por fuera de la prescripción, o alterando la prescripción, con la función original de autocuidado de la salud u otras diferentes como el dopaje (rendimiento físico o cognitivo), el uso recreativo o evasivo, el uso estético, la terminación de la vida (suicidio y aborto), entre otros.

Esta nueva definición no supone invalidar aquella original de la NLM-NIH. Planteamos que la definición "oficial" es correcta, pero insuficiente, pues restringe implícitamente el fenómeno al contexto de la salud, en tanto que su referente es la prescripción médica. Sin embargo, como se trató en la sección anterior, no es necesario salirse del contexto de la prescripción médica para hablar de automedicación: cualquier violación de la prescripción (desde la falta de adherencia hasta el abuso) se constituye en automedicación y está en la base de serios problemas actuales de salud pública global, como la resistencia microbiana a los antibióticos.

Asimismo, la definición "oficial" MeSH es insuficiente, en la medida en que se restringe al comportamiento humano, aunque también de manera implícita (por lo pronto, los únicos médicos que conocemos son humanos). En coherencia con este término MeSH, la definición, a la fecha, de automedicación (*self-medication*) en Wikipedia sí es explícita en este aspecto: "automedicación es un comportamiento humano en el cual un individuo usa una sustancia o una influencia exógena para auto-administrarse tratamiento con el fin de aliviar dolencias físicas o psicológicas". Esta definición también se restringe explícitamente a la motivación del autocuidado de la salud. En cambio, nuestra definición opta por la referencia a "comportamiento individual" e "individuos" en el sentido biológico, es decir, comportamiento de seres vivos que pueden pertenecer a la especie humana o a otras especies animales.

La automedicación no es un fenómeno exclusivamente humano. Es conocido desde otras disciplinas científicas (como la etología) y profesiones (como la medicina veterinaria), donde otras especies animales exhiben comportamientos de búsqueda y uso/consumo de sustancias en su entorno con un fin distinto a la alimentación, a saber, la eliminación de síntomas o enfermedades, por ejemplo, aquellas producidas por parásitos. En ese sentido, desde un punto de vista evolutivo, ya existía comportamiento de automedicación antes de que existieran los humanos. Cabe aquí efectuar una aclaración etimológica: la automedicación animal no hace referencia (antropomórfica) a violar la prescripción de un inexistente "médico animal", sino a la autoadministración de una sustancia con función de medicamento que es extraída por el animal para uso individual o compartido con otros individuos.

Otro aspecto del comportamiento de automedicación que no captura ni la definición oficial MeSH ni la construida colectivamente a través de Wikipedia, es la posibilidad de administración de fármacos con criterio propio a individuos a cargo, como los siguientes:

- a) Menores de edad (típicamente los hijos)
- b) Mayores de edad con imposibilidad de autoadministración por enfermedad o situación de discapacidad
- c) Mascotas
- d) Animales de producción

Al parecer, este comportamiento tiene lejanos antecedentes en la evolución, según lo que se puede inferir de evidencias obtenidas en otros mamíferos, como los coatíes, e incluso en invertebrados como la mosca de la fruta, la cual efectúa una medicación anticipatoria a los huevos de su descendencia con una fuente de alcohol que protege a las larvas de infecciones por parásitos.

Con respecto a las motivaciones del comportamiento de automedicación, los humanos exhiben una "nueva automedicación" contemporánea, especialmente caracterizada por el abuso de los medicamentos para fines cualitativamente diferentes de la salud. Desde el Semillero de Investigación en Comportamiento de Automedicación (Programa de Psicología, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario), se ha ido sintetizando y organizando taxonómicamente la casuística acumulada. En nuestra alternativa de definición, presentada al inicio de esta sección, ya se presenta una taxonomía de cinco motivaciones distintas:

- 1) **Autocuidado de la salud:** PRM en el contexto de la farmacovigilancia, como sucede con la resistencia microbiana a los antibióticos, por falta de adherencia al tratamiento o abuso del mismo. No obstante, con todo y sus accidentes o errores que producen consecuencias negativas (RAM/EAM vistos en la primera parte del capítulo), el autocuidado de la salud es la motivación "original" de la automedicación que compartimos con otras especies.
- 2) **Dopaje:** búsqueda de aumento en el rendimiento físico o cognitivo, como sucede con los deportistas de alto rendimiento que están bajo la presión de ganar, pero también los estudiantes, motivados por logros académicos o trabajadores presionados por logros económicos.

- 3) **Uso recreativo o evasivo:** en esta categoría se incluyen el uso de medicamentos con una motivación que es exactamente la contraria del punto anterior, es decir, la huida o el descanso de las presiones cotidianas del trabajo o del estudio. Un peligroso ejemplo actual es el uso de anestésicos (gamma-hidroxibutirato, ketamina y fenciclidina), del cual ha alertado sistemáticamente el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.
- 4) **Uso estético:** hemos diferenciado el uso de medicamentos para fines estéticos, como el consumo de fármacos para reducción de peso (como la peligrosa sibutramina, explicada en la sección de farmacovigilancia) o combate de los efectos del envejecimiento con inyecciones de toxina botulínica (bótox) y ácido hialurónico, los cuales están disponibles a través de páginas de mercado en línea.
- 5) **Terminación de la vida:** es una motivación que podría ser considerada como la contraria de la original (autocuidado de la salud), sea la propia (suicidio) o aquella que es producto de un embarazo indeseado (aborto). Para efectos de suicidio, son usuales las sobredosis de fármacos depresores del sistema nervioso central, mientras que un fármaco usual para el aborto es el misoprostol, el cual ha sido incluso promovido por movimientos sociales de mujeres pro-aborto.

En el Semillero de Investigación del Comportamiento de Automedicación también se investigan los casos de uso de fármacos para fines relacionados con la sexualidad y la reproducción, como la prevención del embarazo, el aumento del rendimiento del desempeño sexual, las cesáreas clínicamente innecesarias y el ya mencionado aborto.

Clasificación de la automedicación

En la literatura científica relacionada con la automedicación, es frecuente encontrar la clasificación de este comportamiento en dos tipos: a) responsable y b) no responsable. Esta clasificación, avalada por la Organización Mundial de la Salud, fue propuesta por la Industria Mundial de Automedicación (World Self-Medication Industry, WSMI), que es la organización que une a las industrias farmacéuticas que producen los medicamentos de venta libre (OTC) en todo el mundo.

Esta clasificación ha sido defendida por la WSMI, dada la posibilidad de una automedicación responsable, como una de las formas de autocuidado responsable de la salud. En la Declaración de la Ciudad de Bogotá, del 28 de marzo de 2007, los participantes de la 2ª mesa redonda internacional de autocuidado en salud concluyeron que la automedicación responsable

consiste en la prevención y alivio de los síntomas y enfermedades comunes e identificables con medicamentos especialmente autorizados y etiquetados para ser usados sin la supervisión inicial de un facultativo, toda vez que han probado contar con un alto perfil de seguridad y eficacia para el tipo de síntomas o problemas en los que están indicados. El uso de estos medicamentos implica necesariamente seguir

sus instrucciones de uso y consultar al médico si los síntomas o el problema de salud antes mencionados persisten o se agravan.

En consecuencia, la categoría contraria, "automedicación no responsable", supondría el consumo por fuera de la prescripción de medicamentos que requieren receta médica o el mal consumo de medicamentos autorizados para la venta libre (OTC), por no seguir las instrucciones de uso o por no consultar al médico en caso de que los síntomas o problemas de salud persistan o se agraven. Justamente estos casos, en la medida en que pueden llevar a intoxicaciones, e incluso a la muerte, son abordados desde la farmacovigilancia en forma de PRM como tipos de RAM o EAM.

Es interesante ver cómo esta clasificación puede tener una correspondencia en los árboles de términos del tesoro MeSH. Ruiz Sternberg y Pérez-Acosta (2011) notaron que el término automedicación (*self-medication*) aparece en dos ramas distintas en estos árboles, con el tronco común de terapéutica (*therapeutics*), que pueden ser relacionadas precisamente con automedicación responsable y no responsable:

Therapeutics [E02]
Self-care [E02.900]
Self-medication [E02.900.900]

Therapeutics [E02]
Drug therapy [E02.319.077]
Self-medication [E02.319.900]

La primera *self-medication* (código E02.900.900) puede relacionarse con automedicación responsable, en tanto que se deriva de autocuidado, mientras que la segunda *self-medication* (código E02.319.900) puede relacionarse con automedicación no responsable, en tanto que se deriva de farmacoterapia, en forma de desviación de la prescripción médica o de las instrucciones de uso de los medicamentos OTC.

Por supuesto, esta clasificación no se libra de críticas. Desde sectores independientes de la influencia de la industria farmacéutica, la categoría de "automedicación responsable" es, a lo sumo, una meta deseable más que una realidad. Sin embargo, la WSMI ha defendido con sus propios estudios que la automedicación responsable ya existe en todo el mundo y constituye la justificación para la mayor apertura al mercado de medicamentos que antes eran de prescripción y ahora son de venta libre, de acuerdo con las normativas de cada país. Con todo, las intervenciones diseñadas para combatir la automedicación irresponsable (ver apartado final de esta sección), que sí es una innegable realidad, buscan educar al consumidor para que cambie a una automedicación responsable, en vez de una inviable eliminación general de este comportamiento.

Epidemiología de la automedicación

La automedicación, especialmente en su faceta no responsable, es un fenómeno global que ha crecido en las últimas décadas, lo cual ha motivado el surgimiento de miles de investigaciones epidemiológicas por todo el mundo, disponibles en bases de datos académi-

cas abiertas, como PubMed y Google Scholar. Por ejemplo, Mora Gómez y Pérez-Acosta (2018) analizaron bibliométricamente una muestra de 106 estudios empíricos sobre automedicación del presente siglo, los cuales fueron hechos en 57 países de todos los continentes. La universalidad del fenómeno abarca también a los mismos médicos y estudiantes de medicina que, si bien están facultados o preparándose para ello a nivel profesional, no dejan de ser parte de la misma población de pacientes que requieren de diagnósticos objetivos y atención médica especializada en campos que no son de su dominio.

A propósito de la universalidad, en este punto es necesario llamar la atención sobre un importante hallazgo del estudio bibliométrico antes mencionado: se observa la automedicación en países desarrollados y países en vías de desarrollo; en países con sistemas de salud de alta cobertura y de baja cobertura, así como en personas con altos y bajos niveles educativos y culturales. Todo esto indica que la falta o deficiencia de acceso a los servicios de salud puede empeorar el problema, pero no es la causa de su aumento. En la sección de explicación de la automedicación profundizaremos al respecto.

Con todo y que la enorme masa de literatura científica sobre automedicación suele comenzar ortodoxamente citando los porcentajes de prevalencia obtenidos en estudios previos, en este capítulo se requiere efectuar un planteamiento epidemiológico radical: el comportamiento de automedicación es un fenómeno de prevalencia total o de 100%. Si entendemos el comportamiento de automedicación en el más amplio sentido de variaciones y motivaciones, incluyendo sus orígenes filogenéticos y ontogenéticos, no es descabellado afirmar que corresponde a todos y cada uno de los seres humanos, así como otros comportamientos tan básicos como comer o dormir.

Ante esta perspectiva, las preguntas descriptivas cambian. En vez de interesarnos quiénes, cuándo y dónde se automedican o no se automedican, podría interesar más la prevalencia de los diferentes motivos de automedicación, relacionados o no con el autocuidado de la salud, y si estas conductas resultan caer, según sus consecuencias, en automedicación responsable o no responsable (desde la perspectiva de la farmacovigilancia). Pero más importante aún es saber el porqué de las nuevas prevalencias de este fenómeno global. En el siguiente apartado se abordarán las posibles causas que explican el comportamiento de la automedicación.

Explicación de la automedicación

Mientras que la literatura epidemiológica de la automedicación es numerosa, los intentos explicativos son considerablemente reducidos. No obstante, varios autores coinciden en señalar un importante factor causal, común a las nuevas formas de automedicación no responsable: la publicidad de medicamentos.

Aguzzi y Virga (2009) denuncian que la publicidad de medicamentos se ha extendido considerablemente desde comienzos de este siglo, contribuyendo de forma directa no sólo a su mayor consumo, sino al mayor riesgo de PRM, pues soslayan los efectos secundarios e interacciones, a favor de la promesa del efecto deseado. En ese sentido, se ha fortalecido en las últimas décadas un patrón de consumo desenfrenado, prácticamente adictivo, que correspon-

de a los intereses económicos de las grandes industrias farmacéuticas que producen tanto los medicamentos de prescripción (que también tienen publicidad masiva permitida en algunos países: publicación directa al consumidor o *Direct-to-Consumer Advertising*, DTCA), como los de venta libre.

Por su parte, Díaz Caycedo *et al.* (2014) también apuntan a la publicidad como factor causal del comportamiento de la automedicación no responsable, aclarando que no se trata solamente de la versión formal que se difunde por medios masivos de comunicación (televisión, radio, prensa, internet), sino también la publicidad informal que se transmite de forma directa entre las personas por medio del rumor (*word of mouth*). Ambas influencias sumadas, plantean estos autores, fortalecen o posicionan en la mente de cada consumidor un esquema cognitivo causal simple y cerrado entre la marca y el efecto deseado, en el cual no cabe la causalidad compleja, que es propia de la farmacología real de los medicamentos (es decir, sus efectos secundarios, interacciones, etcétera).

Sin embargo, la publicidad no hará su efecto si no hay disponibilidad de los productos en el mercado. En ese sentido, el complemento perfecto de la publicidad (como información persuasiva del consumo de productos o marcas farmacéuticas) es el mercadeo de los medicamentos, el cual sigue en la actualidad tanto canales legales como ilegales. El mercado negro de medicamentos, de hecho, se ha fortalecido gracias al internet, que ha permitido la fácil adquisición de medicamentos que tradicionalmente eran de acceso restringido. La expresión "medicamentos de control" se convierte cada vez más en una etiqueta caduca e inútil.

Juntos, la publicidad y el mercadeo de medicamentos, en todas sus formas y canales, son un factor explicativo común a todas las motivaciones de automedicación presentadas al comienzo de esta sección: sirven igual a la madre que está preocupada por la fiebre de su hijo, al universitario que no quiere perder su beca y necesita rendir más en el estudio, al adolescente que quiere huir de sus problemas familiares, a la secretaria que quiere verse diez años más joven o al paciente con depresión mayor que puede terminar con su vida. En todas estas personas se ha moldeado una farmacología popular (*folk*), legal o cognitiva, que puede ser de hecho muy distinta a la farmacología académica, propia de los libros de texto.

Por último, y no menos importante, no hay que olvidar que la automedicación es un comportamiento individual y, como tal, está influido tanto por factores adquiridos (por aprendizaje individual y cultura compartida) como heredados de la historia de la especie (filogenia). Desde ese punto de vista, es fácil entender que la "nueva automedicación", predominantemente irresponsable, es un patrón aprendido socialmente, superpuesto a una saludable tendencia innata al autocuidado, aún no muy bien comprendida, que ancestralmente traemos (filogenia). En efecto, todos nos automedicamos genuinamente cuando nos vemos amenazados por algún síntoma o enfermedad, pero ahora lo estamos haciendo mal, de forma abusiva, favoreciendo una cultura de consumo "farmacologizada" (más que "medicalizada"), convirtiéndola, paradójicamente, en un nuevo problema de salud pública global.

Intervención de la automedicación

Si tenemos en cuenta que el comportamiento de automedicación es universal y tiene profundas raíces filogenéticas, sabemos que carecen de sentido las campañas que tienen como bandera la recomendación "no se automedique". Bajo la explicación presentada en la sección anterior, pedirles a las personas que no se automediquen es equivalente a pedirles que no coman cuando tengan hambre o no beban cuando tengan sed. Desde este punto de vista, tiene más sentido plantear las siguientes preguntas: ¿cómo intervenir la automedicación irresponsable?, ¿cómo fomentar la automedicación responsable?

El trabajo de revisión de la literatura académica sobre las intervenciones en automedicación efectuado por Maldonado Hidalgo (2016) pretendió justamente responder a estos interrogantes. Ella encontró que las intervenciones podían ser de dos tipos: *bottom-up* o ascendentes y *top-down* o descendentes. Las estrategias ascendentes son principalmente de tipo educativo y comunitario, y se dirigen a intervenir sobre individuos o comunidades concretas, con el fin de fomentar el uso racional de los medicamentos, concientizando acerca de sus efectos adversos e interacciones. Por otra parte, las estrategias descendentes son de tipo regulatorio (por ejemplo, leyes o normas) o autorregulatorio (por ejemplo, códigos de ética) y se dirigen masivamente al público general, en el ámbito nacional o internacional, especialmente en el control de la publicidad y mercadeo de los medicamentos. No obstante, la gran conclusión de esta revisión es que ambas estrategias son insuficientes y se requiere su complementación.

La intervención de la automedicación no responsable debe ser integral y global. Se requiere la participación coordinada de todas las instancias que participan en el fenómeno: los usuarios de medicamentos (y sus asociaciones defensoras), los profesionales de la salud (médicos y otras profesiones que hacen uso de intervenciones farmacológicas), los químicos farmacéuticos y dependientes de farmacia, la industria farmacéutica y el Estado. La academia (las universidades y los centros de investigación) puede servir justamente como un centro articulador de los esfuerzos aislados, y a veces contradictorios, que efectúan las partes mencionadas.

Métodos en farmacovigilancia y automedicación

Métodos para realizar farmacovigilancia

Existen diferentes métodos para realizar la detección y evaluación de RAM. Estos métodos parten de los principios de la epidemiología clínica y son compartidos con otros sistemas de vigilancia epidemiológica. La notificación espontánea de sospechas de RAM es el sistema más frecuentemente empleado por las agencias regulatorias de medicamentos a nivel mundial. Sus principales ventajas radican en que es sencillo y barato. Como desventajas, tiene la dependencia de la vigilancia individual (alta tasa de sub-reporte) y la detección de efectos adversos relativamente comunes, con poca probabilidad de detectar efectos adversos raros o infrecuentes.

El monitoreo de eventos ligados a la prescripción (PEM, por sus siglas en inglés) es un tipo de farmacovigilancia intensiva, el

cual consiste en identificar a los primeros 5,000 a 10,000 pacientes tratados con un nuevo medicamento, a partir de los datos de dispensación. Tiene la ventaja de ser un sistema relativamente fácil de implementar, pero su principal desventaja es que la población de estudio es evaluada por periodos cortos de tiempo.

Los estudios de cohorte son estudios observacionales en los cuales se evalúa la ocurrencia de un desenlace (RAM) en función de la exposición a un agente causal (medicamento). Estos estudios pueden hacerse de manera retrospectiva o prospectiva, y son muy buenos para detectar efectos adversos raros o infrecuentes. Su principal desventaja es que suelen requerirse muchos pacientes y, cuando son prospectivos, los tiempos de seguimiento pueden ser de varios años (incluso décadas) para demostrar la asociación, por lo que resultan bastante costosos.

Por su parte, en los estudios de casos y controles, la evaluación se hace en función del desenlace y no de la exposición, al comparar un grupo de personas sanas (controles) frente a aquellas que presentan la RAM de interés (casos). Este tipo de estudios son excelentes para la validación y confirmación de señales o posibles nuevos casos de RAM que no han sido plenamente confirmados. Sin embargo, no son útiles para detectar nuevas RAM sobre las cuales no existe información previa y, al igual que los de cohorte, suelen tener un costo elevado.

Para finalizar, las revisiones sistemáticas de la literatura que pueden incluir o no análisis cuantitativos (meta-análisis) tienen la enorme ventaja de poder agrupar muchísima información, que procede generalmente de ensayos clínicos controlados, para evaluar la ocurrencia de un desenlace puntual. Así, por ejemplo, una revisión sistemática con su respectivo meta-análisis, permitió confirmar, en el año 2012, que muchos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) también aumentaban el riesgo cardiovascular, aunque no en la misma proporción que los coxibs. Aunque, su principal desventaja radica en la imposibilidad de evaluar la información que no ha sido publicada, así como el alto grado de heterogeneidad en los estudios, que muchas veces impide realizar estimaciones cuantitativas sobre un posible aumento del riesgo asociado al uso de ciertos medicamentos.

Métodos para el estudio del comportamiento de la automedicación

Los métodos para estudiar el comportamiento de la automedicación se han diferenciado bastante, según los dos grandes propósitos y contextos en los cuales se ha investigado: por un lado, los estudios descriptivos de la automedicación humana y, por otro, los estudios experimentales sobre la automedicación en animales. El primer propósito tiene una intención epidemiológica en ciencias de la salud, mientras que el segundo tiene una intención explicativa en ciencias básicas, especialmente en biología. Por lo pronto, se trata de dos líneas de investigación independientes que en el futuro se podrían beneficiar mutuamente si se cruzan en los aspectos teórico y metodológico.

En el caso de la investigación epidemiológica en automedicación humana, la mayor parte de los centenares de reportes que se encuentran en bases de datos, como PubMed, se sustentan en análisis cuantitativos de encuestas acerca de prácticas de autome-

dicación en poblaciones concretas (por ejemplo, estudiantes universitarios de medicina y ciencias de la salud). Por lo mismo, dado este acumulado, se han podido efectuar revisiones sistemáticas de literatura con potencial meta-analítico (como el de Dnyanesh, 2017). Una minoría creciente de estos reportes se sustentan, con una intención alternativa, en análisis cualitativos, como el de Loyola Filho *et al.* (2004), quienes efectuaron un interesante estudio etnográfico en Brasil, explorando las prácticas de automedicación *in situ*.

Por otra parte, la investigación básica sobre el comportamiento de automedicación animal alimenta disciplinas como la etología y la ecología del comportamiento. La mayor parte se ha efectuado en especies cercanas a la humana, como los primates, y han aprovechado los beneficios de la metodología experimental, tanto en campo como en laboratorio.

Bibliografía

- Aguzzi, A. & Virga, C. (2009). Uso racional de medicamentos: La automedicación como consecuencia de la publicidad. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 28(1), 28-30.
- Aronson, J. K. & Ferner, R. (2003). Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 327, 1222-1225.
- Aronson, J. K. & Ferner, R. (2005). Clarification of terminology in drug safety. *Drug Safety*, 28, 851-870.
- Aronson, J. K. & Ferner, R. (2010). EIDOS: A mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Safety*, 33, 15-23.
- Ballentine, C. (Junio/1981). Taste of Raspberries, Taste of Death: The 1937 Elixir Sulfanilamide Incident. *FDA Consumer Magazine* [En línea]. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/UCM593517.pdf>.
- Berkowitz, B. (2010). Desarrollo y regulación de fármacos. En Katzung, B., Masters, S. & Trevor, A. (Eds.), *Farmacología básica y clínica*. México: McGraw-Hill.
- Blank, C., Kopp, M., Niedermeier, M., Schnitzer, M., Schobersberger, W. (2016). Predictors of doping intentions, susceptibility, and behaviour of elite athletes: a meta-analytic review. *SpringerPlus*, 5(1), 1333. doi 10.1186/s40064-016-3000-0.
- Bordet, R., Gautier, S., Le Louet, H., Dupuis, B., Caron, J. (2001). Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12), 935-941.
- Bustamante, C., Calderón, C., Castillo, I., Cifuentes, P., Ramírez, J. (2007). Reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos hospitalizados de la Clínica Universitaria Teletón. *Boletín de Farmacovigilancia del INVIMA*, 18, 8-13.
- Cabezas Joya, C. S., Fonseca Cárdenas, J. P., García Ortiz, M. C., Lamprea Arévalo, D., Esguerra Riveros, L., Pérez-Acosta, A. M. (2016). Observatorio del Comportamiento de Automedicación: quiénes somos, propósito, contenido, intervención y presencia en redes sociales. En Sociedad Interamericana de Psicología (Ed.), *Actas del VI Congreso Regional de la Sociedad Interamericana de Psicología. Promoviendo la Diversidad en Psicología* (p. 517). Rosario, Argentina, Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Rosario.
- Calderón-Ospina, C. A. & Bustamante-Rojas, C. (2010). The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. *International Journal of Pharmacy Practice*, 18, 230-235.

- Calderón-Ospina, C. A. & Orozco-Díaz, J. G. (2008). Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. *Revista de Salud Pública*, 10(2), 315-321.
- Calderón-Ospina, C. A. & Orozco-Díaz, J. G. (2009). Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos entre el 20 de septiembre y el 2 de octubre de 2004 en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia. *Médicas UIS*, 22, 127-136.
- Calderón-Ospina, C. A. & Salcedo, A. (2008). Ibuprofen increases soft tissue infections in children. *British Medical Journal*, 337, 707.
- Calderón-Ospina, C. A. & Urbina-Bonilla, A. (2011). La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. *Médicas UIS*, 24, 47-63.
- Comité de consenso GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica*, 48, 5-17.
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A., Abramson, S., Arber, N., Baron, J. A., Bombardier, C., Cannon, C., Farkouh, M. E., FitzGerald, G. A., Goss, P., Halls, H., Hawk, E., Hawkey, C., Hennekens, C., Hochberg, M., Holland, L. E., Kearney, P. M., Laine, L., Lan- nas, A., Lance, P., Laupacis, A., Oates, J., Patrono, C., Schnit- zer, T. J., Solomon, S., Tugwell, P., Wilson, K., Wittes, J., Bai- gent, C. (2013). Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 382(9894), 769-779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- Davies, E. C., Green, C. F., Taylor, S., Williamson, P. R. *et al.* (2009). Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*, 4(2), e4439. doi: 10.1371/journal.pone.0004439.
- Díaz Caycedo, N., Payán Madriñán, M., Pérez-Acosta, A. M. (2014). Aproximación psicológica al comportamiento de automedica- ción. *Revista Costarricense de Psicología*, 33(1), 17-29.
- Edwards, I. R. & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*, 356, 1255-1259.
- FDA. (1995). Guideline for Industry Clinical Safety Data Mana- gement: Definitions and Standards for Expedited Reporting [En línea]. Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073087.pdf>.

- Gandhi, T. K., Weingart, S. N., Borus, J., Seger, A. C., Peterson, J., Burdick, E., Seger, D. L., Shu, K., Federico, F., Leape, L. L., Bates, D. W. (2003). Adverse drug events in ambulatory care. *New England Journal of Medicine*, 348, 1556-1564.
- Gasco, A. D., Pérez-Acosta, A. M., Monticelli, P. F. (2016). Ring-tai- led coatis anointing with soap: a new variation of self-medica- tion culture? *International Journal of Comparative Psychology*, 29. uclapsych_ijcp_30113.
- Graham, D. J., Ouellet-Hellstrom, R., MaCurdy, T. E., Ali, F., Sho- lley, C., Worrall, C., Kellman, J. A. (2010). Risk of Acute Myo- cardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated with Rosiglitazone or Pioglitazo- ne. *Journal of the American Medical Association*, 304(4), 411-418. doi: 10.1001/jama.2010.920.
- Hardy, K., Buckley, S., Collins, M. J., Estalrich, A., Brothwell, D., Copeland, L., García-Taberero, A., García-Vargas, S., de la Rasilla, M., Lalueza-Fox, C., Hugué, R., Bastir, M., Santama- ría, D., Madella, M., Wilson, J., Cortés, A. E., Rosas, A. (2012). Neanderthal medics? Evidence for food, cooking, and medi- cal plants entrapped in dental calculus. *Naturwissenschaften*, 99(8), 617-626. doi: 10.1007/s00114-012-0942-0.
- Huffman, M. A. (2010). Self-Medication: Passive prevention and active treatment. En Breed, M. D. & Moore, J. (Eds.), *Encyclo- pedia of Animal Behavior* (pp. 125-131). Oxford: Academic Press.
- Huffman, M. A. & Hirata, S. (2004). An experimental study of leaf swallowing in captive chimpanzees- insights into the origin of a self-medicative behavior and the role of social learning. *Primates*, 45(2), 113-118.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos, INVIMA. (2009). Programa Nacional en Cifras. *Boletín Infor- mativo de Farmacovigilancia*, 3, 1-14.
- Jiménez Morón, D. (2004). Cantidad y tipo de fármacos en los in- tentos de suicidio por intoxicación medicamentosa. *Psiquia- tría Biológica*, 11(6), 211-218.
- Kacsoh, B. Z., Lynch, Z. R., Mortimer, N. T., Schlenke, T. A. (2013). Fruit flies medicate offspring after seeing parasites. *Science*, 339(6122), 947-950.
- Karch, F. & Lasagna, L. (1977). Toward the operational identifica- tion of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and The- rapeutics*, 21, 247-254.
- Laporte, J. R. & Tognoni, G. (2001). Estudios de utilización de me- dicamentos y farmacovigilancia. En Laporte, J. R. & Tognoni, G. (Eds.), *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelo- na: AstraZeneca.

- Last, J. M. (1989). *Diccionario de epidemiología*. Barcelona: Salvat.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 279, 1200-1205.
- López-Cabra, C. A., Gálvez-Bermúdez, J. M., Domínguez-Domínguez, C., Urbina-Bonilla, A. P., Calderón-Ospina, C. A., Vallejos-Narváez, Á. (2016). Automedicación en estudiantes de medicina de la Universidad del Rosario en Bogotá D. C., Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 45(3), 374-384. doi: 10.15446/rcciquifa.v45n3.62018.
- Loyola Filho, A., Lima-Costa, M. F., Uchoa, E. (2004). Bambuí Project: a qualitative approach to self-medication. *Cadernos de Saúde Pública*, 20(6), 1661-1669.
- Maldonado Hidalgo, M. F. (2016). *Revisión sistemática de la literatura de las intervenciones diseñadas para el comportamiento de automedicación no responsable* (Trabajo de grado). Programa de Psicología, Universidad del Rosario, Bogotá [En línea]. Disponible en <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/12748>.
- Meyboom, R. H., Hekster, Y. A., Egberts, A. C., Gribnau, F. W., Edwards, I. R. (1997). Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 17(6), 374-389.
- Mora Gómez, É. M. & Pérez-Acosta, A. M. (2018). Revisión y análisis bibliométrico de la investigación sobre automedicación desde el año 2000. *Persona*, 21 (aceptado para publicación).
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C., Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 30(2) 239-245.
- Nissen, S. & Wolski, K. (2010). Rosiglitazone Revisited an Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Archives of Internal Medicine*, 170, 1191-1201.
- Organización Mundial de la Salud. (2014). El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo (comunicado de prensa) [En línea]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). Declaración de la OMS sobre tasas de cesáreas. Ginebra, Suiza: Departamento de Salud Reproductiva e Investigación de la Organización Mundial de la Salud.

- Organización Panamericana de la Salud. (2002). Información Farmacológica. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 11, 37-44.
- Pérez-Acosta, A. M. (2016). Editorial: El Observatorio del Comportamiento de Automedicación: un espacio mixto de investigación e intervención. *Pserinfo*, 203, 7-9 [En línea]. Disponible en <http://www.urosario.edu.co/Observatorio-del-Comportamiento-de-Automedicacion/documentos/Editorial-Pserinfo-203-diciembre-2016.pdf>.
- Pérez-Acosta, A. M. (2015). Las formas contemporáneas de la automedicación irresponsable y algunas alternativas de intervención. *Revista Rosarista Nova et Vetera*, 1(11) [En línea]. Disponible en <http://www.urosario.edu.co/revista-nova-et-vetera/Inicio/Omnia/Las-formas-contemporaneas-de-la-automedicacion-irr/>.
- Ramírez Puerta, D., Larrubia Muñoz, O., Escortell Mayor, E., Martínez Martínez, R. (2006). La automedicación responsable, la publicidad farmacéutica y su marco en la Atención Primaria. *Semergen*, 32, 117-124. doi: 10.1016/S1138-3593(06)73235-X.
- Rodríguez, E. & Wrangham, R. (1993). Zoopharmacognosy: The Use of Medicinal Plants by Animals. En Downum, K. R., Romeo, T. J. & Stafford, H. A. (Eds.), *Phytochemical Potential of Tropical Plants. Recent Advances in Phytochemistry (Proceedings of the Phytochemical Society of North America)* (pp. 89-105). Boston, MA: Springer.
- Ruiz Sternberg, Á. M. & Pérez-Acosta, A. M. (2011). Automedicación y términos relacionados: una reflexión conceptual. *Revista Ciencias de la Salud*, 9(1), 83-97.
- Silverman, W. (2002). The Schizophrenic Career of a "Monster Drug". *Pediatrics*, 110, 404-406.
- Thomsen, L. A., Winterstein, A. G., Søndergaard, B., Haugbølle, L. S., Melander, A. (2007). Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Annals of Pharmacotherapy*, 41, 1411-1426.
- Tribiño, G., Maldonado, C., Segura, O., Díaz, J. (2006). Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward. *Biomedica*, 26, 31-41.
- Villalba, J. J., Miller, J., Ungar, E. D., Landau, S. Y., Glendinning, J. (2014). Ruminant self-medication against gastrointestinal nematodes: evidence, mechanism, and origins. *Parasite*, 21, 31. Disponible en <http://doi.org/10.1051/parasite/2014032>.
- Wiffen, P., Gill, M., Edwards, J., Moore, A. (Junio/2002). Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra*, 1-16.

World Health Organization. (2002). The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Uppsala, Sweden.

Zorzetto, R. & Giraldo, A. (Febrero/2015). Antes da hora. Cesarianas desnecessárias contribuem para o nascimento de bebês imaturos. *Pesquisa FAPESP*, 228 [En línea]. Disponible en <http://revistapesquisa.fapesp.br/2015/02/13/antes-da-hora/>.

Fuentes adicionales en línea

<https://en.wikipedia.org/wiki/Self-medication>.

<https://iwhc.org/resources/aborto-con-misoprostol-autoadministrado-una-guia-para-mujeres/>.

<https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D012651>.

<https://www.farmacauticonline.com/es/el-medicamento/603-anestésicos-como-droga-de-abuso>.

<http://www.urosario.edu.co/Observatorio-del-Comportamiento-de-Automedicacion/Inicio/>.

<http://www.wsmi.org>.

<http://www.wsmi.org/wp-content/data/pdf/declaracionciudadde-bogota.pdf>.

<http://www.wsmi.org/wp-content/data/pdf/wsmibro3.pdf>.

PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA

16

Dr. David Servín Hernández
Universidad Panamericana

Dr. Gonzalo García Vargas
Universidad Autónoma de Coahuila
Universidad Juárez del Estado de Durango

Dra. Raquel Goytia Acevedo
Universidad Juárez del Estado de Durango

Dr. Fernando R. Siller López
Universidad de Guadalajara