

**LA FARMACOVIGILANCIA: ASPECTOS GENERALES Y METODOLOGICOS**

**Por:**

**Paola Andrea Gil García**

**Alicia Amell Menco**

**Dr. Rubén Darío Manrique Hernández**

**FACULTAD DE SALUD PUBLICA**

**AUDITORIA EN SALUD**

**Medellín**

**Mayo de 2008**

**LA FARMACOVIGILANCIA: ASPECTOS GENERALES Y METODOLOGICOS**

**Por:**

**Paola Andrea Gil García**

**Alicia Amell Menco**

**Dr. Rubén Darío Manrique Hernández**

**Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística**

**FACULTAD DE SALUD PUBLICA**

**AUDITORIA EN SALUD**

**Trabajo final para aspirar al título de:  
ESPECIALISTA EN AUDITORIA EN SALUD**

**Medellín**

**Mayo de 2008**

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>PAG</b>
RESUMEN Y ABSTRACT	6
INTRODUCCION	8
1. TÉRMINOS Y CONCEPTOS	9
2. FASE DE INVESTIGACION DE LOS FARMACOS	10
2.1. FASE PRECLÍNICA	10
2.2. FASE CLÍNICA	10
3. CLASIFICACIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS	11
4. CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	11
4.1. SEGÚN RELACIÓN CON LA DOSIS	11
4.2. SEGÚN GRAVEDAD DE LA REACCIÓN	13
4.3. SEGÚN MECANISMO DE PRODUCCIÓN	13
5. CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS	15
6. FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR REACCIONES ADVERSAS	15
7. CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD	16
7.1. DEFINITIVA	16
7.2. PROBABLE	16
7.3. POSIBLE	16
7.4. IMPROBABLE	17
7.5. CONDICIONAL	17

7.6. NO EVALUABLE	17
8. CLASIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS SEGUNDO CONSENSO DE GRANADA	17
9 .OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA	19
10. HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA	20
10.1. ORIGEN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA	23
10.2. MARCO LEGAL EN COLOMBIA	24
10.3. ANÁLISIS DE REPORTES DE SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS	26
11. FARMACOVIGILANCIA EN LATINOAMÉRICA	27
11.1. SISTEMA CUBANO DE FARMACOVIGILANCIA	29
11.2. SISTEMA BRASILEÑO DE FARMACOVIGILANCIA	30
11.3 .SISTEMA URUGUAYO DE FARMACOVIGILANCIA	30
11.4. SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA	30
11.5. SISTEMA MEXICANO DE FARMACOVIGILANCIA	32
11.6. SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA	32
12. MÉTODOS EN FARMACOVIGILANCIA	34
12.1. SISTEMA DE NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA	35
12.2. SISTEMA VIGILANCIA INTENSIVA	37
12.3. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	37
12.3.1. REPORTE DE CASOS	37
12.3.2. ESTUDIOS DE COHORTES	38
12.3.3. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	38

12.3.4. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO	38
12.3.5. MONITORIZACIÓN INTENSIVA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS	39
12.3.6. META ANÁLISIS	39
12.3.7. MONITORIZACIÓN DE ACONTECIMIENTOS LIGADOS A LA PRESCRIPCIÓN	39
12.3.8. ESTUDIOS DE MORBIMORTALIDAD	40
12.3.9. FUSION DE REGISTROS CLÍNICOS	40
13. PRINCIPALES INCONVENIENTES PARA LA APLICACIÓN DE UN SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA	40
14. USO DE ALGORITMO EN FARMACOVIGILANCIA	41
15. EL PROGRAMA OMS DE VIGILANCIA FARMACÉUTICA INTERNACIONAL	44
16 .APLICACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA	45
16.1. LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS PROGRAMAS DE SALUD PÚBLICA CONTROL DE ENFERMEDADES	45
16.1.1. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA PRACTICA CLÍNICA	46
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50

## RESUMEN

Esta revisión de tema relata la evolución histórica de la farmacovigilancia, que tiene sus principios en la década de los sesenta, donde el evento trazador de las reacciones adversas a medicamentos se atribuye al desastre de la talidomida, lo que cambió fundamentalmente el desarrollo de la investigación farmacológica, ya que se comenzó a exigir ensayos clínicos controlados como prueba necesaria de eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización. Además se describe el origen histórico de la farmacovigilancia en Colombia, su marco legal, los diferentes sistemas de farmacovigilancia en Latinoamérica y su aplicabilidad dentro de un sistema de prestación de servicios de salud.

Se describen aspectos teóricos como la fase de investigación de los fármacos, los mecanismos de producción de las reacciones adversas a medicamentos y se describen los estudios aplicados a la farmacovigilancia, entre otros temas relacionados.

Finalmente se describen los objetivos de la farmacovigilancia donde el principal, es contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, mediante la detección, supervisión, evaluación y prevención permanente de sus riesgos una vez se hayan comercializado.

## PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia – Reacción Adversa a Medicamentos – Problemas Relacionados con los Medicamentos -Farmacoepidemiología

## ABSTRACT

This review of issues concerning the historical evolution of pharmacovigilance, which has its principles in the sixties, where the tracer event of adverse reactions to drugs is attributed to the thalidomide disaster, which would change fundamentally the development of research pharmacology, as it began to require controlled clinical trials required as proof of efficacy and safety of medicines to authorize its marketing. Besides describing the historical origins of the pharmacovigilance in Colombia, its legal framework, different pharmacovigilance systems in Latin America and their applicability within a system of health service delivery.

It describes theoretical aspects as the investigation phase of drugs, the mechanisms of adverse reactions to drugs and describes studies applied to pharmacovigilance, among other topics.

Finally describes the objectives of pharmacovigilance where the principal, is to contribute to safe and rational use of medicines through the detection, monitoring, assessment and anticipation of continuing its risks once have been marketed.

## **Key words**

Pharmacovigilance - Adverse Drug Reactions - Problems Related to Drug-Pharmacoepidemiology

## INTRODUCCIÓN

En la práctica médica, el profesional clínico se interesa principalmente por la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad que afecta al paciente. El farmacoepidemiólogo, aunque está interesado en estos aspectos, fija más su atención en las determinantes y la distribución de las reacciones adversas, asociadas al medicamento en un paciente.

Según la OMS, la farmacovigilancia es “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos”. Esta perspectiva, le ha permitido detectar, registrar, notificar y evaluar los efectos no deseados producidos por los medicamentos, a partir de variaciones en los modelos de distribución de ciertas enfermedades y del estudio de las tasas de morbilidad y mortalidad. Así mismo, la notificación de casos de reacciones adversas de los medicamentos en la población y su correlación con factores pre disponentes. Las reacciones adversas a medicamentos, han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como toda respuesta al fármaco o medicamento, que es nociva y no deseada y que ocurre a la dosis utilizada en el hombre, para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. Las diferencias con el efecto tóxico es que éste se refiere al efecto producido por dosis supra terapéuticas.

Los problemas relacionados con medicamentos, son definidos como problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

En el presente trabajo describiremos algunos aspectos a cerca del origen, la aplicación de la farmacovigilancia en el mundo y conoceremos algunos de los sistemas de farmacovigilancia presentes en Latinoamérica.



## 1. TERMINOS Y CONCEPTOS

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)<sup>\*1</sup> También es definida como una respuesta a un medicamento que es inesperada, no intencional y que ocurre a dosis terapéuticas de los medicamentos usados en profilaxis, diagnóstico o terapia de una enfermedad, o para lograr modificaciones de funciones fisiológicas.<sup>1</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos, además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, también generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos.<sup>2</sup>

La Farmacovigilancia (FV): es la actividad de las ciencias de la salud que permite recolectar información, analizar, tomar decisiones y difundir información sobre reacciones adversas a medicamentos. Se fundamenta en la cooperación de los profesionales de la salud, particularmente los médicos.<sup>3</sup>

La farmacovigilancia es una herramienta principal de la farmacoepidemiología (disciplina de la farmacología clínica y epidemiología clínica), se ocupa del estudio de los determinantes del riesgo asociados al uso de medicamentos en la población general y la manera de prevenirlos y promoverlos.

El factor que impulsa el desarrollo de ambas disciplinas es el fomento de la educación continuada tanto del profesional en postgrado como del estudiante de pregrado.

Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM): se define como problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la

---

<sup>1</sup> \*<sup>o</sup> OMS: Organización mundial de la salud.

farmacoterapia que, producidos por diversa causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.<sup>4</sup>

## **2. FASE DE INVESTIGACION DE LOS FARMACOS**

Cuando se intenta usar en terapéutica humana un principio activo nuevo, primero debe mostrarse la eficacia e inocuidad del mismo, haciendo investigaciones preclínicas y clínicas.<sup>5</sup>

**2.1. Fase pre clínica:** la sustancia se administra a animales de experimentación, por un periodo largo, se revisan posibles daños histopatológicos, fisiológicos bioquímicas, entre otros.<sup>5</sup>

**2.2. Fase clínica:** se ejecuta en humanos, comprende cuatro fases, las tres primeras fases tienen lugar antes de la comercialización y la cuarta se inicia cuando el fármaco haya sido aprobado.<sup>5</sup>

*Fase I:* el fármaco se estudia en voluntarios sanos. Objetivo, conocer datos de farmacocinética y farmacodinámica.<sup>5</sup>

*Fase II:* se aplica a un número pequeño. Se valora la acción terapéutica y dosis óptima y efectos indeseables.<sup>5</sup>

*Fase III:* o ensayo clínico controlado. Se estudian pocos pacientes. Se excluyen mujeres embarazadas niños, ancianos.<sup>5</sup>

*Fase IV:* pos comercialización, constituyen un conjunto de métodos observacionales y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas a medicamentos y ocasionalmente efectos fármaco terapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.<sup>5</sup>

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.<sup>5</sup>

### 3. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

La codificación de las reacciones adversas a medicamentos se realiza de acuerdo al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary), que contiene terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con drogas. Comprende 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, músculo esquelético, hepatobiliar, etc.).<sup>5</sup>

### 4. CLASIFICACION Y MECANISMOS DE PRODUCCION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las sospechas de R.A.M se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

#### 4.1 Según la relación con la dosis:

**RAM tipo A- (Augmented)** Dosis Dependiente: son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, 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.<sup>5</sup>

**RAM tipo B- (Bizarre)** Dosis Independiente: 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. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Casi siempre son impredecibles, y difíciles de evitar.

Las RAM de tipo B, pueden ser: inmunológicos, o no inmunológicos y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes auto inmunes muy específicos. También se presentan efectos de Tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos, existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida.<sup>5</sup>

**RAM Tipo C- (Chronic)** se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontánea". Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Los efectos de Tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco.<sup>5</sup>

**RAM tipo D- (Delayed):** son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.<sup>6</sup>

**RAM tipo E- (End of treatment):** Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote).<sup>6</sup>

**RAM tipo F- (Foreing):** Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).<sup>6</sup>

#### **4.2 Según la gravedad de la reacción adversa, estos pueden clasificarse en:** <sup>6</sup>

**Leves:** son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

**Moderadas:** aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.

**Graves:** aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.

**Letales:** son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

*4.3 Según el mecanismo de producción las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:*

**Sobredosis relativa:** el fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Alteraciones en los procesos farmacocinéticos suelen estar presentes en estas situaciones. Ej.: la mayor incidencia de sordera entre pacientes con insuficiencia renal tratados con aminoglucósidos, en comparación con pacientes que tienen una función renal normal.<sup>5</sup>

**Efectos colaterales:** forman parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero su aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. Ej.: sequedad bucal (xerostomía) en el curso de un tratamiento con anticolinérgicos.<sup>5</sup>

**Efectos secundarios**<sup>\*\*2</sup>: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. Ej.: las tetraciclinas inhiben la síntesis bacteriana de proteínas al inhibir la subunidad 30S ribosomal, como resultado de esta acción se produce un efecto bacteriostático que afecta la flora intestinal normal, pudiendo dar un cuadro de disbacteriosis, que en definitiva sería el efecto secundario.<sup>5</sup>

**Idiosincrasia**: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco en su primera administración. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas. Ej.: la apnea por succinilcolina (bloqueador neuromuscular) en personas con actividad de pseudocolinesterasa baja.<sup>5</sup>

**Hipersensibilidad**: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos. Se requiere un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada), y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo.<sup>5</sup>

Se describen cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad según los criterios de Gell y Coombs:<sup>5</sup>

Tipo I: reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata.

Tipo II: reacción citotóxica.

---

<sup>2</sup> <sup>\*\*</sup> Es importante aclarar que desde el punto de vista clínico, no siempre es fácil distinguir un efecto colateral de uno secundario; en ocasiones, la distinción es simplemente académica

Tipo III: reacción por complejos antígeno-anticuerpo.

Tipo IV: reacción de tipo celular o hipersensibilidad tardía.

## **5. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS**

Los medicamentos a los cuales se le atribuyen reacciones adversas se clasifican de acuerdo al sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Clasification). En el sistema ATC las drogas se clasifican según su principal indicación terapéutica. Por lo que se considera mas de un código para un mismo principio activo, cuando éste se emplea en condiciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes; por ejemplo, el ácido acetil salicílico cuando es utilizado como analgésico tiene el código N02BA y cuando es utilizado como antiagregante plaquetario tiene el código B01AC.<sup>5</sup>

## **6. FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)**

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Pueden existir factores de riesgo que puedan hacer pensar en dicha probabilidad. Entre los factores de riesgo están los siguientes:<sup>5</sup>

*Edad:* las RAM son más frecuentes en ancianos, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En los recién nacidos, no ha madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen mas tiempo en el cuerpo.

**Sexo:** aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el sexo femenino. Ej.: las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos.

**Patología asociada:** la existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.

**Polimedicación:** El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos.<sup>5</sup>

## **7. CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Las categorías de causalidad descritas por the Uppsala Monitoring Centre son las siguientes <sup>7</sup>

**7.1. Definitiva (Certain):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.<sup>7</sup>

**7.2. Probable (Probable, Likely):** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición (rechallenge) para asignar esta definición.<sup>7</sup>



7.3. *Posible (Possible)*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.<sup>7</sup>

7.4. *Improbable (Unlikely)*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.<sup>7</sup>

7.5. *Condicional/No clasificada (Conditional/ Unclassified)*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.<sup>7</sup>

7.6. *No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable)*: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.<sup>7</sup>

## **8. CLASIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM). SEGUNDO CONSENSO DE GRANADA.**

### ***Necesidad:***

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

***Efectividad:***

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una in efectividad no cuantitativa de la medicación.

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una in efectividad cuantitativa de la medicación.

***Seguridad:***

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Entendiéndose que:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto .<sup>8</sup>

## **9. OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA**

La farmacovigilancia tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos, se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Los principales objetivos son: <sup>19</sup>

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

1. El uso racional y seguro de los medicamentos.
2. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.

3. La educación a los profesionales de la salud y a los pacientes.
4. La información confiable y válida para los pacientes.

## **10. HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA**

En junio de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el Nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, The Lancet sacó una comisión, los cuales invitaron a médicos en Bretaña, para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893.

Así, el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa fue establecido al menos por un tiempo.

En 1906, La Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada, este acto requirió que las drogas fueran puras y libres de contaminación pero no tenía requerimientos de eficacia.<sup>9</sup>

Entre los años 30 y 40, con la introducción terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inicio la “era de la terapéutica farmacológica”, desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos. Fue en esa época donde ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En EE.UU en 1937, se comercializo un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes con estalio, un compuesto orgánico de estaño para tratar forúnculos.<sup>9</sup>

Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el que se crea la Food and Drug Administration, la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el

mundo. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos.<sup>9</sup>

El ulterior desastre terapéutico, ocurre en Europa a comienzos de los sesenta cuando la llamada “revolución de los medicamentos” se encuentra en pleno apogeo y la confianza en ellos y en las posibilidades del hombre para combatir las enfermedades parecen limitadas. En Alemania ocurrió una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, caracterizada por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana, lo cual dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos. El brote no parecía confinado a Alemania y empezaron a describirse casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos: infecciones virales, radiaciones, alimentos. En noviembre de 1961, W. Lenz, en una reunión de la sociedad de pediatría de Renania, sugirió la asociación entre la malformación y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida. Se realizó un estudio de casos y controles. El 27 de noviembre de 1961 se retiraba el medicamento de Alemania y sucesivamente después en otros países.

El evento histórico ocurrido con la talidomida estimuló el desarrollo de sistemas de reportes espontáneo de farmacovigilancia y la legislación en Europa como el sistema de la “Tarjeta Amarilla” en el Reino Unido en 1964 y la legislación para regular los medicamentos en el Reino Unido (Acta Médica 1968) y Europa (EC Directive 65/65). Antes de que el acta médica apareciera en 1971, el comité Dunlop, el predecesor del comité de seguridad de los medicamentos del Reino Unido, proveía consejos sobre la seguridad de las drogas.<sup>9</sup>

El desastre de la talidomida, como ha quedado acuñado este trágico episodio para la historia, tuvo consecuencias positivas: 1) los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas, 2) Los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad, 3) Se propusieron

diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como farmacovigilancia.

En 1968 la Organización Mundial de la Salud, creó al mismo tiempo un Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos, actualmente localizado en Uppsala, Suecia, tratando de centralizar la información sobre seguridad de los mismos.<sup>6</sup>

Ante la prevalencia incrementada de los problemas derivados del uso de medicamentos se estableció el concepto de Problema Relacionado con Medicamentos. En 1998 se realizó un primer Consenso de Granada sobre PRM en el que se definió éste término y se estableció una clasificación de seis categorías.

Tras la experiencia de su uso se pudieron detectar algunos problemas de comprensión que recomendaron la actualización en un Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los medicamentos.<sup>8</sup>

En diciembre de 1998, un grupo de profesionales farmacéuticos se reunieron en Granada (España), para acordar algunos conceptos y establecer criterios comunes de interpretación, de lo que se venía en llamar Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

Uno de los primeros estudios que demostró la prevalencia de estas entidades como factor causante de ingresos hospitalarios, fue el de Bergman y Wiholm de 1981. En este trabajo se cuestionaba la efectividad de los medicamentos, ampliando el enfoque que hasta entonces se centraba solo en los problemas de inseguridad. Estos autores realizan un estudio epidemiológico, que no iba acompañado de un desarrollo conceptual de los problemas relacionados con medicamentos.

El Consenso de Granada de 1998, presentó una definición que puede parecer diferente, aunque apenas varía de la original de 1990 ni de la de 1998, pero si propone una nueva modificación a la clasificación, acortándola a seis categorías en base a un trabajo de Álvarez de Toledo y col. y agrupadas en tres supra-categorías de indicación, efectividad y seguridad.<sup>12</sup>

El Segundo Consenso de Granada se centra en la definición del concepto de PRM y en incorporar las modificaciones que se han propuesto al Consenso de 1998 y que han demostrado idoneidad. Este segundo consenso nace con la vocación de ser

revisado periódicamente, cuando los conocimientos y las conclusiones de su uso lo hagan aconsejable. Aspira a la universalidad, instando a todos los investigadores y grupos de investigadores que lo deseen, sumarse a ese esfuerzo conciliador, y remitir sus sugerencias de modificaciones.<sup>8</sup>

### **10.1. ORIGEN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA**

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.

En Colombia, la farmacovigilancia es un tema en desarrollo que involucra a los profesionales de la salud, la academia y los organismos de control y vigilancia. Existe actualmente la necesidad de crear una cultura de reporte de reacciones adversas a medicamentos, de generar un conocimiento relativo a ambas disciplinas y de implementar el sistema nacional de farmacovigilancia<sup>11</sup>. Es objetivo en nuestro país, el seguimiento fármaco terapéutico de pacientes desde lo hospitalario y lo ambulatorio, a través de programas de farmacovigilancia que respondan al modelo de red, en el cual se articulen todos los prestadores de servicios de salud de una población.

A nivel nacional, la problemática de la docencia de farmacoepidemiología y farmacovigilancia ha sido reportada en por lo menos un estudio que exploró la concordancia entre el conocimiento subjetivo y objetivo de los profesores de farmacología sobre farmacovigilancia en facultades de medicina colombianas.<sup>13</sup>

Para responder a dichos programas se deben establecer sistemas de vigilancia epidemiológica, en el cual participen los profesionales médicos, farmacéuticos, la sociedad científica y la comunidad. El INVIMA (Artículo 245, ley 100 de 1993, y el decreto 1290 de 1994) y las Direcciones Territoriales de Salud, son los responsables de articular estos actores con programas de estado. En Colombia, de acuerdo a la política Farmacéutica Nacional, se debe diseñar y operacionalizar la Red Nacional de Farmacovigilancia dentro del Sistema Nacional de vigilancia en

Salud Pública, para lo cual el INVIMA en noviembre de 2004 hace el lanzamiento de la Red Nacional de Farmacovigilancia.

El Ministerio de la Protección Social, soportado en la Ley 715 de 2001 y la Resolución 4288 de 1996 establece la vigilancia sanitaria como prioridad en salud pública y define la ejecución de los planes estratégicos y operativos del Plan de Atención Básica 2004-2007 en la circular 18 de 2004. Así mismo el Decreto 2309 de 2002, establece la obligatoriedad de realizar programas de evaluación y seguimiento de los riesgos asociados con los medicamentos que se presentan en cada institución.

## **10.2 MARCO LEGAL EN COLOMBIA**

La ley 100 de 1993, en el artículo 152 determina que las actividades y competencias de salud pública se regirán por las disposiciones vigentes en la materia, excepto la regulación de medicamentos que se regirá por lo dispuesto en la presente ley; en el artículo 245 define el objeto del INVIMA de ejecutar las políticas que dicte el Ministerio de la protección social en materia de Vigilancia Sanitaria y control de calidad de preparaciones Farmacéuticas y afines, así como el régimen de vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos de que es objeto del INVIMA.<sup>6</sup>

El decreto 677 de 1995 en su artículo 3 contempla “corresponde a las Direcciones Seccionales de Salud, ejercer la inspección, vigilancia y control sanitario y de calidad a los medicamentos” y el artículo 103 establece que “corresponde al Ministerio de Salud, al INVIMA, a las Direcciones Seccionales y Distritales de Salud o a las entidades que hagan sus veces, ejercer la inspección, vigilancia y control de los establecimientos y productos de que trata el presente decreto.”<sup>6</sup>

La ley 715 de 2001, en el artículo 43 define las competencias de los Departamentos, en salud en el numeral 43.3.7 establece “vigilar y controlar, en coordinación con el



instituto para la vigilancia de alimentos y medicamentos INVIMA y el Fondo Nacional de Estupefacientes, la producción, expendio, comercialización, incluyendo aquellos que causen dependencia o efectos psicoactivos potencialmente dañinos para la salud y sustancias potencialmente tóxicas.<sup>6</sup>

El Decreto 1280 de 2002, en el artículo 2, describe los objetivos del Sistema de Vigilancia, Inspección y Control en el sector Salud entre ellos esta el “Fortalecer la capacidad técnica, financiera, administrativa y operativa de los organismos y agentes que ejercen dichas funciones, estandarizando procesos críticos e indicadores para evaluar tanto la gestión de las entidades vigiladas como las propias integrantes del sistema”, en el artículo 3 establece que “la información es fundamental para el funcionamiento del sistemas de vigilancia, inspección y control”; en el artículo 7 numeral 3 que “para el ejercicio de las funciones de vigilancia, inspección y control las entidades territoriales deberán organizarse internamente, identificando los procesos, los responsables y los resultados.”

En la Resolución No 1439 de 2002 “por la cual se adoptan los manuales de estándares y de procedimientos” en el estándar Número 18 de seguimiento a riesgo, la obligatoriedad de realizar procesos de evaluación y seguimiento de riesgos inherentes a complicaciones terapéuticas especialmente medicamentosas y transfusionales.<sup>6</sup>

El Decreto No. 2200 de 2005, “por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones”, capítulo I, define evento adverso como cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante un tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente relación con el mismo. Define farmacoepidemiología, como el estudio del uso y efecto de los medicamentos en un número elevado de personas, empleando los conocimientos, métodos y razonamientos de la epidemiología, teniendo como componentes los estudios de utilización de medicamentos y la farmacovigilancia, la define como “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos”.

En el marco del uso adecuado de los medicamentos la Política Farmacéutica Nacional establecida por el Ministerio de la Protección Social va encaminada a “Establecer líneas de investigación en farmacoepidemiología y farmacoeconomía como mecanismo de promoción del uso adecuado de los medicamentos y de seguimiento a los componentes de la política” y “Diseñar y operacionalizar la red nacional de farmacovigilancia dentro del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública”. Esta política se basa en cuatro objetivos fundamentales: mejorar el acceso a los medicamentos, fortalecer las políticas farmacéuticas nacionales, promover la calidad y uso adecuado, y velar por la seguridad de los medicamentos.

En Colombia es necesario que las instituciones desarrollen programas de farmacovigilancia donde mediante el seguimiento fármaco terapéutico, se detecte sistemática y tempranamente los eventos adversos, o problemas relacionados con los medicamentos y problemas relacionados con la utilización de los medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos no han sido apropiadamente comprendidas como fenómeno epidemiológico, sino como “falla del médico”. Aquí es donde la farmacovigilancia tiene lugar: el miedo a reportar es una barrera que no se rompe solo con decretos u ordenanzas oficiales, sino con educación continua y comunicación entre colegas.<sup>14</sup>

Pero el Estado puede y debe recibir conceptos de expertos en la materia, opiniones sugeridas y bien argumentadas a partir de la investigación en la Universidad y de la actividad de foros virtuales o de congresos, que a su vez harán más ágil tanto el reporte como la decisión. En este sentido, en el INVIMA son captadas, aparte de los formatos FORAM, las quejas de los usuarios sobre productos farmacéuticos a través de su oficina de quejas y reclamos, siendo materia de evaluación constante los protocolos de análisis y de decisión sobre las señales, que deben orientarse dinámicamente hacia la verificación, cuantificación y la valoración de indicadores centinelas.<sup>14</sup>

### **10.3 ANALISIS DE REPORTE DE SOSPECHAS DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS EN COLOMBIA**

El programa de farmacovigilancia del INVIMA utiliza el método de notificación voluntaria como una de las herramientas para vigilar y analizar la información derivada del uso de medicamentos.

Para el grupo de farmacovigilancia es alentador que el mayor porcentaje de fuente del reporte sea de instituciones y profesionales de la salud reflejando las actividades de difusión y sensibilización sobre la importancia de la farmacovigilancia.

Las reacciones adversas serias son las reacciones que mas impacto y relevancia tienen en los programas de farmacovigilancia porque de ellas se generan señales de interés en salud, esto varía entre los diferentes programas y dependen del grado de madurez y trayectoria con que se cuente. El programa de farmacovigilancia del INVIMA recibe cualquier notificación independiente de su severidad.

Las reacciones clasificadas como serias, generan visitas del INVIMA, e intervenciones en su mayoría educativas, dirigidas tanto a las instituciones donde se presentan, como a las Secretarías de Salud respectivas.

Aunque Colombia ha enviado un total de 3030 reportes al centro colaborador de los cuales solo el 22% (887) se ha incluido en la WHO Data Base, debido a que la base de datos del INVIMA denominada SIVICOS esta en proceso de depuración y ajuste y muchos de los reportes enviados no contienen la información completa requerida por Uppsala (iniciales, identificación, edad, genero, dosis de fármacos y duración de la terapia).<sup>15</sup>

## **11. FARMACOVIGILANCIA EN LATINOAMERICANA**

Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas, a la fecha un total 17 países de América Latina participan en el programa del centro de monitorización de Uppsala, mientras Canadá, Estados Unidos, y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas.<sup>15</sup>

La contribución de América Latina a la farmacovigilancia ha sido documentada recientemente. En la publicación se referenciaron los artículos publicados por

investigadores de la región, se hallaron 195 artículos de 13 diferentes países, 51 relacionados con las actividades de los centros de farmacovigilancia, 89 estudios farmacoepidemiológicos de reacciones adversas y 55 sobre asuntos teóricos, conceptuales o de capacitación en farmacovigilancia, la mayoría. Por lo menos tres artículos colombianos fueron hallados. El estudio concluye que a pesar de los pocos resultados de estos países, el aporte es destacado aunque considera necesario un incremento en la realización de estudios de farmacovigilancia usando los modelos y herramientas metodológicas sólidas de la farmacoepidemiología.

Dada la falta de información que permita la caracterización de la farmacovigilancia en las Américas, la Organización Panamericana de la Salud adelantó un estudio en 2006, con la participación de 21 países, cuyos resultados se pondrán pronto a disposición pública.

En los países de América Latina el registro de medicamentos nuevos se hace por referenciación (esto es, aceptando las evaluaciones de seguridad y eficacia realizada por las agencias de los países de referencia) y tal vez ello determine en gran medida el desarrollo tardío de la farmacovigilancia en la región. La dinámica actual puede también ser reflejo de la creciente conciencia global de la magnitud de los problemas asociados a los medicamentos, en relación con la poderosa dinámica del sector farmacéutico. Es un asunto de inevitabilidad estadística, un mayor consumo de fármacos aumenta el riesgo de reacciones adversas.

Los programas de farmacovigilancia de América Latina y el Caribe tendrán que ser más propositivos que reactivos frente a las alertas o retiros de medicamentos del mercado, generar mecanismos de cooperación para el desarrollo de capacidades y ampliar las posibilidades de funcionamiento como una red latinoamericana de farmacovigilancia.

En Latino América la implementación de programas de farmacovigilancia es relativamente reciente. En Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de los efectos adversos, pero solo fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre de 1993, por Resolución Ministerial No. 706, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes.

En Venezuela el programa comenzó a implementarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años, en Bolivia y Brasil, por intermedio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, en Costa Rica, con la Dirección de Registros y Controles, en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia (CRFV y CIFV).

En Ecuador, Salvador y Guatemala las normas sobre farmacovigilancia se están estableciendo. En Guayana, Jamaica y Perú, la farmacovigilancia se realiza con base en la información pública por la OMS y la FDA. En Uruguay y Venezuela los ministerios de salud están refinando normas y programas para tal efecto. En México, Nicaragua y República Dominicana se practica la farmacovigilancia, si bien en los documentos consultados no se especifica su contenido.

Existe la obligación de comunicar los efectos adversos a medicamentos en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Guyana, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Venezuela y Colombia.

En nuestro país la reforma a la seguridad social consignada en la ley 100 de 1993, implicó un vuelco total en lo relacionado con la atención en salud apoyada en la garantía de la calidad y la seguridad de los medicamentos, lo cual propició en 1996 la creación del Comité Último Nacional de Farmacovigilancia, con la participación inicial de universidades, el ministerio de salud, la secretaria de salud, el instituto de seguros sociales y del INVIMA; este fue el ente encargado de la promoción e integración de los esfuerzos aislados de diferentes instituciones en Colombia para la estructuración de programas y por medio de él se ha desarrollado en Colombia la red de farmacovigilancia a partir de la cual las instituciones prestadoras de servicios de salud y otros organismos del sector, deben notificar a las direcciones seccionales de salud los problemas relacionados con medicamentos, y estas a su vez al Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), que a su vez debe notificar al centro colaborador de la OMS ubicado en Uppsala (Suecia).<sup>15</sup>

## **Ejemplo de sistemas de Farmacovigilancia en Latinoamérica:**

### **11.1 Sistema Cubano de Farmacovigilancia**

Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red Cubana de Farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología, quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportantes primarios, y los envían a la unidad provincial, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), dicho centro realiza la retroalimentación con el centro de Uppsala desde 1994 y orienta las actividades en la materia. Cuba es el país de la región con el mayor número de notificaciones al año (16500/año) y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes establecida por vigibase.<sup>15</sup>

### **11.2 Sistema Brasileiro de Farmacovigilancia**

Vinculado como el país número 62 al sistema de monitorización de Uppsala en el año 2001, a la fecha cuenta con nueve centros regionales y más de 29000 reportes, de los cuales el 27.2% son reacciones graves. Desde sus inicios el ANVISA ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias, respectivamente. La investigación del programa brasileño ha permitido la realización de ocho investigaciones formales.<sup>15</sup>

### **11.3 Sistema Uruguayo de Farmacovigilancia**

Uruguay con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al ministerio de salud impulsar la farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El centro de farmacovigilancia es operado por la facultad de medicina de la universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del centro de información de medicamentos, y el ministerio de salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de farmacovigilancia.<sup>15</sup>

#### **11.4. El sistema Peruano de Farmacovigilancia**

Desde el año 1987 se realizaron esfuerzos en el Perú para la implementación de la farmacovigilancia, pero es a partir de la creación de la ley general de salud No 26842 del año 1997 que establece en su artículo 74 que la autoridad de salud a nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adoptan las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población, que la dirección seccional de medicamentos, insumos y drogas del ministerio de salud asume estrategias y actividades orientadas al desarrollo del sistema nacional de farmacovigilancia.<sup>15</sup>

Actualmente la política nacional de salud aprobada en diciembre de 2004, incluye como estrategia en su lineamiento de regulación y calidad de medicamentos, el fortalecimiento del sistema nacional de farmacovigilancia y la divulgación de las acciones de la autoridad reguladora relacionados a la seguridad de los productos farmacéuticos.

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia (SPFV) tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos en el país; su estructura considera a los profesionales del área de la salud, establecimientos farmacéuticos y de salud, instituciones y empresas del sector público y privado que se relacionan con el uso de medicamentos, en una red de comunicación que permite la consolidación y diseminación de toda la información generada en el marco de este sistema a nivel nacional. Desde febrero del año 2000 el Perú es miembro oficial del Programa Internacional de Monitorización de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud.

En el marco del SPFV se ha priorizado el desarrollo de actividades orientadas a promover la notificación espontánea, la farmacovigilancia hospitalaria y la farmacovigilancia intensiva de medicamentos estratégicos, estos últimos medicamentos utilizados por el Ministerio de Salud en intervenciones sanitarias de control y tratamiento de Tuberculosis, Malaria y VIH/SIDA. Teniendo en consideración la responsabilidad como Organismo Regulador, se asume también la comunicación del riesgo y la evaluación de la seguridad de los medicamentos en fase de ensayo.

Desde el año 2003 se promueve la participación activa de los hospitales del país en el SPFV a través de la conformación de equipos de farmacovigilancia locales, implementación del flujograma interno para la notificación de RAM, dotación de hojas amarillas y el desarrollo de actividades de capacitación a través de estudios

de casos. A la fecha se han realizado actividades en 10 de las 23 Direcciones Regionales de Salud a nivel nacional y en 12 de los 25 Institutos Especializados del Ministerio de Salud, dos hospitales de las Fuerzas Armadas y uno de la Seguridad Social.

La farmacovigilancia intensiva tiene como objetivo principal realizar el seguimiento regular de los medicamentos utilizados por el Ministerio de Salud en sus intervenciones sanitarias a fin de asegurar su adecuado perfil de seguridad y una temprana respuesta frente a las RAM identificadas; se desarrolla para medicamentos antimalaricos (Terapia Mefloquina-Artesunato), medicamentos antirretrovirales y medicamentos para la terapia multidroga resistente en tuberculosis.

En el Perú, la DIGEMID emite las “Alertas DIGEMID” comunicados periódicos, en un formato sencillo y de fácil lectura, las cuales abordan tres aspectos específicos: a) Seguridad; b) Problemas críticos de calidad; c) Falsificaciones.<sup>15</sup>

### **11.5. Sistema mexicano de Farmacovigilancia**

México inicio el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones de Adversas a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaria de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales.

A partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM, vacunas y dispositivos médicos. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.

El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la industria químico-farmacéutica. Este centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de reacciones adversas en Uppsala, Suecia.



Dentro de los objetivos principales del programa de farmacovigilancia se encuentra el reforzar en la comunidad médica la importancia del reporte de RAM; la implementación de un programa de vigilancia temprana post comercialización de reacciones adversas a medicamentos para todos los fármacos que obtengan su registro sanitario a partir de diciembre de 2005; a su vez actualizar el portal de farmacovigilancia para hacer mas ágil la información, así como ampliar el numero de Centros y Unidades de farmacovigilancia para mejorar la notificación de las mismas. Se pretende a su vez que los laboratorios farmacéuticos informen a la autoridad sanitaria cada seis meses los primeros dos años de post comercialización, para terminar informando cada tres años.

Las metas establecidas no se han cumplido completamente a la fecha por una serie de problemas como son: la poca difusión de la norma, el desconocimiento de la forma de notificación, falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor del medico a las repercusiones legales, entre otras.<sup>15</sup>

#### **11.6. Sistema Español de Farmacovigilancia**

Desde la Ley 25/1990 del Medicamento se establece en España un sistema descentralizado de farmacovigilancia, de acuerdo a la estructura administrativa sanitaria que establece la Constitución de 1978. El Ministerio de Sanidad y Consumo coordinará el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) integrado por las actividades de las Autoridades Sanitarias de las Comunidades Autónomas. Se establecieron así las bases para el desarrollo armónico de las actividades que ya habían comenzado en 1983, con una iniciativa Catalana. De forma paulatina se ha ido extendiendo la actividad del SEFV mediante la creación de centros en cada una de las Comunidades Autónomas. En 1999 se concluyó el desarrollo del SEFV con la implantación de los Centros de Asturias y de las Islas Baleares. Es el momento en el que la Agencia Española del Medicamento inicia sus actividades, coordinando el

SEFV a través de su División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos.

En conjunto, el SEFV es un sistema descentralizado, próximo al profesional sanitario, actor principal de la farmacovigilancia, con el que debe interactuar para obtener información sobre la seguridad de los medicamentos. Para alcanzar este objetivo se integran las actividades de todas las autoridades sanitarias de los centros autónomos en esta materia. Un modelo que se implanta cada vez más; si bien en Francia se inició esta tendencia, últimamente se han incorporado centros regionales en sistemas de farmacovigilancia tan clásicos como el británico. Así, además de la Agencia Británica de Control de Medicamentos (Medicines Control Agency, [www.mca.gov.uk](http://www.mca.gov.uk)), funcionan cinco centros: uno en Escocia, otro en Gales y los tres restantes en Liverpool, Birmingham y Newcastle Upon Tyne.<sup>16</sup>

## **12. METODOS EN FARMACOVIGILANCIA**

Los estudios de la farmacovigilancia consisten básicamente en la identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente de la relación riesgo/beneficio de los medicamentos consumidos por la población. Es decir, recolectan, registran y evalúan sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos cuando son usados en la etapa post comercialización por una población en condiciones naturales.<sup>17</sup>

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 (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.

La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico, permite generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos en la población.<sup>17</sup>

Las estrategias o métodos de mayor utilización para recolectar información sobre los eventos adversos son:

- Sistemas de Notificación espontánea de reacciones adversas y/o publicaciones
- Sistemas de vigilancia intensiva
- Estudios Epidemiológicos:
  - Reporte de casos
  - Estudios de cohortes
  - Estudios de casos y controles
  - Ensayos clínicos controlados.
  - Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados
  - Meta-análisis
  
- Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción
- Estudios de morbi-mortalidad
- Fusión de registros clínicos

### **12.1. Sistema de notificación espontánea:**

Es el sistema mas extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de RAM. La información se recoge en un modelo o documento impreso que pudiera variar de un país a otro pero que en esencia incluye datos básicos referidos al paciente, al fármaco y a la posible reacción adversa. Las notificaciones son remitidas a un centro que cubre un territorio importante, generalmente a nivel nacional (en Colombia es el INVIMA), para establecer relaciones de causalidad entre la supuesta reacción adversa y el medicamento sospechoso de producirla. A pesar de sus limitaciones siguen siendo útiles en este sentido los algoritmos o tablas de decisión. Uno de los más empleados es el algoritmo de Karch y Lasagna que

agrupa las sospechas en definitivas, probables, condicionales o no relacionadas. Ver cuadro siguiente.<sup>17</sup>

Intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Reacción conocida	-	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
La reacción se puede explicar por el cuadro clínico o por otro fármaco	-	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Se ha suspendido la medicación	-	-	-	-	-	NO	SI	SI	SI	SI
Ha mejorado al suspender la medicación	-	-	-	-	-	-	NO	SI	SI	SI
Ha habido reexposición	-	-	-	-	-	-	-	NO	SI	SI
Reaparición tras la reexposición	-	-	-	SI	NO	-	-	-	NO	SI
Definitiva										X
Probable				X		X		X		
Posible					X				X	

Condiciona		X								
No relacionada	X		X							

*Elementos valorados en la tabla de decisión de Karch y Lasagna para evaluar la “fuerza” de la relación de causalidad ante individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos.<sup>10</sup>*

### **12.2. Sistemas de vigilancia intensiva:**

Son programas basados en una recogida de datos sistemática y detallada de todas las posibles reacciones adversas a los medicamentos que puedan presentarse en grupos muy bien definidos de población. Pueden ser programas centrados en el medicamento (se sigue a todos los pacientes que consumen un determinado medicamento o grupo de medicamentos) o centrados en el paciente (se sigue a todos los pacientes que presenten una condición que sea considerada como factor de riesgo para desarrollar reacción adversa a los medicamentos, ejemplo: pacientes ancianos, embarazadas, niños, insuficientes renales, insuficientes hepáticos.<sup>17</sup>

### **12.3. Estudios epidemiológicos:**

Sirven para establecer o confirmar la asociación entre la exposición a un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o efecto perjudicial grave. Empleando toda la metodología epidemiológica, se pueden establecer programas de farmacovigilancia mediante estudios de cohortes o mediante estudios de casos y controles.<sup>17</sup>

### **12.3.1. Reportes de casos.**

Son los antecedentes de los reportes espontáneos de sospechas de RAM. Comparten la ventaja de ser métodos sencillos y de bajo costo, además de que en ambos, la sospecha de una posible relación causal entre el medicamento y el efecto adverso, va a depender fundamentalmente de médicos responsables y observadores. El detectar reacciones adversas raras, de baja incidencia de aparición y las producidas por medicamentos que no se emplean frecuentemente figuran dentro de las principales ventajas del método.<sup>17</sup>

### **12.3.2. Estudios de cohortes**

Son estudios observacionales en los que se pueden identificar una población de individuos expuestos al fármaco, identificando a otra población de individuos no expuestos por un periodo de tiempo. Se recoge información en ambos grupos sobre la aparición de efectos no deseados. Estos estudios de cohorte son generalmente prospectivos, las personas se estudian según transcurre el tiempo, a diferencia de las investigaciones caso-control que son retrospectivas. En los estudios de cohorte la memoria del paciente no representa un problema, como lo es para los de caso-control.<sup>17</sup>

### **12.3.3. Estudios de casos y controles**

Son estudios observacionales que identifican una enfermedad o el efecto indeseable de interés “casos”, y simultáneamente identifican otra población sin el efecto adverso “controles”, luego cada población que se distingue por la presencia o

ausencia del efecto adverso es investigada sobre la exposición previa al fármaco, y se compara la frecuencia del uso del fármaco en uno y otro grupo. Este método fue el empleado para descubrir la relación entre la talidomida y focomelia.<sup>17</sup>

#### **12.3.4. Ensayo Clínico Controlado Aleatorio**

Es un estudio prospectivo que intenta comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones en seres humanos con una condición médica. Por lo tanto la intervención se realiza sobre un grupo de individuos que padecen una enfermedad y mediante un proceso al azar se decide quienes constituirán el grupo de control, recibiendo otra o ninguna intervención.

La validez de este estudio radica fundamentalmente en que el proceso aleatorio haga los grupos comparables en las variables más relevantes con relación al problema a estudiar.

El ensayo clínico controlado es el único diseño de investigación capaz de comprobar hipótesis causales. Además permite caracterizar la naturaleza profiláctica o terapéutica de diferentes intervenciones médicas y cuantificar la aparición de efectos colaterales indeseados.<sup>17</sup>

#### **12.3.5. Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados.**

Es uno de los métodos de mayor fiabilidad y sensibilidad para detectar reacciones adversas medicamentosas. Se basa en la recogida de datos de pacientes hospitalizados, mediante entrevistas y protocolos estructurados. Esta recogida de datos es realizada por monitores y se obtiene directamente del paciente, de los datos obtenidos en su historia clínica o del propio médico responsable. El programa más conocido es el denominado Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP).<sup>17</sup>

#### **12.3.6. Meta-análisis.**

Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte, y estudios caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones válidas, para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado medicamento. También se utilizan como base para la confección de protocolos terapéuticos y estudios de farmacoeconomía.<sup>17</sup>

#### **12.3.7. Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción**

El método consiste en identificar a los primeros 5000-10000 pacientes tratados con un nuevo medicamento, o con uno ya comercializado que tenga algún problema conocido, y obtener información sobre su curso clínico. Este seguimiento se realiza con la colaboración de los centros o unidades responsables de las recetas dentro del Sistema Nacional de Salud, y los médicos prescriptores.<sup>17</sup>

#### **12.3.8. Estudios de morbilidad y mortalidad.**

Estos estudios permiten encontrar o sugerir la posible relación entre cambios en los patrones de comportamiento habitual de una enfermedad y el consumo de medicamentos. Un ejemplo lo tenemos en Inglaterra en los años 60 del siglo pasado, cuando se detectó un incremento en la mortalidad por asma y se correlacionó con el aumento de las ventas sin receta médica de aerosoles  $\beta$ -agonistas. Las investigaciones sugirieron que el exceso del consumo de los  $\beta$ -agonistas retardaba la asistencia a los cuerpos de guardia, los pacientes llegaban en malas condiciones y subsecuentemente fallecían.<sup>17</sup>



### **12.3.9. Fusión de registros clínicos :**

Todos los informes sobre acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población, conjuntamente con los tratamientos recibidos, se recogen en una gran base de datos. Ejemplos de estas bases son la Medicaid de Estados Unidos y la Saskatchewan de Canadá.<sup>17</sup>

## **13. PRINCIPALES INCONVENIENTES PARA LA APLICACION DE UN SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA**

Los principales inconvenientes que se presentan en el desarrollo de un programa de farmacovigilancia, son los siguientes:

- La dificultad para detectar reacciones adversas a los medicamentos, dado el bajo porcentaje de comunicaciones espontáneas que generalmente se consigue. Esta situación es debida en ocasiones a exceso de trabajo del profesional sanitario, a falta de motivación, pero en un alto porcentaje a temores del profesional en el sentido de verse involucrado en procesos civiles o penales. Al respecto, cabe destacar que en todos los países que tienen sistemas de farmacovigilancia bien establecidos, la notificación de unas de estas reacciones adversas a los medicamentos no compromete para nada al notificador y éste tiene todo el apoyo del sistema sanitario.<sup>17</sup>

- La dificultad de la evaluación de la relación de causalidad entre medicamentos y reacciones adversas a los medicamentos por los múltiples factores a analizar.

- Dificultad para determinar la incidencia de las reacciones adversas a los medicamentos, ya que es difícil establecer una metodología de trabajo que garantice la confiabilidad de los datos del numerador (número de pacientes que experimentan estas reacciones) y del denominador (número total de pacientes expuestos al medicamento).<sup>17</sup>

## **14. USO DE ALGORITMOS EN FARMACOVIGILANCIA**

Los algoritmos consisten en una secuencia lógica de preguntas y una escala de calificación que permite al final establecer la causalidad por categorías.

En la mayoría de los países, un fármaco o producto biológico es aprobado para su comercialización, sólo después de que se haya aportado la suficiente evidencia de su seguridad y eficacia, por parte del laboratorio productor. Sin embargo, y como ya se ha observado en la historia del uso de los medicamentos, las reacciones adversas severas de los medicamentos no han sido detectadas durante las pruebas clínicas realizadas antes de la comercialización del producto. Estos sucesos son, en parte, consecuencia de las características de las mismas pruebas clínicas, las cuales fueron estrictamente establecidas e involucran un número reducido de pacientes, son de corta duración y sólo evalúan poblaciones de pacientes restringida, excluyendo de esta manera a poblaciones como la pediátrica, la geriátrica, y a pacientes con patologías concomitantes.

Dentro de las actividades principales de las reacciones adversas de la farmacovigilancia están el detectar, notificar y evaluar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos que se emplean en el ámbito hospitalario y extra hospitalario. Por eso es importante determinar la relación de causalidad entre estas y el uso de medicamentos.

El reporte voluntario de eventos adversos, y de reacciones adversas de medicamentos es la columna fundamental en el desarrollo de la farmacovigilancia.

Establecer la causalidad entre el uso de medicamentos con las reacciones adversas es un proceso complejo. Desde el punto de vista clínico, se deben responder preguntas relacionadas con los antecedentes clínicos, las características del cuadro clínico y evaluar si hubo re-exposición al medicamento y reaparición del evento o si es un cuadro recurrente que coincidentalmente se relaciona con la administración de un medicamento. También se evalúa la plausibilidad investigando las características farmacodinámicas, farmacocinéticas, farmacogenéticas y las características conocidas del medicamento. Por último se realiza un análisis epidemiológico de la incidencia y prevalencia de eventos adversos similares y las señales generadas en otros ámbitos.

Muchos de los métodos utilizados para evaluar la causalidad, han sido publicados y se basan en datos relacionados con la historia clínica del paciente, combinando

criterios como la relación temporal entre los síntomas y el consumo del medicamento y en ocasiones con información obtenida de la literatura científica, en todos los casos se revisa si reapareció el evento cuando se readministra el medicamento y si el paciente mejoró cuando se suspendió el mismo.

Hoy no hay un algoritmo para establecer la causalidad que sea el patrón único, pero el que mas se emplea es el Algoritmo de Naranjo, que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, 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 medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la 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 medicamento.<sup>18</sup>

	SI	NO	NO SABE	PUNTAJE
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	
2. El evento adverso apareció cuando se administro el medicamento sospechoso	+2	-1		
3. La RAM mejoro al suspender o al administrar un antagonista especifico	+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 el placebo?	-1	+1	0	
7. Se detecto la droga en sangre u otros líquidos en concentraciones toxicas?	+1	0	0	
8. La RAM fue mas severa con mas 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	
<b>PUNTAJE TOTAL</b>				

Probada puntaje 9 (Mayor o igual a) Probable puntaje 5-8

Posible puntaje =1-4 Dudosa puntaje 0

Algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Colab. (Naranjo et al, Clin Pharmacol Ther 1981.30:239-45)

## 15. EL PROGRAMA OMS DE VIGILANCIA FARMACEUTICA INTERNACIONAL

En 1968, se puso en marcha el programa OMS de vigilancia farmacéutica internacional, con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en diez países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala. Este se ocupa del mantenimiento de VIGIBASE, base de

datos mundial sobre reacciones adversas a medicamentos en la que constan más de tres millones de notificaciones.

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento.
- Evaluar los peligros.
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por medio de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país.<sup>7</sup>

## **16. APLICACIONES DE LA FARMACOVIGILANCIA**

### **16.1. LA FARMACOVIGILANCIA EN LOS PROGRAMAS DE SALUD PÚBLICA DE CONTROL DE ENFERMEDADES**

Uno de los temas que preocupan en el control de la seguridad farmacéutica en países carentes de un sistema regulatorio o de vigilancia en la materia, o en zonas aisladas donde la inspección y las infraestructuras sanitarias sean deficientes o

simplemente no existan. Los problemas saltan a la vista especialmente en situaciones que entrañan el uso de medicamentos en determinadas comunidades, por ejemplo el tratamiento de enfermedades tropicales (como paludismo, leishmaniasis, o la esquistosomiasis), del VIH/SIDA o de la tuberculosis. En algunos lugares se aplican simultáneamente varias iniciativas de control de enfermedad que suponen administrar fármacos a grandes colectivos dentro de una misma población, sin conocer o tener en cuenta las eventuales interacciones que puedan darse entre esos diversos medicamentos. La farmacovigilancia debería ser una prioridad para todos los países que tengan en marcha un programa de salud pública de control de enfermedades.<sup>7</sup>

### ***El Paludismo: un ejemplo de Farmacovigilancia en Salud Pública***

En vista de la creciente resistencia a los medicamentos antipalúdicos existentes, varios países han empezado a usar combinaciones de derivados de la artemisina como tratamientos de primera y segunda línea contra la enfermedad. El paso a terapias combinadas con artemisina, ha resultado providencial para instaurar un sistema de farmacovigilancia en los países que hasta la fecha no disponían de mecanismos algunos para controlar la seguridad de los medicamentos. En 2003, se dispuso formación en métodos básicos de control de la seguridad farmacéutica a personal de cinco países africanos, con objeto de facilitar la implantación de un sistema común de farmacovigilancia de los nuevos tratamientos antipalúdicos. Desde entonces, dos de esos países han creado oficialmente un centro de farmacovigilancia y los demás también están progresando en el control de dichos tratamientos.<sup>7</sup>

#### ***16.1.1. La Farmacovigilancia en la práctica clínica***

El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica. En la medida en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos, tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria. La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de vasos comunicantes entre la

experiencia clínica en este terreno y la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al paciente. En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en el conocimiento de las enfermedades inducidas por los medicamentos.<sup>7</sup>

## **CONCLUSIONES**

Con la anterior revisión se concluye:

- La farmacovigilancia es la actividad de salud pública, cuyo objetivo general es la identificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los tratamientos farmacológicos una vez comercializados.
- La farmacovigilancia también se ocupa de brindar educación e información a los pacientes, sobre el uso racional y seguro de los medicamentos. Además evalúa y comunica los riesgos y beneficios de los medicamentos una vez han salido al mercado.
- No todas las personas presentan reacciones al exponerse a una terapia farmacológica, para esto se necesita tener unos factores pre disponentes como: la edad, el género, donde se concluye que los mujeres son mas susceptibles en presentar reacciones adversas a los medicamentos. La existencia de una patología asociada modifica también la respuesta a los medicamentos. Y la polifarmacia repercute en la alteración de procesos como la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos.
- El sistema de notificación espontánea, es el sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas a medicamentos y es el más utilizado en Colombia.
- Dentro de los inconvenientes para la aplicación de un sistema de farmacovigilancia en nuestro país, se encuentra: dificultad para detectar reacciones adversas a medicamentos por el bajo porcentaje de reportes espontáneos. Dificultad en la evaluación de la relación de causalidad entre los medicamentos y la reacción adversa al medicamento por los múltiples factores a analizar. Dificultad para determinar la incidencia de las RAM, porque es difícil establecer una metodología de trabajo confiable.



- El desarrollo fundamental de la farmacovigilancia consiste en el reporte voluntario de eventos adversos y de reacciones adversas a medicamentos.
  
- El algoritmo mas empleado en farmacovigilancia , es el algoritmo de Naranjo, que contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición del cuadro clínico, relación de causalidad, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, si se repite el episodio clínico con la re-exposición al medicamento sospechoso.
  
- Dentro de las principales aplicaciones de la farmacovigilancia se encuentra el control de enfermedades de salud pública donde se necesita administrar varios fármacos concomitantemente para la misma enfermedad por ejemplo: TBC, VIH, malaria. Ya que la polifarmacia puede desencadenar resistencia a los mecanismos de acción de los fármacos, taquifilaxia, interacción medicamentosa lo que afecta la absorción, el metabolismo y la excreción; tolerancia y por supuesto reacciones adversas a los medicamentos, cayendo en el dilema de cual de todos los medicamentos administrados al paciente es el causante de las reacciones.
  
- En los países de América Latina, el registro de medicamentos nuevos, se hace por referenciación, lo que determina el desarrollo tardío de la farmacovigilancia en esta parte del mundo.
  
  
- Los programas de farmacovigilancia de América Latina y el Caribe, tendrán que ser más propositivos que reactivos frente a las alertas o retiros de medicamentos del mercado, generar mecanismo de cooperación para el desarrollo de capacidades y ampliar las posibilidades de funcionamiento como una red latinoamericana de farmacovigilancia.

- En Colombia, la reforma a la seguridad social en salud, consignada en la ley 100 de 1993, implicó un cambio en lo relacionado con la atención y la seguridad de los medicamentos.
  
- Las reacciones que mas impacto y relevancia tienen en los programas de farmacovigilancia, son las reacciones adversas serias, porque son las que tienen impacto en la salud del individuo. Estas reacciones generan visita por parte del INVIMA, quien realiza intervenciones educativas, dirigidas a la institución donde se presento la reacción adversa y también a la secretaria de salud del municipio donde se presente.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Valsecia M. Estudio farmacoepidemiológico de las reacciones adversas producidas por medicamentos en el nordeste argentino. 2000 Diciembre.

[Http://www.Med.unne.edu.ar/cátedras/farmacología/farmacovigil.htm](http://www.Med.unne.edu.ar/cátedras/farmacología/farmacovigil.htm)

2. Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003; 23:401-7
3. World health organization. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Center. 2000 October.

[Http://www.who.int/medicinedocs/index.fcgi](http://www.who.int/medicinedocs/index.fcgi)

4. Machuca M, Oñate MB, Faus MJ. Problemas Relacionados con Medicamentos: PRM y riesgos de PRM. *Seguim Farmacoter*; 2003; 1(3): 139-140.
5. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. Capítulo 13. 135-147
6. Rendón SP, Castrillon CC. Manual de Farmacovigilancia. Programa de Farmacovigilancia institucional. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. 1996; 1-31.
7. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra, Octubre de 2004;9:1-5
8. Comité de consenso: Cts-131, Cts-259, Cts-164. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*, 2002 Enero 13: 43; 3-4,179-187.

[Http://www.correofarmaceutico.com](http://www.correofarmaceutico.com)

9. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *The Lancet*. 1998 april 18; 351: 1200-1201.
10. De abajo FJ, Madurga M, Montero D. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev pedriatric Aten primaria*. 2003 Octubre; 5(20): 683-706.

11. Ruiz A. La investigación clínica en Colombia. Avanzar fórum. 2002 Mar; 3 (1): 12-13.
12. Alvarez F. Dago AM, Eyaralar T. Problemas relacionados con medicamentos. Valencia; 1991: 7; 15-38.
13. Segura O. Pacific H. Actitudes, practicas y necesidades de los profesionales de salud frente a la farmacovigilancia y a la farmacoepidemiología. Acta Medica Colombiana. 2002 julio; 28(3):112-116.
14. Segura O. Farmacovigilancia desde diversas ópticas. Federación medica colombiana. 2004 Julio 03 (BMJ).
15. Boletín de Farmacovigilancia ISSN-1909-602X. 2006 septiembre 4- Noviembre.
16. Madurga M. Nuevo marco de la Farmacovigilancia en España. Industria Farmacéutica. 2002 Noviembre/Diciembre; 17: 64-68.
17. Diaz I. Farmacovigilancia vs Reacción adversa a medicamentos. 2005 Octubre [Http://www.ciencias.com](http://www.ciencias.com).
18. Martínez A, Gómez L. Uso de algoritmos en Farmacovigilancia. Infarmate. 2006 Septiembre-Octubre; 2 (9).
19. OMS, Vigilancia de la seguridad de los Medicamentos. Guia para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia. Publisher by: The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for Internacional Drug Monitoring. 2001