



CARTAS AL DIRECTOR

¿Son las bases de datos bibliográficas una buena fuente de la evidencia científica en la retirada de fármacos del mercado?

Are scientific literature databases a good source of scientific evidence for discontinuing a drug from the market?

Sr. Director:

El farmacéutico, tanto en el ámbito hospitalario como comunitario, ocupa un lugar privilegiado en la transmisión de información sobre los efectos, deseados o adversos, de los fármacos tanto al personal sanitario como al usuario. En estudios prospectivos se han obtenido cifras de prevalencia de reacciones adversas del orden del 6,5% de los pacientes que acuden al hospital, incrementado este número hasta un 20% si tenemos en cuenta pacientes hospitalizados¹. Con relativa frecuencia el farmacéutico debe consultar la causa y/o base científica de dichos efectos. Esta función cobra aún mayor importancia cuando aparece una alerta farmacéutica sobre la retirada de una especialidad, que en algunos casos se trata de fármacos de reciente introducción, pero en otros son especialidades que nos vienen acompañando durante décadas en la clínica diaria.

La retirada de un fármaco del mercado es el resultado de un balance desfavorable en la relación beneficio-riesgo. La búsqueda de estudios que aporten datos a esta relación representa, en muchos casos, uno de los grandes inconvenientes que encontramos los profesionales sanitarios. El riesgo asociado al uso de los fármacos es un fenómeno complejo y difícilmente valorable debido a la cantidad de factores que intervienen en su producción. Actualmente, disponemos de fuentes de información donde indagar sobre la evidencia científica que fundamenta las decisiones sobre la relación beneficio-riesgo del uso de un fármaco. Entre estas fuentes se encuentran: la ficha técnica de cada especialidad, las evaluaciones periódicas aportadas por las diferentes agencias del medicamento (EMA, AEMPS, FDA...), las bases de datos

de farmacovigilancia (PRAC, FEDRA, SEFV, BNPV...) y las fuentes bibliográficas (MEDLINE-PubMed, *Cochrane library*, EMBASE,...). Dentro de estas últimas, la forma más común de localizar la información es el uso de MEDLINE a través de PubMed, que se actualiza diariamente por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos². Entre sus ventajas se encuentra el hecho de que es de libre acceso y permite la búsqueda electrónica, casi instantánea, en más de 4.800 revistas médicas. A pesar de su enorme utilidad, este detalle hace que en determinadas ocasiones resulte difícil de manejar, resumir y asimilar la información obtenida.

Existen efectos que pueden distorsionar la información aportada por estas bases de datos. Uno de ellos tiene su origen en el hecho de que sólo nos muestren datos publicados y en la dificultad de alcanzar con éxito la publicación de resultados negativos o previamente descritos y bien establecidos. Este último hecho se engloba dentro del conocido efecto Webber³, que postula que la publicación de efectos secundarios y reacciones adversas de un fármaco se acumula en los primeros años de introducción de la especialidad en el mercado disminuyendo paulatinamente el número de artículos. Una explicación a este efecto reside en que estas reacciones adversas llegan a ser considerados como ampliamente descritas y conocidas siendo consideradas por algunos consejos editoriales como publicaciones no relevantes.

A modo de ejemplo didáctico citaremos la retirada del mercado de especialidades farmacéuticas que contienen tetrazepam (24/04/2013). La causa es la asociación a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que pueden ser ocasionalmente graves. Dichas alteraciones eran conocidas y referidas en la ficha técnica de las especialidades que lo contenían (Myoslastam®)⁴. En línea con lo discutido anteriormente, nuestro grupo ha realizado una revisión de artículos referenciados en PubMed con el término «tetrazepam», tras la cual llegamos a la conclusión que ninguno de estos estudios avala dicha retirada⁵. Si pensamos en la relación beneficio-riesgo, es llamativa la ausencia de ensayos clínicos referenciados en PubMed que cuantifiquen el beneficio de su uso frente a placebo u otro fármaco relajante muscular. Por tanto, en nuestra búsqueda no hemos localizado ensayos sobre la eficacia clínica (beneficio) que puedan usarse para calcular un balance beneficio-riesgo favorable de tetrazepam. Por

otro lado, el riesgo de un medicamento engloba la frecuencia con que aparece la reacción adversa y su gravedad. Sin embargo, tampoco hemos detectado un incremento o tendencia del número de casos de efectos adversos publicados que pudieran alertar de la posibilidad de que dicha retirada se produjera⁶. Pensamos que este hecho deja en entredicho la utilidad de este tipo de bases de datos como soporte de la evidencia para la justificación de retirada de este fármaco.

Es aquí donde dirigimos nuestra mirada a las agencias de farmacovigilancia. La farmacovigilancia tiene como objetivo el proporcionar, de forma continuada, la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, y adoptar las medidas necesarias. En la lectura detenida de la notificación de la EMA sí que aparecen estudios de eficacia que avalan dicha retirada⁶. Empero, llama la atención que dichos estudios no se incluyen en las bases de datos bibliográficas. Además, si realizamos una consulta rápida de las bases de datos de los comités de farmacovigilancia de libre acceso (PRAC,...), descubrimos el hecho de que no sólo se han descrito reacciones cutáneas, sino que también se han observado otro tipo de reacciones adversas (neurológicas, gastrointestinales y psiquiátricas) que no han sido referidas en ninguno de los artículos publicados estudiados.

Por todo ello podemos concluir que, a pesar de ser PubMed la fuente principal de información científica actualizada de una mayoría de profesionales sanitarios, realmente las bases de datos bibliográficas no constituyen una buena fuente de información sobre la evidencia disponible que sustenta la retirada de fármacos del mercado. La pregunta que nos planteamos en el título de esta carta no es banal, ya que esta base de datos de libre acceso representa en muchos casos la única forma de obtención de datos y estudios en muchos profesionales. Es por ello que creemos que los sistemas de farmacovigilancia deben ser más permeables a los profesionales de

sanitarios, ya que para muchos de ellos el acceso a estas bases de farmacovigilancia es nulo. Sin embargo es la manera de mantener actualizados sus conocimientos sobre seguridad de los tratamientos, a la vez que se debe insistir en la responsabilidad del profesional en la comunicación a estos sistemas de posibles efectos adversos.

Bibliografía

1. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21: 1139-54.
2. Trueba-Gómez R, Estrada-Lorenzo JM. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010; 11: 49-63.
3. Hammond IW, Goodison SM, Specht LP. The Weber phenomenon: is it too naive? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11: S116-7.
4. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica de Myolastan®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54344/FT_54344.pdf (Consultado el 20/01/2014).
5. Proy-Vega B, Cano-Cuenca N, Aguirre C, Solís-García del Pozo J, Jordán J. Réquiem por el tetracepam. *Rev Neurol.* 2013; 57: 1-2.
6. European Medicines Agency. Tetracepam-containing medicines suspended across the EU [informe en Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tetracepam_containing_medical_products/human_referral_prac_000015.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f [Consultado el 20/01/2014].

B. Proy-Vega^{1,2}, N. Cano-Cuenca^{1,3}, J. Solís-García del Pozo^{1,4}, y J. Jordán^{1,5}

¹Grupo de Neurofarmacología. IDINE-Universidad Castilla-La Mancha.

²Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

³Servicio de Farmacia. Hospital de Hellín. Albacete. ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital de Villarrobledo. Albacete. ⁵Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad Castilla-La Mancha.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Joaquin.jordan@uclm.es (Joaquín Jordan).

Recibido el 22 de enero de 2014; aceptado el 9 de abril de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.2.7295