

FARMACOVIGILANCIA

Dra. Petinelli, Adriana; Dra. Carlson, Soledad; Dr. Farina, Osvaldo.
Unidad de Farmacología Clínica. Hospital El Cruce Alta Complejidad en Red (SAMIC).
Contacto: farmacologiaclinica@hospitalelcruce.org

Introducción

Los medicamentos modernos han cambiado drásticamente la forma de tratar los problemas de salud. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, y a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte.¹

Se estima que las reacciones adversas a los medicamentos se ubican entre la 4ª y la 6ª causa de muerte en algunos países. El porcentaje de ingresos hospitalarios debido a estas reacciones alcanza entre el 10 y el 20%. Asimismo, implican graves repercusiones económicas para los servicios de salud, consumiendo hasta el 15-20% del presupuesto sanitario.¹⁻⁵

No es fácil obtener cifras sobre lo que ocurre en los países en desarrollo, pero se cree que proporcionalmente los acontecimientos adversos son aún más frecuentes que en las regiones más ricas.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define «farmacovigilancia» como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.”^{1,6,7}

Recientemente, el concepto se ha extendido a: productos herbarios, medicinas tradicionales y complementarias, productos hemoderivados, biológicos, vacunas y dispositivos médicos (tecnovigilancia).

El alcance de la farmacovigilancia (FVG) incluye a medicamentos de baja calidad, errores de medicación, falta de eficacia, uso de medicamentos para indicaciones sin bases científicas adecuadas, envenenamiento agudo y crónico, abuso de medicamentos e interacciones con químicos, medicamentos o alimentos.⁸⁻¹⁰

Los principales objetivos de la FVG definidos por la OMS son: 11

- Mejorar la seguridad del paciente en lo referente al uso de medicamentos.
- Mejorar la salud pública en relación al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de riesgo-beneficio de las intervenciones con medicamentos, buscando prevenir el daño y maximizar las ventajas.
- Fomentar el uso seguro, racional y más efectivo de los fármacos.

¿Por qué es necesaria la farmacovigilancia?

Una vez comercializado, un fármaco deja atrás el seguro y controlado medio científico en el que se realizan los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público.⁶

La información sobre un fármaco reunida durante toda la fase de pre-comercialización es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas dado que:

- Las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos.
- Aun contando con ensayos clínicos amplios de Fase III, no se dispone de información en relación a reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, o interacciones farmacológicas.
- En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan rigurosamente y se limitan en número, con definidos criterios de exclusión como ancianos, niños o mujeres embarazadas, y la presencia de co-morbilidades. Asimismo la duración de los ensayos es limitada. Por lo tanto es común que las condiciones de uso difieran de las de la práctica médica habitual tanto en las características de los pacientes como en la duración de los tratamientos.
- La mayoría de los ensayos de Fase III se realizan con el objetivo de justificar y conseguir la aprobación de comercialización, por lo que brindan primordialmente información sobre eficacia, pero la misma es muy limitada en relación a efectos adversos.^{6,12,13}

Por tal razón es fundamental controlar la eficacia y seguridad que presentan los tratamientos nuevos en condiciones de la práctica médica y controlar el nivel de eficacia y seguridad que

ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos.^{6,13}

Como se describe en el documento de la OMS, Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente, uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad para captar la información más completa posible sobre reacciones adversas y errores de medicación. Esta información debe ser usada como fuente de conocimiento y como base para acciones preventivas en el futuro.¹⁴

Los efectos indeseados

En los años `30 en EE.UU. se produjo el primer accidente grave relacionado con medicamentos que dio origen a modificaciones legislativas en ese país. Se trató de un jarabe de sulfanilamina que contenía dietilenglicol como disolvente, lo que originó más de 100 muertes.

Un desastre posterior, una epidemia de focomielia entre hijos de madres que habían recibido talidomida durante el embarazo, fue el desencadenante principal para modificar la legislación en varios países. En el año 1961, un pediatra alemán, el Dr. Lenz, informó que había atribuido un brote de una rara malformación, la focomielia, al uso durante el embarazo de talidomida, un nuevo hipnosedante que parecía tener mayor seguridad que los barbitúricos, sobre la base de estudios poco rigurosos.

También por los años `60, en Inglaterra, se identificaron 8 adolescentes con adenocarcinoma de células claras de vagina, patología hasta entonces prácticamente desconocida. Herbst y colaboradores pudieron revisar las historias clínicas obstétricas de las madres de esas pacientes y concluyeron que la patología se relacionaba con un medicamento que se les había indicado para prevenir el aborto, el dietilestilbestrol (DES). El aspecto más preocupante es que la eficacia del DES para prevenir el aborto no había sido demostrada.¹³

En Argentina la muerte de 25 pacientes intoxicados al tomar preparados de propóleo que contenían como excipiente dietilenglicol en vez de propilenglicol aceleró la formación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Hasta el año 1992, el Departamento de Farmacovigilancia en Argentina era parte del denominado Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) fundado en 1964, pero a raíz del incidente con el propóleo, en el año 1993 se creó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia dentro de la ANMAT.^{7,15,16}

¿Qué se entiende por reacción adversa de los medicamentos?

En 1969, la OMS emitió una primera definición de reacción adversa, que modificó en 1972 y que hasta la fecha se mantiene vigente.

Reacción Adversa a Medicamento (RAM) es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier función fisiológica.

Esta definición implica una relación de causalidad (relación causa-efecto) entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción. La definición no incluye las sobredosis, tema relacionado con la toxicología clínica.

La mayoría de las RAM son cuadros que no se diferencian clínicamente de otras patologías.^{1,2,11}

Por otro lado se define Evento Adverso (EA) como cualquier acontecimiento médico no deseado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene necesariamente una relación de causalidad con el mismo. A diferencia de una RAM, no presupone causalidad.^{17,18}

Un EA requiere de un minucioso y exhaustivo análisis que posibilite obtener información que permita establecer relación causal entre el medicamento administrado y el evento observado, y con ella determinar la imputabilidad. Estos criterios de imputabilidad determinarán si el evento adverso es una RAM.^{9,16}

Las RAM se clasifican según Rawlins y Thompson en reacciones tipo A y tipo B, y recientemente se agregaron las tipo C y D.

Reacciones tipo A: Son el resultado del efecto farmacológico del medicamento (como por ejemplo la hemorragia por anticoagulantes, la bradicardia por betabloqueantes). Se caracterizan por ser generalmente dependientes de la dosis; predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento, su incidencia y morbilidad son elevadas, y las tasas de mortalidad son bajas.

Reacciones tipo B: Son efectos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre (ejemplos serían: la hipertermia maligna por anestésicos y las reacciones de alergia e hipersensibilidad). Se caracterizan por no ser predecibles a partir de los efectos farmacológicos del medicamento. No son dosis-dependientes, tienen una baja incidencia, pero suelen ser graves, con una tasa de mortalidad elevada.^{2,18,19}

Se ha propuesto que las Reacciones tipo C estarían asociadas a tratamientos prolongados (por ejemplo insuficiencia renal por el uso prolongado de analgésicos) y las de Tipo D serían las de aparición retardada, como, por ejemplo carcinogénesis o teratogénesis.^{2,19}

De acuerdo a su gravedad las podemos dividir en:

- Leves: signos y síntomas fácilmente tolerados.
- Moderadas: interfieren con las actividades habituales.
- Graves: cuando sus consecuencias resultan en internación o la prolongación de la misma; discapacidad o incapacidad definitiva o importante; amenaza de vida o muerte.¹⁶

¿Cómo se establece que un “Evento Adverso” es una “Reacción Adversa” de los medicamentos?

La imputabilidad es la apreciación clínica de la existencia de una relación causal entre la aparición de un EA en un paciente y la administración de un fármaco a ese paciente. Asimismo establece si la relación de causalidad es exclusiva para ese fármaco o compartida directa o indirectamente con otros fármacos o situaciones clínicas.

Los parámetros utilizados para establecer la probabilidad de que exista una relación causal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento clínico son:

1. Establecer una secuencia temporal entre la ingesta del fármaco y la aparición del EA.
2. Establecer la existencia de otros factores, además del fármaco sospechoso, que hayan podido causar el acontecimiento adverso.
3. Analizar si las acciones farmacológicas del medicamento pueden explicar la reacción, o si hay referencias bibliográficas que hayan descrito esta reacción o algún cuadro similar.
4. Valorar si el paciente mejoró después de la suspensión del tratamiento.
5. Establecer si la reacción reapareció ante la reexposición al fármaco, sea ésta deliberada o inadvertida.
6. Investigar si en anteriores exposiciones al mismo fármaco o a otros similares se produjeron episodios iguales o similares al actual.

Al aplicar estos criterios, la relación causa-efecto en la individualización del medicamento, como responsable de una RAM puede ser:

- Definida: Evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que:
 - Presenta una relación temporal probable con la administración de la droga.
 - No puede ser explicado por una enfermedad concurrente u otras medicaciones.
 - Respuesta clínicamente observable al retiro de la droga.
 - Evento con características farmacológicamente conocidas.
 - Reparición ante la reexposición al fármaco.
- Probable: Evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que:
 - Presenta una relación temporal probable con la administración del fármaco.
 - No puede ser explicada por una enfermedad concurrente u otras medicaciones.
 - Respuesta clínicamente observable al retiro del fármaco.
 - La información de reexposición no es necesaria para cumplir con esta definición.
 - No es necesario que exista un conocimiento previo de las características farmacológicas de la reacción.

- Posible: Evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que:
 - Presenta una relación temporal probable con la administración del fármaco.
 - Puede ser explicada por otras medicaciones o enfermedades concurrentes.
 - La información sobre el retiro de la droga puede faltar o no ser clara.
- No probable: Evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que por su relación temporal a la administración de la droga hace que la relación de causalidad sea improbable y en la que otras drogas o enfermedades concurrentes provean una explicación razonable.
- Condicional/No clasificada: Un evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, reportado como una reacción adversa, en la cual se necesita más información para una adecuada evaluación o en la que datos adicionales deban ser examinados.
- Desestimada/No evaluable/No clasificable: Un reporte que sugiere una reacción adversa que no puede ser evaluada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser completada o verificada.^{16,19,20}

¿Por qué se producen las RAM?

Siempre debe recordarse que todos los medicamentos tienen efectos adicionales al efecto buscado con su administración, y que pese al desarrollo del conocimiento actual, los efectos de los medicamentos no se pueden predecir con una certeza absoluta.¹

No existe un medicamento 100% seguro para todos los pacientes en cualquier circunstancia.

Por lo tanto el uso clínico habitual, aún siguiendo los estándares médicos aceptados, implica siempre un riesgo para la aparición de una RAM.^{1,2,11}

Sin embargo una gran proporción de las RAM se deben al uso irracional o inadecuado de los medicamentos o a errores humanos y, por consiguiente, son evitables. Las principales causas son:

- Diagnóstico erróneo.
- Prescripción del medicamento equivocado o de una dosis equivocada del medicamento correcto.
- Trastornos médicos, genéticos o alérgicos subyacentes causantes de la RAM.
- Automedicación.
- Incumplimiento del tratamiento prescrito.
- Interacciones entre medicamentos en pacientes tratados con múltiples fármacos.

Finalmente, otro factor que puede causar RAM es la comercialización de medicamentos de calidad inferior a la norma, esto es, productos cuya composición e ingredientes no se ajustan a las especificaciones científicas apropiadas y, en consecuencia, son ineficaces y a menudo peligrosos para el paciente. Estos productos pueden tener su origen en negligencias, errores humanos y falsificaciones.^{1,12}

Principales instancias que intervienen en FVG

Las RAM notificadas son enviadas por los centros nacionales de farmacovigilancia al Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional, radicado en Uppsala (Suecia). Los informes quedan registrados en la base de datos de RAM, constituyendo así la fuente más exhaustiva de información internacional sobre las RAM.

El Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional, empezó a funcionar en 1968. Inicialmente se creó un proyecto piloto en diez países que disponían de sistemas nacionales de notificación de RAM. Posteriormente el programa se amplió significativamente a medida que se han ido creando centros nacionales de FVG en otros países.^{1,6}

En la actualidad, hay 94 países que funcionan como Miembros Oficiales del Programa. Argentina está en esta categoría desde el año 1994. Además hay 28 países que funcionan como Miembros Asociados.²¹

Originalmente, sólo los médicos estaban invitados a notificar los eventos adversos, por su capacidad de identificar por diagnóstico diferencial si los síntomas son debidos a medicamentos o a enfermedad, argumentando que los datos eran de muy alta calidad y se

minimizaban las notificaciones no relacionadas.

Sin embargo, se demostró con distintos estudios que para la detección de un espectro mayor de reacciones adversas o problemas con medicamentos, es necesario que estén involucrados todos los integrantes del equipo de salud. Todos los sectores del cuidado de la salud deben participar: hospitales públicos y privados, salas de primeros auxilios, clínicas, consultorios, farmacias, vacunatorios, etc. El personal sanitario que trabaje en estos lugares, brinda un cuadro representativo de la realidad.

La efectividad de un Sistema de Farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud. Estos tienen la mejor posición para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud, médicos, farmacéuticos, enfermeros, odontólogos y otros, deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aún si están en duda de la relación precisa con la medicación.^{6,22}

¿Qué notificar?

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT busca concientizar a los profesionales de la salud, a fin de que se incremente la cantidad y calidad de los reportes que recibe el Sistema.

En este sentido, resulta fundamental que se notifiquen todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos comercializados recientemente (menos de cinco años en el mercado) aunque se consideren leves o ya conocidas.

También deben reportarse todas las sospechas de efectos adversos graves, independientemente de que la reacción sea conocida o relacionada con un fármaco que se comercializa desde hace muchos años.

Asimismo, deben comunicarse todas las sospechas de reacciones adversas infrecuentes e inesperadas, tanto de los medicamentos nuevos como de los ya conocidos.

Siempre que se presente alguna duda sobre la sospecha de una reacción adversa, ésta debe ser notificada, como en el caso de reacciones raras o desconocidas, aunque las manifestaciones clínicas sean leves o relacionadas con fármacos de comercialización no reciente.^{16,23}

Ante la escasez de datos epidemiológicos sobre reacciones adversas en nuestro país, la ANMAT propone también notificar aquellas reacciones conocidas, producidas por medicamentos que hace más de cinco años que están en el mercado, con el fin de poder determinar la frecuencia en nuestro medio.

Farmacovigilancia en el Hospital El Cruce

Desde noviembre de 2008, el Hospital El Cruce (HEC) participa de un Proyecto Piloto de Farmacovigilancia que se está desarrollando en los hospitales de la región. La Coordinación del mismo es llevada a cabo por el Centro de Vigilancia Farmacéutica de la Región Sanitaria VI. Está siendo implementado por el Servicio de Farmacia y la Unidad de Farmacología Clínica, y es supervisado por el Comité de Farmacovigilancia.

Además de registrarse las notificaciones espontáneas realizadas por el personal del Hospital como ocurre en la mayoría de las instituciones, en el HEC se lleva a cabo un sistema de FVG activa, identificando pacientes de alto riesgo de Efectos Adversos (según edad, número de medicamentos administrados, tratamientos con medicamentos de bajo rango terapéutico, alteraciones funcionales hepáticas o renales) y se realiza un seguimiento de los mismos con la finalidad de identificar precozmente cualquier evento relacionado con los fármacos.

En el futuro, este sistema será extensivo a los Hospitales de la Red, dado que la realización simultánea en estos hospitales permitirá recabar mayor cantidad de datos sobre reacciones adversas a medicamentos en pacientes internados. De esta manera se podrán realizar posibles asociaciones con variables propias de los pacientes hospitalizados y obtener nuevos datos sobre el perfil de seguridad de medicamentos en esa población.

Bibliografía:

1. OMS. Seguridad de los medicamentos. Nota descriptiva N° 293. Septiembre 2005.
2. Anónimo. Efectos indeseados: un coste no sólo económico. Butlletí Groc. Institut Català de Farmacología. Año 1999 vol. 12 N° 1.
3. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado. Organización Mundial de la Salud. Aide Memori 2008.

4. Con los medicamentos no se juega. El uso inapropiado de medicamentos limita sus beneficios, aumenta los riesgos y malgasta recursos. Boletín Correo de AIS. Edición Nro. 92. Marzo 2009
5. The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool. WHO 2006.
6. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Boletín 9. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre de 2004. Organización Mundial de la Salud, Ginebra WHO/EDM/2004.
7. Sistema Nacional de Farmacovigilancia 1ra parte, Consultor de Salud. A.N.M.A.T., N° 369
8. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2002.
9. WHO-UMC (2002) The importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medicinal Products en Publications en www.who-umc.org
10. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. World Health Organization. Geneva 2004
11. WHO-UMC (2006). The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool en Publications en www.who-umc.org
12. WHO-UMC (2001) Safety Monitoring of Medicinal Products: (Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de farmacovigilancia) en Publications en www.who-umc.org
13. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G., Principios de Epidemiología del Medicamento. Cap 1. Pag 1. Masson-Salvat. 2da Edición. 1993.
14. World Alliance For Patient Safety WHO Draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning Systems From information to action 2005 EIP/SPO.
15. Agencia de Noticias Científicas y Tecnológicas Cyta. Instituto Leloir "El Programa de Farmacovigilancia se creó por la aparición de casos de pacientes intoxicados al tomar preparados de propóleo" entrevista a la Jefa del Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.
16. Bignone I, Quince Años del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. La Farmacovigilancia en la Argentina: Consolidación y Desafíos Futuros. Boletín para Profesionales. A.N.M.A.T., Vol XVI (N° 1 y 2 unificados), junio 2008.
17. WHO-UMC (2008). Practical Pharmacovigilance en www.who-umc.org
18. Meyboom R, Lindquist M, Egberts A. An ABC of Drug-Related Problems. Drug Safety 2000 Jun; 22 (6): 415-423
19. Laporte JR, Capellà D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G., Principios de Epidemiología del Medicamento. Cap 5. Pag 95. Masson-Salvat. 2da Edición. 1993.
20. WHO-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment en Publications en www.who-umc.org
21. WHO Programme. Countries participating in the WHO International Drug Monitoring Programme.
Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514>. Última actualización 20 de febrero de 2009. Consultada 30 de marzo de 2009.
22. Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Red Panamericana de Armonización de La Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para Las Américas. Documento para la opinión pública. Noviembre, 2008
23. Sistema Nacional de Farmacovigilancia 2da parte, Consultor de Salud. A.N.M.A.T., N° 370.