

FARMACOVIGILANCIA Y MECANISMOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Mabel Valsecia

INTRODUCCIÓN

La Farmacoepidemiología es una rama nueva de la Farmacología, con conceptos, métodos y aplicaciones que han contribuido al mejoramiento del cuidado de la salud de las poblaciones. La Farmacoepidemiología estudia el uso y los efectos producidos por los medicamentos en las poblaciones.¹

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se fueron introduciendo en terapéutica numerosos antibióticos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, o para el tratamiento de síntomas comunes como analgésicos - antiinflamatorias, hipnóticos y ansiolíticos. Se trata de productos que a diferencia de la mayoría de los remedios disponibles en el primer tercio del siglo son capaces de modificar profundamente la fisiología del organismo.²

En la actualidad se emplean en el mundo más de 10.000 entidades químico farmacéuticas con finalidades terapéuticas. El consumo de medicamentos a nivel mundial ha crecido vertiginosamente y en los últimos 10 años se ha triplicado.³

La llamada *explosión farmacológica* después de la Segunda Guerra Mundial ha permitido grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte o a una grave incapacidad. Este progreso se ha acompañado de accidentes como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios de los sesenta. Desde entonces la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no.⁴

En los años 30 y 40, con la introducción en la terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la "era de la terapéutica farmacológica", desde entonces, ya se conocía la posibili-

dad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos.⁵ Pero fue en esta época cuando ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En estados Unidos se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes, en Francia ocurrió algo similar con más de 100 muertes con stalinon, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos.

Sin embargo, pasaron 47 años para descubrir que la amidopirina era capaz de producir reacciones adversas graves como potente depresor de la médula ósea, 15 años para sospechar que el cincophen causaba ictericia y 11 años más para ser reconocida como reacción adversa. La aspirina fue usada por 39 años hasta que fue incriminada como causal de hemorragia digestiva. El ulterior desastre terapéutico, con la producción de una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos y a la modificación de legislaciones en los diferentes países y a la formación de Comités de Seguridad de Medicamentos. La Organización Mundial de la Salud, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos.⁶

En el mercado farmacológico mundial y en nuestro país existen medicamentos, de valor terapéutico potencial relativo, dudoso-nulo o inaceptable, de acuerdo a la clasificación cualitativa de los medicamentos tomada de Laporte y cols.¹³ Estos son comercializados como "sintomáticos" o en forma de combinaciones a dosis fijas irracionales para afecciones respiratorias o digestivas, antiinflamatorios con miorrelajantes, antiinfecciosos con expectorantes, psicofármacos con antieméticos, antitusivos - expectorantes - antihistaminicos. Esto fármacos han producido en pacientes de nuestra región convulsiones tónico clónicas, distimia, excitación, insomnio, hipersomnia, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepato-

toxicidad, hemorragia digestiva, urticaria, edema angioneurótico y shock anafiláctico fatal. Esto pone en evidencia la necesidad de evaluar globalmente la relación entre los beneficios y los riesgos que se pueden derivar del uso de los medicamentos.^{3, 4, 7, 8, 10, 19, 24}

Cuando se intenta usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe demostrarse la eficacia e inocuidad del mismo.¹⁰ Para ello, se hacen investigaciones preclínicas y clínicas. En las investigaciones **preclínicas** se administra la sustancia en estudio a diferentes animales de experimentación, durante un lapso prolongado, bajo condiciones estandarizadas, y se evalúan posibles daños histopatológicos, fisiológicos, bioquímicos, electrofisiológicos, y otros. Si se supera esta etapa, se pasa a la **investigación clínica**, la cual se ejecuta en humanos y comprende cuatro fases cuidadosamente planeadas, las tres primeras tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia una vez que el fármaco ha sido aprobado para ser usado en terapéutica.¹³⁻¹⁶

La **Fase I**: El fármaco se estudia en un número reducido de voluntarios sanos con el objeto de obtener datos de la farmacocinética y farmacodinamia. Los participantes están bajo estricto control clínico y en algunos casos ya se pueden detectar efectos indeseables.^{15, 16}

La **Fase II**: estudia los efectos de la administración del nuevo fármaco en un número reducido de enfermos cuidadosamente seleccionados. Se valora la acción terapéutica y la dosis óptima, se evalúan los efectos indeseables que puedan aparecer, si son graves o aparecen en un número elevado de pacientes se suspende el estudio clínico del fármaco.

La **Fase III** o *ensayo clínico controlado*: se realizan estudios más amplios, los pacientes participan en ensayos clínicos controlados prospectivos para evaluar los efectos terapéuticos del fármaco en estudio. También se valoran los efectos adversos. Debido al elevado costo de todo el proceso de desarrollo de una nueva molécula, se estudia un reducido número de pacientes (1000 a 4000) y durante un periodo de tiempo limitado. De este modo se podrían detectar reacciones adversas que se presentan con una alta frecuencia y que aparecen en periodos de administración del fármaco relativamente cortos. En el ensayo clínico controlado en general, se excluyen determinados sectores de la población como las embarazadas, los niños y los ancianos, que podrían potencialmente recibir el fármaco una vez comercializado.^{4, 10, 13, 14, 16}

El objetivo final del desarrollo de un nuevo fármaco es obtener la aprobación por las autoridades sanitarias, el registro y la comercialización.

La **Fase IV**: una vez que las autoridades regulatorias sanitarias de un país aprueban el nuevo fármaco, este puede ser comercializado. Después de años pueden descubrirse nuevos efectos terapéuticos, como es el caso de la aspirina en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Pero los estudios de fase IV o postcomercialización son importantes para la detección precoz de reacciones adversas previamente desconocidas.

Los estudios de **Farmacovigilancia**, también llamados de postcomercialización o de **fase IV**, constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.³

La detección de reacciones adversas en el período precomercialización tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente utilizará el medicamento (varios miles de seres humanos), por lo que las reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo son más posibles de detectar en las etapas de postcomercialización.^{18, 20-22}

Es decir, que la información obtenida en los ensayos clínicos en la fase III no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas.

A pesar de la regulación y las legislaciones modernas sobre medicamentos, pueden ocurrir reacciones graves a medicamentos que se ponen de manifiesto solo cuando es comercializado y utilizado de manera general.^{20, 21, 27} Las condiciones en las que se realizan los ensayos clínicos son muy diferentes de la práctica clínica habitual, y en el momento de la comercialización de un fármaco los conocimientos son más o menos incompletos, de ahí que se de la paradoja que cuando un nuevo fármaco es aprobado desde el punto de vista legal se considere como un tratamiento establecido y erróneamente pierde gran parte de su carácter experimental.

El estudio de la seguridad de los medicamentos, tanto en aspectos cuantitativos como cuali-

tativos plantea problemas metodológicos, éticos y financieros. Hasta hace poco tiempo los conocimientos sobre reacciones adversas a medicamentos se han basado en gran parte en descripciones anecdóticas de experiencias prácticas publicadas en revistas. Sin embargo los medicamentos nuevos solo se deberían introducir en terapéutica en una población donde existen sistemas adecuados de seguimiento de su seguridad, como son los sistemas nacionales de notificación espontánea de reacciones adversas.^{20, 21, 23-25, 27}

El valor de los efectos adversos se puede establecer definitivamente cuando el medicamento es utilizado por un gran número de pacientes en la población general y en la práctica clínica habitual.^{9-11, 22, 23, 27, 28}

Con el objeto de investigar el comportamiento del medicamento luego de que su uso es aprobado por la autoridad sanitaria, muchos países han creado **Sistemas de Farmacovigilancia** destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, recomendando las medidas que deben adoptarse.^{20, 21, 23-25}

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS),¹²

Un *evento adverso* se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso.

Los estudios de **FARMACOVIGILANCIA** consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, cuando son usados en la etapa postcomercialización por una población en condiciones naturales.^{3, 6, 7}

La notificación de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la cuantificación de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes (patología farmacológica) son los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Muchas de estas hipótesis son suficientemente graves o interesantes como para merecer un estudio más profundo para ser clarificadas o refutadas, estos estudios pueden ser de tipo experimental, farmacológico o epidemiológico.^{6, 7, 10, 11}

La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente, permitiría generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población de nuestra región.^{17, 18, 21, 27}

El uso extendido del medicamento establece el alcance definitivo de los **riesgos** (efectos adversos) y de los **beneficios** (eficacia terapéutica) en sus diferentes indicaciones terapéuticas; dejando en evidencia la importancia de la farmacovigilancia para controlar el comportamiento del medicamento una vez que ha sido aprobado para su uso por la autoridad sanitaria.^{9-11, 22, 23, 27, 28}

LA SITUACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN ARGENTINA

El estudio de los efectos adversos de los medicamentos es una rama de la Farmacología que se encuentra en franca expansión. La Farmacovigilancia, rama de la farmacoepidemiología, está orientada a problemas, es decir al estudio de las poblaciones y el uso de los medicamentos. La estrategia está destinada a identificar y evaluar los problemas generados espontáneamente o por patrones de uso de medicamentos en las diversas regiones.

En ese contexto, tomar conciencia de lo que pasa en nuestra comunidad a raíz de uso de los medicamentos en forma directa y concreta, constituye un hecho trascendente de valor médico-sanitario, social y para la toma de decisiones en el área de las políticas de salud. Los resultados obtenidos en general, son de transferencia y aplicación inmediatas no solo en el ámbito científico-universitario, sino también a la población.

La Farmacovigilancia es una rama de la Farmacología de reciente evolución. En Estados Unidos en 1972 se comenzó a requerir informes

acerca de efectos adversos a las drogas. En Inglaterra a partir de 1964 y el Suecia a partir de 1965. Ello como consecuencia de la epidemia de focomelia en recién nacidos aparecida en Alemania Federal a partir del año 1960 causada por la talidomida. En 1968 la OMS propone la creación de un centro de Farmacovigilancia Internacional que actualmente está localizado en Uppsala (Suecia) .

En la **Argentina** la actividad de los estudios Farmacovigilancia ha sido escasa registrándose algunos informes de programas específicos a mediados de la década del 70. Fueron experiencias aisladas que no generaron un proyecto general.

A fines del año 1993 la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del Ministerio de Salud Pública y Acción Social de la Nación puso en marcha un SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA. La Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE se ha constituido en un nodo Regional del Sistema para el Nordeste Argentino desde fines del año 1993.

Debido a la importancia de la *patología* producida por Fármacos, es decir las reacciones adversas a medicamentos, es necesario evaluar científicamente las mismas. Es reconocido el hecho de que no siempre se utilizan correctamente los medicamentos. Diferentes factores confluyen para generar esta situación, como la innumerable cantidad de fármacos que aparecieron en los últimos años, la situación confusa, la información sesgada originada casi siempre en la industria farmacéutica y la falta de un análisis crítico de la información necesaria para una correcta selección de los medicamentos. Todo ello lleva a situaciones, a veces graves, con el uso de medicamentos en nuestro país, motivo por el cual es importante realizar investigaciones que permitan evaluar científicamente las reacciones a los mismos.

A través de las **comunicaciones espontáneas de farmacovigilancia** se pueden identificar y valorar los efectos adversos del uso agudo y crónico de los medicamentos en el conjunto de la población del nordeste y/ o en subgrupos especiales de pacientes.

Cuando se producen reacciones adversas predecibles y evitables, se pueden desarrollar acciones preventivas, de seguridad en el manejo de los fármacos para un uso racional de los mismos y de este modo generar una respuesta efectiva para la terapéutica de un paciente con-

creto afectado por una reacción adversa a medicamentos .

En farmacovigilancia también es importante la detección y evaluación nuevos efectos beneficiosos no descriptos en etapas previas a la comercialización. Ante nuevas reacciones adversas a los medicamentos se pueden elaborar medidas de **alerta**. Cuando la terapéutica sea desfavorable o peligrosa para los pacientes, se deben realizar solicitudes a los entes reguladores para la toma de medidas **restrictivas** o el **retiro** de algunas drogas de valor intrínseco inaceptable.

Con la Farmacovigilancia se puede generar:

- ⇒ Conocimiento de la real situación referente al uso racional y la generación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en una determinada comunidad.
- ⇒ Detección de las RAM más frecuentes y de las más graves en una región
- ⇒ Comparación con estándares nacionales e internacionales para originar las medidas de intervención en los sistemas de atención de la salud oficiales y privados.
- ⇒ Estudios farmacoeconomicos para determinar el costo social, económico de las RAM, número de camas hospitalarias ocupadas por RAM, determinación de incapacidades, pérdida laboral, y costo directo de los tratamientos necesarios.
- ⇒ Determinación de las RAM por drogas de prescripción y de automedicación (venta libre y uso de medicamentos no tradicionales como medicinas caseras o folklóricas)

La Farmacovigilancia basada en la notificación espontánea no interfiere con los hábitos de prescripción, no es necesario definir previamente la población controlada, ni el tipo de efectos adversos a detectar. Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no habían sido observadas en ensayos clínicos. Detecta factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas adversas. Esta forma de notificación permite que se desarrollen otros métodos de Farmacovigilancia, como por ejemplo el de Farmacovigilancia Intensiva, o estudios de casos y controles o de Cohorte, con el objeto de comprobar hipótesis generadas en los estudios de Farmacovigilancia espontánea.

Impacto de la Farmacovigilancia en la Región

Cuando se realizan estudios de Farmacovigilancia en una determinada población se ven favorecidos no solo los sectores relacionados con la prescripción sino también, los consumidores, es decir los pacientes y en general todas

las ramas de las ciencias biológicas que utilizan fármacos.

Aún hoy, los profesionales de la salud de América Latina, tienen que leer información sobre reacciones adversas a medicamentos que no proviene de sus propios países, sabiendo que las características alimentarias, geográficas, etnofarmacológicas, farmacogenéticas y de utilización de medicamentos entre culturas diferentes pueden ser también diferentes.

El impacto científico más relevante surge de profundizar y extender a todo el país los estudios de Farmacovigilancia para tomar conocimiento de un problema de alcance nacional relacionado con los fármacos e inducir un uso más racional, científico y seguro de los mismos, en beneficio de la comunidad.

PATOLOGÍA FARMACOLÓGICA **Reacciones Adversas a los** **Medicamentos (R A M)**

La aparición de gran cantidad de nuevas drogas ha contribuido al incremento de la expectativa de vida en las poblaciones, pero también es responsable de una nueva patología que es actualmente conocida como “**Patología Farmacológica**”.

Al utilizar un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se está expuesto a que éste provoque una **reacción no deseada** en el paciente.

Reacción adversa a un medicamento (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS),¹²

Un *evento adverso* se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso.

EPIDEMIOLOGÍA

La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas depende de la identificación del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de la estimación del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos valores es generalmente difícil, ya que el denominador no está disponible, y el numerador puede ser sobre o subestimado.

Se estima que las reacciones adversas a medicamentos son la sexta causa de muerte: en 1º lugar las cardiopatías, luego cáncer, accidentes cerebrovasculares, enfermedades respiratorias (EPOC), accidentes y RAMs.

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos determinadas en diferentes estudios es variable, entre el 1 y 30%. Estas diferencias surgen de las distintas metodologías empleadas para detectar y evaluar las RAM, las diferentes poblaciones estudiadas, estilos diferentes de prescripción de medicamentos y los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

En medios hospitalarios, aproximadamente el 5% de los ingresos son debidos a reacciones adversas.

El 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RAM, 7% graves y 0,32% mortales.

Sin embargo el consumo del 90% de los medicamentos se produce en asistencia primaria, se estima que el 2,5% de las consultas son por RAM y el 40% de los pacientes presenta como mínimo un efecto adverso durante el consumo de medicamentos.

En los diferentes estudios los medicamentos inculcados como causantes más frecuentes de reacciones adversas también varían, reflejando diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos empleados para recolectar la información. En el sistema de reportes espontáneos de la Facultad de Medicina de la UNNE los grupos de fármacos involucrados en la mayor causalidad en la producción de reacciones adversas corresponden a los agentes cardiovasculares, antimicrobianos y AINEs.

En el nordeste Argentino el 16% de las RAM requirió tratamiento farmacológico y el 5% llevó a la hospitalización. Por otro lado, el 30% de las RAM fueron calificadas como prescripciones irracionales.

Como vimos, las RAM afectan la calidad de vida del paciente, aumentan los costos de asisten-

cia, imitan enfermedades y dificultan el diagnóstico.

Cálculo de la incidencia de reacciones adversas

En general, solo se notifica una proporción (desconocida) de los eventos patológicos sospechosos de ser reacciones adversas producidas por medicamentos. En un sistema de recogida de datos del tipo de la notificación voluntaria no se puede determinar la incidencia. Sin embargo se puede obtener información valiosa de la incidencia notificada, que genera una indicación del límite inferior de riesgo con el uso de un medicamento. Resulta más difícil la comparación de las incidencias notificadas de reacciones adversas cuando se han introducido fármacos similares en el mercado, aproximadamente al mismo tiempo.

Para el cálculo de la incidencia, se debe conocer el número de pacientes tratados (denominador). Como generalmente se desconoce el denominador primario (número de pacientes que recibieron el medicamento) se puede obtener un denominador secundario (cifras de ventas)

La aplicación de la DDD -unidad de medida del consumo propuesta por el "Drug Utilization Research Group (DURG)" de la Oficina Regional Europea de la OMS- permite obtener para cada medicamento una idea cuantitativa del número de pacientes tratados por unidad de tiempo en una comunidad.²⁹

Para calcular una estimación del riesgo en el numerador se colocan la cantidad de casos notificados y en el denominador las DDD consumidas. Esta cifra se obtiene de la aplicación de la fórmula: $N^{\circ} \text{ DDD} = N^{\circ} \text{ uds vendidas en un año en mg} / \text{DDD mg}$

MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA

Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en:

- a. Reporte de un caso: Notificación espontánea de reacciones adversas y/o publicaciones
- b. Serie de casos : Ej. publicaciones en boletines y/o revistas.
- c. Estudios de Cohortes
- d. Estudios de casos y controles
- e. Ensayos clínicos controlados

Notificación espontánea

El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas es el de **notificación espontánea** de casos clínicos de sospechas de reac-

ciones adversas a medicamentos. Las reacciones adversas a fármacos producen a menudo signos y síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de las afecciones naturales, por lo que los prescriptores no deben descartar las **sospechas** de que el fármaco pueda haber causado la patología al paciente.

La notificación espontánea permite recopilar información con relación al número de casos de notificados, pero no provee información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Puede detectar factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas. No invalida que se desarrollen otras formas de farmacovigilancia, sino que induce la necesidad de realizar estudios más definidos.

Estudios de cohorte

Son estudios observacionales en los que se puede identificar una población de individuos **expuestos** al factor o fármaco de interés, que necesariamente deben identificar simultáneamente a otra población de individuos **no expuestos**. Cada una de estas poblaciones, diferente entre sí por su exposición se denomina **cohorte**. Estas poblaciones son estudiadas por un período de tiempo que puede prolongarse por años (por ejemplo efectos cardiovasculares o neoplásicos) y mide y compara la frecuencia de las enfermedades de interés de uno y otro grupo. En un estudio de cohorte se selecciona una población en función de la exposición a un medicamento, por ejemplo mujeres usuarias de anticonceptivos orales, se las sigue durante un tiempo comparandolas con otro grupo de no usuarias de anticonceptivos orales.

Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles también son estudios observacionales que identifican una enfermedad o el efecto indeseable de interés "**casos**" y simultáneamente identifican otra población sin la enfermedad o efecto adverso "**controles**", luego cada una de estas poblaciones que se distinguen por la presencia o ausencia de la enfermedad o efecto adverso es investigada (por medio de entrevistas, historias clínicas, por examen de las recetas o registros de la seguridad social, etc. sobre la exposición previa al fármaco o a los fármacos sospechosos) y de este modo se compararía la frecuencia del uso del fármaco en uno y otro grupo.

Los estudios de casos y controles parten de la enfermedad o el efecto adverso y a partir de ahí estudian la exposición previa a diferentes factores. Por ejemplo la producción de agranulocito-

sis por dipirona, como es una enfermedad poco frecuente, se toman todos los casos de agranulocitosis por cualquier motivo y se comparan con controles sin la patología y se estudian la frecuencia del uso del fármaco en ambos grupos.

En Argentina los reportes espontáneos se realizan con la ficha Oficial del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del ANMAT (Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica del Ministerio de Salud Pública y Acción Social de la Nación), es una ficha amarilla (el color significa alerta) y que dispone las normas de codificación que requiere la OMS. Consta básicamente de: Datos del paciente (edad, sexo, peso, altura), Descripción de la reacción adversa, duración y desenlace, Fármacos utilizados, Dosis diaria, Vía de administración, Fechas de comienzo y final del tratamiento, Fin terapéutico de la prescripción, demanda asistencial, exploraciones complementarias, valoración de la gravedad y algoritmo de causalidad.

Los datos de las comunicaciones de “eventos” adversos producidos por drogas, deben ser analizados, para ser propuestos como reacciones adversas.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR MEDICAMENTOS

Clasificación de las reacciones adversas:

La codificación de las reacciones adversas se realizara de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) que contiene la terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con drogas. Comprende aproximadamente 1200 términos “preferentes” que son los que se utilizarán para describir las reacciones notificadas. Se agrupan en términos de “alto nivel” que configuran 30 aparatos o sistemas (piel, musculo esquelético, hepatobiliar..).

Clasificación de los fármacos

Las drogas inculpadas se clasifican de acuerdo al sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical classification). En el sistema ATC las drogas se clasifican según su principal indicación terapéutica, por lo tanto se considera más de un código para un mismo principio activo, si éste se emplea en condiciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, el ácido acetil salicílico cuando es utilizado como analgésico tiene un código (N02BA) y

cuando es utilizado como antiagregante plaquetario tiene otro código (B01AC).

Clasificación de las patologías

Para los diagnósticos de la patología del paciente, motivo de la prescripción del tratamiento, así como el factor que contribuyó a la reacción, en caso de que exista, la causa de mortalidad, cuando la reacción tiene desenlace mortal se codifican de acuerdo con el libro de la OMS: Internacional Classification Diseases (ICD)

Clasificación de la gravedad

Se han establecido 4 categorías según la información que se disponga en la notificación:

- a) **Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
 - b) **Graves:** La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización. (tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico)
 - c) **Moderadas:** La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente, (disonia aguda, hepatitis colestásica)
 - d) **Leves:** Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización. (nauseas, diarrea)
- La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración e intensidad de la reacción.

Secuencia cronológica

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Pueden ser:

1. Administración previa del fármaco y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
2. Administración del fármaco previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico; por ejemplo agranulocitosis que aparece después de tres meses de retirada del fármaco.
3. No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.
4. Según los datos de la notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición de la

reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab. (Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981. 30:239-45)³²

	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
3. La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico	+1	0	0	
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pueden causar esta reacción	-1	+2	0	
6. Ocurrió la RAM después de administrar placebo ?	-1	+1	0	
7. Se detectó la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas ?	+1	0	0	
8. La RAM fue más severa con más dosis o menos severa al disminuir la dosis	+1	0	0	
9. Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado ?	+1	0	0	
10. La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia objetiva ?	+1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				

PROBADA	Puntaje	9 (mayor o igual a)	PROBABLE	Puntaje	5- 8
POSIBLE	Puntaje =	1 - 4	DUDOSA	Puntaje	0

Relación de Causalidad o imputabilidad

Para el establecimiento de la relación de causalidad se utiliza una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna^{17,18, 28}, que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reexposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.

También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

Plausibilidad del episodio descrito

Los eventos notificados pueden ser:

1. Conocidos a través de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso. La literatura de referencia incluye la revisión de la última edición de los siguientes libros y bases de datos:

- Meyler's Side effects of Drugs (MNG Dukes)
- Textbook of adverse drug reactions (M Davies)
- Annual Side Effects of Drugs (MNG Dukes)
- Martindale, The Extra Pharmacopoeia (EF Reynolds)
- Drug Interactions (PD Hansten)
- Bases de datos en discos compactos: a) MEDLINE (últimos once años) – MICROMEDEX. Drugdex, Poisondex

2. El evento puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas, publicadas en revistas médicas. Si no está descrito en las fuentes

tes consultadas, se puede consultar a otros centros de farmacovigilancia nacionales o internacionales y/o al Centro Internacional de la OMS.

3. Puede no ser conocido

4. El evento no es conocido y existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco reacción.

Efecto de la retirada del fármaco sospechoso

1- El efecto indeseable mejora con la retirada del fármaco independientemente del tratamiento instituido y/o hubo una única administración. El período de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el del proceso fisiopatológico

2- La reacción no mejora con la retirada del fármaco, exceptuando de este grupo las reacciones mortales.

3- No se ha retirado el fármaco sospechoso y el cuadro presente tampoco mejora

4- No se ha retirado la medicación y el cuadro mejora (se excluye de este grupo la aparición de tolerancia)

5- En la notificación no hay información respecto a la retirada del fármaco

6- El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseado es de características irreversible. Aquí es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de fármacos durante el embarazo.

7- A pesar de no retirar el fármaco el cuadro mejora debido al desarrollo de tolerancia.

Efecto de la readministración del fármaco sospechoso

La readministración del medicamento en forma accidental o provocada en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque muchas veces puede no ser ética.

La reexposición puede ser: 1) Positiva, la reacción aparece nuevamente ante la readministración del fármaco sospechoso. 2) Negativa: cuando no reaparece la RAM. 3) No hubo reexposición o la notificación no contiene información sobre la readministración del medicamento. 4) El efecto indeseable presenta características irreversible (muerte, malformaciones congénitas o reacciones que dejan secuelas permanentes)

Existencia de una causa alternativa

1-La explicación alternativa es más importante que la relación causal con el fármaco

2-Hay una posible explicación alternativa, pero es menos importante que la reacción fármaco-reacción adversa

3-No hay suficiente información en la tarjeta para poder evaluar la explicación alternativa

4- No se dispone de todos los datos para descartar una explicación alternativa.

Este sistema permite resumir toda la información necesaria para valorar la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa.

Valoración de causalidad

La relación causa - efecto en la individualización del fármaco asociado con un evento adverso determinado se puede definir de acuerdo a la clasificación convencional propuesta por Seidl et al.³¹ en 1966, que asume cuatro categorías discretas: 1)Reacción adversa probada o definida, 2)probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa.

Es razonable postular que en algunos casos el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del fármaco implicado aunque exista una relación temporal y no haya una causa alternativa, de este modo se agregaría una categoría de causalidad que es la *condicional*.

- ✓ **Probada o Definida:** Relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. El síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. El síntoma o signo se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otras drogas o tratamientos.
- ✓ **Probable:** Igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco
- ✓ **Posible:** Igual que la anterior pero el síntoma o signo puede explicarse por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otros fármacos o tratamientos concomitantes.
- ✓ **No relacionada o dudosa:** Carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores para establecer una relación de causalidad.
- ✓ **Condicional :** la secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del fármaco implicado

Generación de Señales

El objetivo de los estudios de farmacovigilancia es la detección rápida de nuevas asociaciones fármaco-reacción adversa, siendo imprescindible la revisión sistemática de los datos. Las nuevas asociaciones se establecen teniendo en cuenta el grado de sospecha que cada fármaco presenta en la notificación. Después de la verificación, y el establecimiento de una relación de causalidad se aceptará o refutará la asociación

como una nueva “señal”, si se acepta se realizarán estudios epidemiológicos más específicos que encaminen a verificar la señal, si no la información quedará pendiente para revisiones posteriores.

Clasificación y mecanismos de producción de las reacciones adversas

Se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del fármaco administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson es la más aceptada en la actualidad.³⁰ Según estos autores las reacciones adversas se podrían dividir en 2 tipos:

RAM tipo A- Dosis Dependientes: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Por ejemplo la bradicardia producida por betabloqueantes, la hipoglucemia producida por insulina o la hemorragia gástrica producida por antiinflamatorios no esteroides. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir, se pueden evitar. Es por ello que este estudio lleva implícito el Uso Racional de Medicamentos.

La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden prevenir o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

RAM tipo B - Dosis Independientes: Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunológicas del paciente. Por ejemplo la hipertermia maligna por anestésicos y las reacciones de hipersensibilidad alérgica. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación, son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son *impredecibles*, se puede suponer que cierto porcentaje de pacientes son

alérgicos a penicilina, pero no se sabe *quién o cuándo* se puede producir la reacción. Son difíciles de evitar. También pueden producirse, al igual que las de tipo A, por causas farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.

Las RAM de tipo B pueden ser:

- de causa desconocida o idiosincráticas
- inmunológicas

Idiosincráticas: El efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presentan en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen. Así por ejemplo debido a alteraciones genéticas se suele observar en algunos niños y en adultos un déficit genético de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos, alterándose de esta forma la concentración de la glucosa, disminuyendo al mismo tiempo el glutatión reducido en estas mismas células. Ambas sustancias son necesarias para mantener en condiciones normales la membrana celular eritrocitaria. En nuestro país y menos aún en nuestra región no hay un examen rutinario o tipificación de la población con este déficit.

Inmunológicas: o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes.

Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienes, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas.

Las RAM determinadas por factores alérgicos son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus

metabolitos actúen como hapteno, uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un período de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Pequeñas cantidades de un alérgeno pueden originar reacciones serias. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienes, prostaglandias y otras sustancias relacionadas.

Con respecto a las reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas y derivados (como amoxicilina, ampicilina) pueden ser de tipo **inmediata o anafiláctica**, ocurre en 30 minutos. Pueden ser reacciones **aceleradas**, que son semejantes a las anafilácticas, ocurren entre 1-72 hs después de la administración, con síntomas menos severos. O pueden ser reacciones **tardías** se representan con enfermedad del suero, anemia hemolítica y fiebre producida por drogas (complejos penicilina-Anticuerpo IgG).

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata, mediadas probablemente por IgE, incluyen anafilaxia, asma bronquial, y angioedema. Las reacciones **aceleradas** incluyen urticaria, fiebre, laringoespasma e hipotensión. El tiempo de reacción y la secuencia de síntomas son importantes para distinguir un shock anafiláctico primario de un shock secundario, con severas reacciones de piel, ataque de obstrucción bronquial o vómitos y diarrea, debido a la alergia.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por complejo inmune); tipo 4 (mediadas por células).

En las reacciones **tipo 1 o reacciones de hipersensibilidad inmediata** al alérgeno (el medicamento) interacciona con anticuerpos del tipo Ig E, que se encuentran en la superficie de los basófilos y mastocitos. Esto determina la liberación de mediadores químicos tales como la histamina, la sustancia de reacción lenta de anafilaxia (leucotrienes), las cininas y las prostaglandinas, lo que produce vasodilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Una reacción tipo 1 puede limitarse a producir eritema y pápulas cutáneas o, por el contrario, resultar en una reacción anafiláctica sistémica

con amenaza para la vida del paciente (caracterizada por shock y / o broncoconstricción), asma o edema angioneurótico.

Por ejemplo pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la inyección de penicilina o de otros antimicrobianos. El edema angioneurótico inducido por medicamentos, puede ocurrir después de administrar la asociación trimetoprima - sulfametoxazol, enalapril o amoxicilina.

Las reacciones **tipo 2** consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células (por ej. glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). Algunos medicamentos al unirse a las proteínas plasmáticas de la superficie celular constituyen un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo. Posteriormente, pueden producirse reacciones antígeno - anticuerpo con fijación del complemento que conducen a la lisis de la célula involucrada.

Por ejemplo: metildopa o clorpromacina pueden producir anemia hemolítica, la cefalotina y las sulfonamidas pueden originar agranulocitosis, la aspirina, la ranitidina o la difenilhidantoína pueden producir púrpura trombocitopénica.

Las reacciones **tipo 3** (reacciones de complejo inmunológico tóxico) ocurren cuando complejos antígeno - anticuerpos se depositan en órganos de tejidos blanco. Cuando ocurre esto, se activa el sistema de complemento y se produce daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales. Este mecanismo puede producir glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea.

Por ejemplo : Pueden producir estas reacciones las penicilinas, sulfonamidas, eritromicina, hidralacina y nitrofurantoina.

Las reacciones alérgicas **tipo 4** (con mediación celular) resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, produciéndose la liberación de linfocinas. La mayoría de los casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células.

Por ejemplo : Pueden producir este tipo de reacción los antihistamínicos, los derivados del PABA y los derivados mercuriales usados en forma tópica.

Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson ³⁰

Tipos de efectos adversos	TIPO A	TIPO B
Mecanismo	conocido	desconocido
Farmacológicamente predecible	Si	No
Dosis dependiente	Si	No
Incidencia y morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Tratamiento	Ajustar la dosis	Suspender el fármaco

FACTORES DE RIESGO

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Muchas veces es imposible preverlas. En otras ocasiones, puede detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad. Entre estos factores podemos citar :

EDAD

Consideraciones en ancianos:

Las RAM son más frecuentes en los ancianos. A esa edad, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

ABSORCION : en los ancianos, la producción de jugo gástrico es más lenta, el número de células absorbentes intestinales es menor y la irrigación intestinal también está disminuida. Por lo tanto, se encuentra disminuida la absorción de medicamentos que requieren transporte activo.

DISTRIBUCION : En los ancianos varía el volumen de distribución. Tienen menor masa protoplasmática activa (masa magra), menos agua total y porcentual (en particular intracelular), aumento relativo de los líquidos extracelulares y la masa magra total (más en la mujer que en el hombre), por lo que sustancias liposolubles pueden quedar almacenadas allí, prolongándose la vida media y la duración de su acción. Hay menor cantidad de proteínas plasmáticas, particularmente albúmina, por lo tanto los medicamentos se unen menos a ellas y aumentan la fracción libre .

METABOLISMO : está disminuido también en los ancianos. La menor irrigación hepática, propia del envejecimiento, afecta sobre todo a las drogas con importante efecto del "primer paso" (propranolol, lidocaína, nitritos, etc.). La edad disminuye la actividad de las reacciones enzimáticas de la fase I (reducción, oxidación, hidrólisis, hidroxilación, N- alquilación y sulfoxidación).

EXCRECION : También está alterada la función renal. Disminuye la irrigación, filtración, secreción tubular y reabsorción. Ejemplos :

- Los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina
- Los ancianos son más susceptibles a los analgésicos potentes.
- Los ancianos corren un mayor riesgo de intoxicación digitalica
- Tienen mayor tendencia a la hipopotasemia cuando se los trata con diuréticos.

Consideraciones en recién nacidos :

SISTEMAS ENZIMATICOS : En el recién nacido no han madurado aún los sistemas microsomales hepáticos, sobre todo son deficitarios los sistemas de oxidación, desaminación y sulfonación. También es deficiente la glucuronización, por lo que sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y provocar ictericia nuclear.

BARRERA HEMATOENCEFALICA : Existe mayor permeabilidad de esta barrera lo que permite a las drogas acceder más fácilmente al SNC .

DESARROLLO RENAL : En el recién nacido también está inmaduro el riñón, con la alteración a la excreción de los fármacos. La filtración renal es de solo el 30 % de la del adulto y no existe secreción tubular, función a la que se llega aproximadamente al año de edad.

Ejemplo : Incremento de toxicidad con el cloranfenicol en recién nacidos.

SEXO

Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de RAM, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino.

Ejemplo : Las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitalicos.

PATOLOGIA ASOCIADA

La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

Ejemplo : personas de edad avanzada con osteoporosis, la administración de corticoides, no solo puede empeorar el cuadro por inhibición de la absorción de calcio y de la formación ósea, sino que puede llegar a producir fracturas espontáneas.

POLIMEDICACION O POLIFARMACIA

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM.

Red Latinoamericana de Farmacovigilancia:

La organización de una red Latinoamericana de Farmacovigilancia será de gran utilidad para el intercambio de material bibliográfico e información de medicamentos, pudiéndose establecer una ágil y oportuna comunicación entre los países. Se hace necesaria en este momento la formación de recursos humanos en Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología, mediante sistemas de educación continua.

Aún hoy, los profesionales de la salud de América Latina, tienen que leer información sobre reacciones adversas a medicamentos que no proviene de sus propios países, sabiendo que las características alimentarias, geográficas, etnofarmacológicas, farmacogenéticas y de utilización de medicamentos entre culturas diferentes pueden ser también diferentes.

Lo que sucede en un país europeo o norteamericano puede no ser similar en un país Sudamericano.

Problemas sanitarios en América Latina (más precisamente en Argentina) como los que produjeron la muerte a numerosos pacientes que habían consumido un preparado contaminado con dietilenglicol o vacunas de células vivas con el excipiente contaminado con bacilo tetánico, no deberían producirse más.

Con una red Latinoamericana de farmacovigilancia se podrá contar con la herramientas idónea para contribuir al control y regulación de los medicamentos comercializados.

Referencias Bibliográficas

1-Enairson T., Berman U., Wiholm E.: Principles and Practice of Pharmacoepidemiology. In: Drug Treatment (Averi eds), 4ª edición, 1997: 370-392

2- Laporte JR., Baksaas I, Lunde PKM. General background. En: MNG Dukes (ed) Drug Utilization studies Methods and uses. 2ª ed. WHO Regional publications. European series N° 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:5-22

3- Laporte J-R, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 1-24

4- JR Laporte, La evaluación del efecto de los Medicamentos, En: Laporte JR (ed) Principios Básicos de investigación Clínica, 1ª ed. Madrid. Ediciones Ergon, 1993: 3-4

5- Comité de expertos de la OMS. Selección y uso de medicamentos esenciales. Serie de informes técnicos N° 615, 641,685, 722, 770 y 796. Ginebra. organización Mundial de la Salud, 1977, 1983, 1988, 1990 y 1992..

6- Davis D.M., History and epidemiology, En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th edit. Oxford University press. 1991: 1-15

7- Valsecia M, Malgor L., Gerometta R, Verges E., Cardozo Iñiguez L. Reacciones adversas a Medicamentos en Combinaciones Fijas de valor Inaceptable. Investigaciones en América latina. Argentina. Boletín Electrónico Fármacos Vol 1. (1), pag. 1-2 Feb. 1998 (www.lanic.utexas.edu/project/farmacos)

8- Mabel Valsecia. Report On The Pharmacovigilance Programme For The Northeast Of Argentina. Uppsala Reports. Issue 7. Sep. 1998.

9- Lewis JA, Postmarketing surveillance: how many patients. Trends Pharmacol Sci 1981; 2: 93-4

10- Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. Med Clin (Barc) 1983; 81:772-774

11- Meyboom RH Funcionamiento y Experiencias de la notificación espontánea de reacciones adversas en Holanda. En: Laporte JR, Arnau JM, Capellá D, Carné X. (eds) Avances en terapéutica. Masson -Salvat. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 178-189

12. Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser N° 498. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972
- 13- Laporte JR,. Métodos aplicados a los estudios de utilización de medicamentos. En JR Laporte, G Tognoni (eds) Principios de epidemiología del medicamento, 2ª ed. Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 67-93.
- 14- Naranjo C.A., Busto U.E. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. En : Naranjo C.A., Souich, P, Busto U.E. (eds) "Métodos en Farmacología Clínica". Organización Panamericana de la Salud. OMS. 1992: 17-35.
- 15- M.Ten Ham. Postmarketing Surveillance, Elsevier Science Publisher. 1992: 223-230
- 16-Bakke O., Carné X, García Alonso Fernando. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos. En: Bakke O., Carné X, García Alonso Fernando(eds). Ensayos clínicos con medicamentos. Doyma. 1994: 45-62
- 17- Pierre Biron and Dominique Balency. "Estimation of the signal generation value of spontaneous reports of adverse reactions". Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol 2: 579-583, 1993.
- 18- Rawlins M. D.;Velo G. P. Special Problems Of Pharmacovigilance Of Medicines Given To Healthy Individuals. Acta Physiol. Pharmacol. Therap. Latinoam. (Vol. esp. CPT/96) 249: 49, 1996
- 19- Edwards, I.R. What Can Be Done With A Signal From Spontaneous Adr Reports. Acta Physiol. Pharmacol. Therap. Latinoam. (Vol. Esp. CPT/96) 249:48, 1996.
- 21- Valsecia, M. E.;Verges E.;Wandelow M.; Malgor L. Pharmacovigilance In The Northeast Region Of Argentina. Acta Physiol. Pharmacol. Therap. Latinoam. (Vol. Esp. CPT/96) 249: 107-148, 1996.
- 22- Laporte, J. R. A Strategy For The Detection Of Rare Adverse Reactions In The European Union Thérapie. Suppl. Abstracts of EACPT 1995 : 131.
- 23- Lewis, S. C.;Langman, J. R.;Laporte, J. R.; Wilholm, B. E. A Systematic Overview Of Observational Studies Of Upper Gastrointestinal Bleeding With Analgesics In The European Union. Thérapie. Suppl. Abstracts of EACPT 1995: 130.
- 24- Conforti A.;Leone R.;Moretti U.; Guglielmo L.; Velo G. P. Italian Spontaneous Reporting System. Thérapie. Suppl. Abstracts of EACPT 1995 : 137.
- 25- Czarnecki A.;Maciejczyc A. Spontaneous Drug Monitoring In Poland Thérapie. Suppl. Abstracts of EACPT 1995 : 138.
- 26- Valsecia, Mabel. Farmacovigilancia: Experiencia de la Universidad Nacional del Nordeste en Corrientes. Argentina. Boletín Electrónico Fármacos. Vol 2., (1) pag. 1-8 Febrero.1999 (www.lanic.utexas.edu/project/farmacos)
- 27- Kriska M., Bosekova L., Holoman J, Gibala P. Drug Risk Evaluation-The Role Of Teaching Centers. Thérapie. Suppl. Abstracts of EACPT 1995 : 140.
- 28- Frick P., Cohen L. and Rovers J. Algorithms Used In Adverse Drug Event Reports : A Comparative Study. The annals of pharmacotherapy. 31 : 164-167, 1997
249:49, 1996.
- 29- Lunde PKM, Baksaas I, Halse M, Halvorsen IK, Strommes B, The methodology of drug utilization studies. Oficina regional Europea de la OMS. Copenhagen, 1979
- 30- Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4ª edit. Oxford University press. 1991: 16-38
- 31- Seidl LG, Thornton GF, Smith JW, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. Johns Hopkins Medi J 119:299-315, 1966
- 32- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981, 30:239-45.



A N M A T

ADMINISTRACION NACIONAL DE

MEDICAMENTOS

ALIMENTOS Y

TECNOLOGIA MÉDICA

Ministerio de Salud y Acción Social

COMUNICACION DE EFECTOS INDESEABLES

CÁTEDRA FARMACOLOGÍA FAC. MEDICINA U.N.N.E

Moreno 1240 Tel/Fax: (03783) 432902 (3400) Corrientes

Ministerio de Educación y Cultura

Facultad de Medicina

Universidad Nacional del Nordeste

CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA

Datos del Paciente:

Nombre:(iniciales)	Peso:	Altura:	Edad:	Sexo:	/	Hospitalizado	/
--------------------	-------	---------	-------	-------	---	---------------	---

Descripción de la reacción adversa (RAM)

Breve descripción del cuadro clínico del paciente Condiciones médicas relevantes	Exámenes complementarios relevantes) (con fechas)
---	---

Fármacos (marque con un asterisco el/los agente(s) sospechoso(s))

n°	N.Comercial	N.Genérico	Dosis diaria	vía	comienzo	Final (fecha)	Fin terapéutico	NºDosis recibida
1								
2								
3								
4								
5								

Resultado:

<input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado c/secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó hospitalización <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Fatal : fecha:	La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó disminución o desaparición del evento adverso? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> La reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
--	--

Fecha Comienzo Evento

Fecha de este reporte:

Nombre Profesional _____
 Lugar de trabajo: _____
 Profesión: _____
 Dirección: _____
 Telefax: _____ e-mail _____

SI NO TIENE FICHAS AMARILLAS O NO TIENE TIEMPO DE LLENARLAS, Ud. PUEDE NOTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS POR TELEFONO O FAX A LA CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNNE. Tel-Fax: (0783) 32902

Nombre del paciente: indicar sólo las iniciales.

Peso: expresarlo en Kilogramos. Considerar dos decimales en los niños.

Altura: en metros, con dos decimales. Este dato tiene importancia cuando se trata de menores o en la aplicación de drogas de uso oncológico.

Edad: en años, si los afectados son niños menores de dos años, debe expresársela en meses, añadiendo la fecha de nacimiento. Cuando se trata de malformaciones congénitas; Informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección. Agregue la edad de la madre.

Sexo: indique F si es femenino y M si es masculino.

Descripción del cuadro clínico: Indique la enfermedad de base y toda condición médica previa de importancia

Descripción de la RAM: indique los signos y síntomas del evento adverso que motivó la notificación, aunque se trate de una RAM conocida es importante su notificación

SI SE DETECTA UN EFECTO TERAPÉUTICO NO CONOCIDO HASTA LA FECHA, PUEDE CONSIGNARSE EN ESTE REGIÓN.

En caso de tratarse de malformaciones congénitas precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto.

SI SE DETECTASE FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA A UN MEDICAMENTO, DEBE COMUNICÁRSELO COMO ELECTO ADVERSO.

Fármaco: señalar en primer término la droga sospechosa, su nombre genérico (denominación común internacional) y comercial.

Notifique todos los demás fármacos administrados al paciente, incluidos los de automedicación.

Indicar la dosis diaria. En pediatría indique por Kg de peso. Señale la vía de administración: Oral, IM, EV.

Finalidad terapéutica: indicar la causa o síntoma que motivó la medicación.

CONSIDERACIONES DE LA REACCIÓN

Resultados: Después de sucedida la reacción, cuál el resultado final?

Marque con una cruz

Señale si la reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa.

Observaciones: Marque con una o varias cruces según las distintas situaciones.

LOS EFECTOS ADVERSOS MOTIVADOS POR ELEMENTOS DE TECNOLOGÍA (CATÉTERES Y OTROS) DEBEN SER COMUNICADOS.

Datos del profesional notificador: Pueden ser sólo iniciales y lo indispensable para canalizar una respuesta, si fuera necesario.

SE ACEPTAN SUGERENCIAS CON RESPECTO A ESTE PROGRAMA



*Ministerio de Educación y Cultura
Universidad Nacional del Nordeste
Facultad de Medicina
CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA
Moreno 1240 – Corrientes Tel-fax 03783-432902
mail: mvalsecia@med.unne.edu.ar*