

Manual de Buenas Prácticas de

# FARMACOVIGILANCIA

Edición Latinoamérica



Dra. Rosa María Papale

Dr. Santiago Schiaffino

Farm. María Guadalupe García Darderes



---

**MANUAL  
DE BUENAS PRÁCTICAS  
DE FARMACOVIGILANCIA  
EDICIÓN LATINOAMÉRICA**

---

Este manual ha sido posible gracias al patrocinio educativo de Boehringer Ingelheim, sin por ello haber tenido algún tipo de intervención en su contenido.

*Agradecemos a la Editorial Wiley su permiso para traducir y reproducir el capítulo Cooperación Internacional en Farmacovigilancia del libro An Introduction to Pharmacovigilance, 2nd Edition, de Mira Harrison-Woolrych Patrick Waller. El uso adicional de cualquier otro contenido de Wiley está estrictamente prohibido sin el permiso de John Wiley & Sons, Inc. Cualquier duda póngase en contacto con el Departamento de Permisos de Wiley por correo electrónico a [www.wiley.com/en-ar](http://www.wiley.com/en-ar) o use el servicio Rights Link haciendo clic en el enlace y solicitar permiso que acompaña a este artículo en la Biblioteca en línea de Wiley ([www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)).*

Papale, Rosa María

Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia edición latinoamérica / Rosa María Papale; Santiago Schiaffino. - 1a. ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas, 2018.

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-46704-2-7

1. Medicina. 2. Farmacología. I. Schiaffino, Santiago II. Título

CDD 615

Diseño de tapa: DG Luciana Aguirre ([dgluag@gmail.com](mailto:dgluag@gmail.com))

Diseño de interiores: DG Silvina Synaj ([silvina@elvasomediolleno.com.ar](mailto:silvina@elvasomediolleno.com.ar))

Corrección de estilo: Adriana Muñoz ([adrianas.munoz@gmail.com](mailto:adrianas.munoz@gmail.com))

©2018 Ediciones Farmacológicas, Buenos Aires.

Lavalleja 1286, (1414)

Buenos Aires, Argentina.

[edicionesfarmacologicas@gmail.com](mailto:edicionesfarmacologicas@gmail.com)

## **DRA. ROSA MARÍA PAPALE**

AUTORA

Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Médica especialista en Pediatría, Ministerio de Salud.

Médica especialista en Dermatología, UBA. Ministerio de Salud.

Post-grado Programa de Efectividad Clínica, IECS.

Post-grado Farmacopolíticas, ISALUD.

Jefa de Departamento de Farmacovigilancia, ANMAT.

Jefa de Trabajos Prácticos de la Segunda Cátedra de Farmacología, UBA.

## **DR. SANTIAGO SCHIAFFINO**

CO-AUTOR

Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Maestría en Farmacovigilancia, Universidad de Sevilla (UAS), España.

Post-Grado en Investigación Clínico-Farmacológica, IBYME - CONICET

Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefe de Trabajo Prácticos, 1<sup>ra</sup> Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina,

Universidad de Buenos Aires.

Gerente Regional de Farmacovigilancia para Sudamérica, Boehringer Ingelheim.

Ex-residente de Post-básica de Seguridad y Eficacia de Medicamentos ANMAT,

Ministerio de Salud de la Nación.



## **FARM. MARÍA GUADALUPE GARCÍA DARDERES**

EDITORA

Farmacéutica. Universidad de Buenos Aires. Posgrados en Metodología de la Investigación y Monitoreo de Estudios Clínicos, Universidad Austral.

Curso Universitario de Posgrado: Asuntos Regulatorios de Medicamentos en la Industria Farmacéutica Argentina, Universidad de Buenos Aires.

Diagnóstico y Tratamiento de Eventos Adversos, Universidad de Buenos Aires. Curso Conceptos de la Farmacovigilancia y Herramientas para América Latina, ISoP-UMC.

Jefa de Farmacovigilancia GADOR S.A. Argentina.

Miembro afiliado de la International Society of Pharmacovigilance (ISoP).

## **COLABORADORES**

### **FARM. Y BIOQ. MARÍA VICTORIA ABDALA**

Farmacéutica y Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Curso de Posgrado en Investigación Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Especialización en Asuntos Regulatorios, Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI).

Responsable de Farmacovigilancia para Argentina, Paraguay y Uruguay en Boehringer Ingelheim.

### **QUÍM. FARM. MARÍA FRANCISCA ALDUNATE GONZÁLEZ**

Química Farmacéutica, Pontificia Universidad Católica de Chile

Diplomado en Investigación Clínica, Universidad de Chile

Jefa de la Sección Información de Medicamentos, Sub-departamento de Farmacovigilancia, Instituto de Salud Pública de Chile (ISP-Chile).

---

## **DR. LUIS ALESSO**

Profesor Adjunto de Clínica Médica. Especialista en Clínica Médica.

Profesor Universitario, Universidad Nacional de Córdoba (UNC).

Especialista en Medicina Farmacéutica, Universidad Complutense de Madrid.

Director del Centro de Farmacovigilancia y Director del Curso de Farmacovigilancia del Hospital de Clínicas, UNC.

Miembro del Comité Ejecutivo de la IsoP, 2009-16 y Presidente Capítulo Latam de la IsoP. Autor de tres libros sobre Farmacovigilancia.

Miembro del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ANMAT.

## **DR. C. ISMARY ALFONSO ORTA**

Doctor en Medicina, Médico especialista de Segundo Grado en Farmacología,

Máster en Enfermedades Infecciosas, Doctor en Ciencias Médicas.

Profesor e Investigador Titular. Especialista de Farmacovigilancia,

Sección de Vigilancia Post-comercialización,

Departamento de Inspección y Vigilancia. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Cuba.

Profesor del Departamento de Higiene y Epidemiología de la Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP), Cuba.

## **DR. ANDRÉS ALVARADO SEGOVIA**

Médico de la Pontificia Universidad Javeriana.

Magister en Salud Pública, Universidad de los andes.

Candidato a Magister en Economía de la salud de la Universidad Pompeu Fabra.

Asesor de la dirección general del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), Colombia.

## **DR. MARÍA FLORENCIA AMATO**

Médica con formación en Farmacología Clínica.

Docente de farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Responsable de farmacovigilancia, Unidad de Seguridad de Medicamentos, Biosidus S.A.

## **LIC. CAROLINA I. BARROS HERRERO**

Licenciada en Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas.

Universidad Nacional de Córdoba.

Analista del Departamento de Farmacoepidemiología e Información Científica del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

## **DRA. INÉS BIGNONE**

Doctora en Medicina, Facultad de Medicina, UBA.

Médica especialista en Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, UBA.

Profesora Regular Adjunta de Farmacología. Facultad de Medicina, UBA.

Ex-Jefa Departamento de Farmacovigilancia, ANMAT

Docente de cantidad de Cursos de Aspectos Regulatorios y Farmacovigilancia.

Docente en el Curso de Especialista en Farmacología y en la Carrera de Medicina Farmacéutica. Comunicaciones en congresos y artículos en publicaciones indexadas.

---

## **ABOG. FARM. ANDRÉS BRANDOLINI**

Abogado (Egresado con Diploma de Honor, UBA).

Farmacéutico (Egresado con Diploma de Honor UBA).

Magíster en Salud Pública, UBA. Agente de la Propiedad Industrial (INPI).

Ex-Jefe de Residentes en Control de Calidad de Medicamentos, Instituto Nacional de Medicamentos.

Profesor Adjunto de Derecho de la Salud, Facultad de Derecho y Ciencias Sociales Políticas de la Universidad Abierta Interamericana.

Responsable del Área Régimen Jurídico del Medicamento del Observatorio de la Salud, Facultad de Derecho, UBA. Integrante del Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos de la ANMAT.

## **QUÍM. FARM. CECILIA BELTRÁN NOBLEGA**

Química Farmacéutica, Farmacéutica titulada, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco-Perú Egresada de la Maestría en Salud Pública, con mención en gestión Hospitalaria de la Escuela Universitaria de Postgrado de la Universidad Nacional Federico Villarreal de Lima, Perú.

Titulada del Master de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá, España. Miembro del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)-DIGEMID-Perú Encargada de recepcionar, validar y registrar las notificaciones de sospechas de RAM por parte de los Titulares de Registro Sanitario y del Certificado de Registro Sanitario, entre otras actividades que desarrolle el CENAFyT.

## **LIC. EVANGELINA BREA**

Licenciada en Biología molecular en Ciencias Médicas, Universidad Favaloro.

Gerente de Programas y Herramientas Comerciales para Argentina y Chile.

Gerente de Farmacovigilancia comercial, Pfizer.

## **FARM. MARÍA BEATRIZ CARDOSO**

Farmacéutica (Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires -UBA).

Especialista en Industrias Bioquímicas y Farmacéuticas, orientación Desarrollo galénico y producción farmacéutica (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA).

Especialista en Farmacia Hospitalaria (Ministerio de Salud de la Nación).

Diplomada en Salud Pública (Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, UBA).

Jefe de Servicio de Seguridad y Eficacia de los Medicamentos, Dpto. de Farmacovigilancia, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

## **FARM. JOSÉ CARDOZO**

Farmacéutico, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Jefe del Departamento de Farmacovigilancia, Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Persona de contacto de VigiFlow, Uppsala Monitoring Centre.

## **QUÍM. FARM. ANGELA CARO ROJAS**

Química Farmacéutica, Epidemióloga y Master en Atención Farmacéutica.

Consultora, docente y conferencista internacional en farmacovigilancia, uso seguro de medicamentos y dispositivos médicos, seguridad del paciente y educación a pacientes.

Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Terapia Intravascular y de Comités de ética en la investigación.

Miembro fundador y Presidente de la Asociación Colombiana de Farmacovigilancia.

Miembro de la International Society of Pharmacovigilance (ISoP) y de los ISoP Special Interest Group Risk Communication and Medication errors.

---

## **DR. JOSÉ IGNACIO CARRANZA**

Médico, UNC. Residencia de Clínica Médica con orientación en Infectología en Hospital F. J. Muñiz.

Curso Universitario de Especialista en Enfermedades Infecciosas, UBA.

Médico Infectólogo de la Sección Zoonosis y Parasitología Clínica del Hospital F. J. Muñiz desde 2016.

Evaluador del Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, 2013-18.

## **DRA. LUCILA ISABEL CASTRO PASTRANA**

Licenciada en Químico Farmacobiología con especialidad en Farmacia, Universidad de las Américas Puebla, México. Doctora en Ciencias Naturales con especialidad en Química Farmacéutica, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Alemania.

Estancia postdoctoral en Bioquímica Enzimática, University of Durham, Inglaterra.

Estancia postdoctoral en Farmacovigilancia y Farmacogenómica, University of British Columbia, Canadá.

Certificada por Trayectoria Profesional en el perfil Farmacia, Consejo Mexicano de Certificación de Profesionales de las Ciencias Químico Farmacéuticas.

Profesora invitada en el Curso Avanzado en Administración de Estudios Clínicos en Latinoamérica, Universidad de California, San Diego, EUA.

Profesora de tiempo completo, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas Puebla, México.

## **DR. PEDRO DE ARAUJO LIMA FILHO**

Doctor en Medicina, médico especialista en Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad del Estado de Rio de Janeiro, UERJ, Brasil.

Médico de la Universidad Federal del Estado de Rio de Janeiro, Uni-Rio, Brasil.

Máster en Farmacovigilancia por el Drug Safety Research Unit y Universidad de Portsmouth, UK.

Regions Medical Safety Head de Sanofi.

## **DR. ROBERTO A. DIEZ**

Médico especialista en farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Profesor titular de farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Gerente de investigación clínica de Biosidus S.A.

## **DR. GUILLERMO DI GIROLAMO**

Médico Especialista en Clínica Médica, y Farmacología.

Doctor de la Universidad de Buenos Aires.

Director del Instituto de Investigaciones Cardiológicas, “Prof. Dr. Alberto C. Taquini”.

Director del Centro de Vigilancia y Seguridad de Medicamentos, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Profesor Titular de Farmacología y Director del Curso Superior de Médico.

Especialista en Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Profesor Titular de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Favaloro.

## **ROSANA A. DI VITA**

Estudiante avanzada de medicina, ex-docente de farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Analista de investigación clínica y farmacovigilancia, Unidad de Seguridad de Medicamentos, Biosidus S.A.

## **DRA. JIMENA D’ONOFRIO**

Médica especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UBA.

Coordinadora del Programa de Monitoreo de Clozapina, ANMAT.

---

## **MSC. HILDA DURÁN ALVAREZ**

Maestría en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad de Alcalá de Henares, España.

Maestra de Salud Pública en Administración en Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

Médico Cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad La Salle, México.

Coordinadora de Planes de Manejo de Riesgos, COFEPRIS, México.

## **DR. BRIAN EDWARDS**

Entrenado en medicina hospitalaria 1980-1988 alcanzó el nivel de registrador médico.

Investigador clínico y becario de investigación de Sandoz adscrito a la Unidad Renal, Manchester Royal Infirmary, Universidad de Manchester 1988-1994.

Asesor Médico Senior MCA (ahora MHRA) 1994-1999 en el grupo de evaluación de Farmacovigilancia. Especialidades: Farmacovigilancia y Seguridad de medicamentos; Seguridad médica. Medicina Farmacéutica. Miembro de Junta Directiva y Coordinador del Grupo de Interés Especial sobre Errores de Medicación de la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP).

Consultor principal de NDA Regulatory Science Ltd, Reino Unido.

## **DR. OCTAVIO ALEJANDRO ENRÍQUEZ LARA**

Médico Cirujano, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Evaluador de Planes de Manejo Riesgos Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR)-Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).



## **DR. FRANCISCO ANDRÉS FERNÁNDEZ**

Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Clínica Médica, Ministerio de Salud, Argentina.

Especialista en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires.

Estadística para Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Exactas,  
Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Explotación de Datos y Descubrimiento del Conocimiento,  
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad de Buenos Aires.

Farmacovigilancia Para Profesionales Sanitarios, Universidad de Valladolid,  
España. Gerente de Farmacovigilancia en Laboratorio Elea Phoenix S.A.

## **FARM. DANIELA FONTANA**

Farmacéutica. Doctora en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Químicas.  
Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Máster en Atención Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada,  
España.

Jefe del Departamento de Farmacoepidemiología e Información Científica del  
Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

## **DR. MARÍA TERESA FRANCIS**

Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Responsable Local de Farmacovigilancia Productos Roche S.A.Q.e I.

---

## **QUÍM. FARM. ELENA GALARZA FIGUEROA**

Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.  
Analista de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la Agencia Nacional de Regulación,  
Control y Vigilancia Sanitaria –ARCSA, Ecuador.

## **FARM. DANIELA GARCÍA**

Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Farmacia Hospitalaria por la Asociación Argentina de Farmacia Hospitalaria.

Diplomada en Seguridad de Pacientes y Atención Centrada en la persona. ISALUD.

Ex Residente y ex Jefa de Residentes de Farmacia Hospitalaria.

Hospital C. G. Durand. CABA.

Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital C. G. Durand. CABA.

Ex Coordinadora de la Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en el Uso Seguro de Medicamentos de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Profesora adjunta en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Belgrano.

## **BIOQ. GABRIELA GARCÍA AGNONE**

Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Responsable de la Operación de Farmacovigilancia para Argentina, Uruguay, Bolivia y Paraguay, Novartis.

## **FARM. ANA GARRONI**

Farmacéutica, Universidad Nacional de La Plata.

Especialista en Farmacia Hospitalaria por la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital Hospitalaria.

Ex Residente del Hospital Zonal General de Agudos “San Roque” de Gonnet, La Plata. Ex Jefa de residentes en el HIGA “General San Martín” de La Plata”. Hospital HIGA San Martín, La Plata.

Subjefa de Farmacia en el HIGA “General San Martín” de La Plata”.

Titular del Programa de Farmacovigilancia del HIGA “General San Martín” de La Plata.

Docente del Bloque de Seguridad del paciente del “Programa Integral de Capacitación en Farmacia Hospitalaria” de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Docente e investigadora en el área de Seguridad del paciente.

## **MSc. GLORIA PATRICIA GIRALDO**

Microbióloga, Master en Epidemiología (Universidad de Antioquía, Colombia).

Enfermera Especialista en Oncología (Universidad del Estado de Nueva York, Buffalo, USA).

Especialista en Carga de la Enfermedad (Universidad de Harvard, USA).

Evaluadora Científica Health Canada.

Miembro de la Red de Farmacovigilancia de la Organización Panamericana de la Salud.

Profesora Invitada por la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP) y el Centro de Monitoreo Uppsala.

## **DRA. CLAUDIA GÓMEZ ACOTTO**

Doctora en medicina, Universidad de Buenos Aires.

Medica endocrinóloga.

Especialista en Osteología, Universidad Claude Bernard, Lyon, France.

Investigadora clínica Universidad Maimónides, Buenos Aires.

---

## **DR. JAVIER GUZMÁN CRUZ**

Médico de la Universidad Nacional de Colombia.

Magister en Health Policy, Planning and Financing del London School of Economics and Political Science and the London School of Hygiene and Tropical Medicine.

MBA Executive del Australian Graduate School of Management.

Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), Colombia.

## **DRA. MIRA HARRISON-WOOLRYCH**

Profesora Asociada Honoraria, Dunedin, Escuela de Medicina, Universidad de Otago, Nueva Zelanda. Actual Secretaria General de ISO-P. Tiene experiencia en obstetricia y ginecología clínica, y más de veinte años de experiencia en farmacovigilancia, investigación en farmacoepidemiología y regulación de medicamentos en el Reino Unido y Nueva Zelanda. Entre 2003 y 2013, Director del Programa de Monitoreo de Medicamentos Intensivos de Nueva Zelanda (IMMP) y tiene una extensa lista de publicaciones de investigación en farmacoepidemiología. También ha trabajado como asesora médica sénior en la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA), especializada en medicamentos para mujeres, incluidos anticonceptivos orales, dispositivos anticonceptivos y medicamentos durante el embarazo. En 2015, editó el libro de texto *Medicines for Women*, el primer libro que se centra específicamente en medicamentos y dispositivos utilizados en la salud de la mujer.

## **FARM. ROMINA HEREDIA**

Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.  
Diplomatura en Marketing Farmacéutico - Especialización en Farmacia Hospitalaria.  
Profesional Adjunta del Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.  
Encargada de bases de datos nacionales de reacciones adversas y errores.  
Miembro del equipo desarrollador de formularios electrónicos de reacciones adversas del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.  
Referente del Centro de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, Uppsala Monitoring Centre. Docente en la Carrera de Medicina Farmacéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y disertante en diversas actividades nacionales e internacionales relacionadas.

## **DR. RAQUEL HERRERA COMOGLIO**

Médica Cirujana, UNC.  
Máster en Farmacoepidemiología, Universidad Autónoma de Barcelona, España.  
Médico especialista en Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, UBA.  
Profesora de Unidad Hospitalaria de Medicina Interna N° 1 y Jefe del Servicio de Farmacovigilancia, Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, UNC.  
Consultora honoraria del Signal Review Panel, Uppsala Monitoring Centre, Suecia y Miembro del Comité Editorial de Drug Safety Case Reports, Springer.  
Coordinadora del Capítulo Latinoamericano de la International Society of Pharmacovigilance (ISoP).  
Co-editora y autora de capítulos de los libros “Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos” Temas prácticos en Farmacovigilancia”, editado en colaboración con Uppsala Monitoring Centre.

---

## **DR. MSc. LIC. ABRIL MARCELA HERRERA SOLORIO**

Doctora y Maestra en Ciencias con Especialidad en Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). Lic. en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Dictaminador de Planes de Manejo de Riesgos, COFEPRIS, México.

## **DR. ESPERANZA HOLGUÍN HERNÁNDEZ**

Médica cirujana, Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en Epidemiología, Universidad de Antioquia.  
Especialista en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia.  
Docente de Farmacología.

## **Mg. BRUCE HUGMAN**

Graduado en Oxford y en la Universidad de Nottingham (UK) en Inglés y Estudios Sociales Aplicados.  
Desde 1995 es consultor del Centro de Monitoreo de Uppsala.  
Escritor y maestro en comunicación en salud, farmacovigilancia, comunicación de riesgos y seguridad del paciente.  
Autor de una docena de libros en estudios sociales y legales, literatura crítica, biografías y salud.  
Magister en Inglés y Literatura. Diplomado en Educación.

## **DR. SABINE JECK-THOLE**

Ingreso al Dpto. Global de Farmacovigilancia en Boehringer Ingelheim (BI) como Jefe de Gestión de Riesgos, Área Terapéutica de Metabolismo y Virología en abril de 2013 y asumió el cargo como EU-QPPV (European Qualified Pharmacovigilance Person) y Jefa Regional de Farmacovigilancia para Europa, Canadá y Mercados Emergentes un año después. Antes de unirse a BI, trabajó como Líder de Seguridad del Área Terapéutica en Novartis Pharma en Basilea / Suiza, supervisando compuestos en desarrollo, así como fármacos establecidos en la inmunosupresión pos-trasplante, en trastornos autoinmunes e infecciosos. Comenzó su carrera en la industria farmacéutica como médica de seguridad de medicamentos en Solvay Pharmaceuticals en Hannover / Alemania y ocupó cargos de responsabilidades crecientes en las áreas cardio-metabólicas y de neurociencia. Tiene más de 15 años de investigación y experiencia clínica en anestesia y cuidados intensivos y es miembro certificado de la Junta Alemana de Anestesia y Medicina de Cuidados Intensivos. Recibió su formación médica en la Universidad de Marburg / Alemania y en las Facultades de Medicina de Londres. Se graduó en 1985 en Medical High School de Hannover / Alemania.

## **DR. C. GISET JIMÉNEZ LÓPEZ**

Doctor en Medicina, Médico especialista de Segundo Grado en Farmacología, Máster en Economía de la Salud, Doctor en Ciencias de la Salud.

Profesor Titular. Especialista de Farmacovigilancia, Sección de Vigilancia Post-comercialización, Departamento de Inspección y Vigilancia.

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

Profesor a tiempo parcial del Departamento de Economía de la Salud de la Escuela Nacional de Salud Pública, (ENSAP).

---

## **DR. MARÍA LAURA JOUSSE**

Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Gerente Médica de Farmacovigilancia y Medical Governance, GlaxoSmithKline, Argentina S. A.

## **DR. GUILLERMO ALBERTO KELLER**

Médico Especialista en Medicina Interna y Farmacología Clínica.

Doctor de la Universidad de Buenos Aires.

Médico Coordinador de la Red de Farmacovigilancia de la Ciudad de Buenos Aires.

Docente Autorizado. Jefe de Trabajos Prácticos de Farmacología y Jefe del Laboratorio de Farmacocinética, Farmacogenómica y Medicina Personalizada, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Favaloro.

## **DRA. MARTA PATRICIA LA FORGIA**

Médica especialista en Dermatología, UBA y Alergia e Inmunología, UBA.

Docente Adscripta de Dermatología, UBA.

Directora Carrera Especialista en Dermatología de la UBA sede “Penna”.

Directora asociada Carrera Especialista en Alergia e Inmunología UBA, subsede “Penna”.

Jefa Servicio de Dermatología Hospital General de Agudos “Dr J M Penna” GCABA.

Integrante de los Grupos de trabajo “Reacciones Adversas a Fármacos” y “Dermatitis por contacto y dermatosis ocupacionales” de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Presidente del Comité “Inmunología y Alergia en Dermatología” de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica.



**MSc. (PHARM), PhD. (MED), HON FRCP,  
MARIE LINDQUIST**

Masters en Farmacia. Doctora en Ciencias Médicas en Cum Laude.

Directora y CEO of Uppsala Monitoring Centre (UMC).

Responsabilidad general de las actividades científicas y profesionales de UMC, asuntos estratégicos relacionados con el Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas y relaciones con otras organizaciones.

Experta en Detección de Señales, manejo de bases de datos, unificación, clasificación de la terminología y desarrollo de estrategias e implementación de políticas en Farmacovigilancia. Publicaciones en múltiples áreas de la Farmacovigilancia.

**QUÍM. FARM. JULIETA LUMBANO LALAMA**

Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Analista Vigilancia y Control de Establecimientos sujetos a BP y Productos de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Arca. Maestría Internacional en Nutrición Clínica de la Universidad de León.

**LIC. MARIANO MADURGA SANZ**

Licenciado en Farmacia, Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Diplomado en Salud Pública, Escuela Nacional de Sanidad, ENS, Madrid.

Diplomado en Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología, Universidad Autónoma de Barcelona.

Estudios de Licenciatura en Ciencias Biológicas, UCM.

Profesor Asistente en el Master de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad de Alcalá de Henares, UAH, Madrid.

Ex Jefe del Área de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, SEFV-H, Agencia Española de Medicamentos, 1986-2017.

---

## **DR. CARLOS MALDONADO MUETE**

Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia (UNAL).

Magister en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia (UNAL).

Docente, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, UNAL.

## **DRA. CLARISA MARCHETTI**

Médica Gastroenteróloga especializado en Medicina Farmacéutica, Farmacopolíticas y Mediación en Salud.

Monitoreo Médico de Medicamentos Huérfanos en Enfermedades Raras y Ultra Raras.

Actividad docente en universidades públicas y privadas.

Coordina la asignatura de Farmacovigilancia del Postgrado Medicina Farmacéutica en la Facultad Medicina UBA.

## **LIC. DANINI YAJAIRA MARIN**

Licenciada en Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala, Guatemala.

Máster en Economía de la Salud y del Medicamento de la Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España.

Jefe de la Unidad de Inspección de Medicamentos, Ministerio de Salud, Belize.

Punto Focal Nacional para el Sistema Regulatorio del Caribe (Caribbean Regulatory System)

## **DR. ALEXIS MEJÍAS DELAMANO**

Médico, Facultad de Medicina, UBA.

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica,  
Facultad de Medicina, UBA.

Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Docente Auxiliar de Primera, Primera Cátedra de Farmacología,  
Facultad de Medicina, UBA

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Primera Cátedra  
de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

## **QUÍM. FARM. JOSÉ DAVID MENA ROA**

Químico Farmacéutico, Universidad de Chile;

Diplomado en Gestión en Farmacia Asistencial, Universidad de Chile.

Profesional evaluador de la Sección Farmacovigilancia, Sub-departamento  
de Farmacovigilancia; Instituto de Salud Pública de Chile, ISP-Chile.

## **DRA LILIANA MICHIELETTO**

Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Médica especialista en Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología.

Responsable de Operaciones de Farmacovigilancia para Región Latinoamérica,  
Novartis.

## **DR. DANIELA MONDOLFO**

Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

LATAM PV Country Cluster Lead. Roche.

---

## **MG. ORNELLA MORENO MATTAR**

Administradora en Salud con énfasis en Gestión de Servicios de Salud de la Universidad de Antioquia. Magister en Gobierno y Políticas Públicas, Universidad Externado de Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), Colombia.

## **QUÍM. FARM. CINTHIA OJEDA**

Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Encargada de Sección Centro de Información, Departamento de Farmacovigilancia, Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Persona de contacto de VigiLyze, Uppsala Monitoring Centre.

## **MSc. STEN OLSSON**

Master de Ciencia en Farmacia, Universidad de Uppsala, Suecia.

Investigador en Toxicología. Miembro Honorario de la Facultad de Farmacia (JSS College Of Pharmacy), Mysore, India.

Asumió varias posiciones en el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC), relacionadas a la construcción y desarrollo un sistema de Farmacovigilancia global dentro del Programa Internacional de Monitoreo de Drogas. Dirigió los programas de entrenamiento internacional de farmacovigilancia del UMC, 1993-2009.

Editor del Uppsala Reports newsletter 1996-2015.

Miembro de la OMS, Global Vaccine Safety Initiative (GVSI) Strategic Priority Group 2012-15.

Presidente de la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia, ISoP.

## **DR. JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**

Médico cirujano, Universidad Nacional de Colombia.  
Especialista en Epidemiología, Universidad de Antioquía.  
Magíster en Ciencias Farmacología, Universidad Nacional de Colombia.  
Doctor en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia.  
Estancia posdoctoral, Health Canada MHPD Drug Information Association.  
Profesor asociado de Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas,  
Universidad Nacional de Colombia.

## **DR. RUTH OSPINA MORENO**

Médica cirujana de la Pontificia Universidad Javeriana.  
Epidemióloga de la Fundación Universitaria de Boyacá. Especialización  
en Gerencia y Desarrollo comunitario en Salud de la UPTC  
(Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia).  
Coordinadora Grupo Programas Especiales, Instituto Nacional de Vigilancia  
de Medicamentos y Alimentos (Invima), Colombia.

## **DR. ANDREA PADOVANI**

Médica Infectóloga, Facultad de Medicina, UBA.  
Prof. Adjunta de Infectología, Facultad de Medicina, UBA.  
Evaluadora Técnica de Ensayos Clínicos en Terapias Avanzadas Centro de Control  
de Productos Biológicos Biotecnológicos y Radiofármacos INAME/ANMAT.

## **LIC. MARÍA GABRIELA PAPAIZAN**

Lic. en Nutrición, Universidad del Salvador.  
Curso de "Project Management", IAE Business School – Universidad Austral).  
Maestría en Investigación Clínica (en curso), Hospital Italiano, Buenos Aires.  
Deputy de Farmacovigilancia Región Sudamérica en Boehringer Ingelheim.

---

## **DR. PEDRO PIECZANSKI**

Médico, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.  
Especialista en Psiquiatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Jefe de Trabajos Prácticos, II Cátedra de Farmacología, UBA.  
Psiquiatra del Hospital Universitario CEMIC.  
Head PV & QA PHV LATAM.

## **BIOQ. VERÓNICA PLANS**

Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.  
Coordinadora de Farmacovigilancia, GlaxoSmithKline, Argentina S.A.

## **DR. MARCELO PONTE**

Médico especialista en Medicina Interna y Farmacología Clínica,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.  
Docente Adjunto de Farmacología. Universidad Católica Argentina.  
Market Access Strategy Manager. Merck.

## **DRA. CINTIA PROKOPEZ**

Médica especialista en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UBA.  
Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.  
Residencia postbásica en seguridad y eficacia de los medicamentos, ANMAT.  
Ex-Coordinadora del Programa de Monitoreo de Clozapina, ANMAT.  
Jefa de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.  
Jefa de Sección Psiquiatría, Hospital Braulio Moyano.

## **DR. JESSICA PAOLA PURIZACA BAZÁN**

Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM.

Maestra y Doctora en Ciencias con Especialidad de Biomedicina Molecular, CINVESTAV.

Maestra en Gestión Directiva en Salud, UVM. Evaluador de Programas Nacionales de Posgrados de Calidad, CONACYT, México.

Dictaminador de Planes de Manejo de Riesgos, COFEPRIS, México.

## **ING. DIEGO MAURICIO QUIJANO PRIETO**

Ingeniero Ambiental y Sanitario, Universidad de La Salle.

Magíster en Medio Ambiente y Desarrollo, Universidad Nacional de Colombia.

Estudiante Doctorado en Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia.

## **DR. ROSANA ANGÉLICA RAMÍREZ PEDREROS**

Médico Cirujano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia (UNAL).

Médica Especialista en Garantía de la Calidad con énfasis en Epidemiología, Escuela de Administración en Negocios (EAN).

Experta en Seguridad del Paciente y manejo de grupos de trabajo, ICONTEC.

Coordinadora del Programa de Nacional de Farmacovigilancia, INVIMA.

Docente Ad honorem (c), Farmacovigilancia, Facultad de Ciencias, UNAL.

## **DR. JULIA RIGANTI**

Médico especialista en Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Médica Asociada, Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Miembro del Grupo de trabajo de Reacciones Adversas a Fármacos y de Enfermedades ampollares autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología.

---

## **FARM. ROXANA N. RIVERO**

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultad de Ciencias Químicas.  
Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Analista del Departamento de Farmacoepidemiología e Información Científica del  
Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

## **DR. EMILIO ROLDÁN**

Doctor en Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Médico Farmacólogo, Universidad de Buenos Aires.

Director Científico de Gador S. A., Buenos Aires.

## **QUÍM. FARM. JUAN ROLDÁN SAELZER**

Químico Farmacéutico, Universidad de Concepción.

Doctor en Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Jefe del Sub-departamento de Farmacovigilancia; Instituto de Salud Pública de  
Chile (ISP-Chile).



## **MG. MARCELA ROUSSEAU**

Farmacéutica, Bioquímica Universidad de Buenos Aires.

Magister en Farmacoepidemiología, Universidad Autónoma de Barcelona.

Especialista en Farmacia Hospitalaria por la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Coordinadora del Programa de Farmacovigilancia del Hospital de Pediatría Juan P Garrahan.

Coordinadora del Comité Multidisciplinario de Análisis y Monitoreo de Reacciones Adversas a Medicamentos y Farmacovigilancia. Hospital de Pediatría Juan P Garrahan.  
Ex-Presidente Comisión Directiva de Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Ex-Presidente del Comité Científico de Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Revisora de Archivos Argentinos de Pediatría y Farmacia Hospitalaria (PUBMED).

## **M.C LÍVIA SANTOS RAMALHO EVANGELISTA**

Maestría en Ciencias de la Salud de la Universidad de Brasíla, UnB.

Especialista en Vigilancia Sanitaria de la Fundación Oswaldo Cruz, Fiocruz.

Especialista en Farmacología Clínica de la Universidad Católica de Goiás.

Farmacéutica graduado en Farmacia Clínica e Industrial de la UnB.

Miembro de Anvisa desde 2007, evaluando la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Desde 2014, trabaja directamente en el Departamento de Farmacovigilancia de ANVISA.

---

## **DR. HÉCTOR ALEJANDRO SERRA**

Médico Especialista en Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Prof. Regular Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, UBA.

## **QUÍM. FARM. KELLY ELIZABETH SERRANO MESTANZA**

Químico Farmacéutico, Universidad Inca Garcilaso de la Vega Lima-Perú.

Segunda Especialidad en Farmacia Hospitalaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Egresada de la Maestría en Salud Pública, con mención en Epidemiología de la Escuela Universitaria de Postgrado de la Universidad Nacional Federico Villarreal de Lima, Perú.

Titulada del Master de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Universidad de Alcalá, Madrid, España. Miembro del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia CENAFyT-DIGEMID-Perú.

## **DR. FRANCISCO SIERRA ESTEBAN**

Médico Cirujano de la Universidad Surcolombiana .

Magister en Salud Publica y Economía de la Salud del London School of

Hygiene and Tropical Medicine. Director técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima.

### **M.C. FERNANDA SIMIONI GASPAROTTO**

Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Desarrollo Tecnológico y Control de Calidad de productos farmacéuticos, Universidad de Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.

Especialista en Vigilancia Sanitaria por la Universidad de San Pablo USP/SP.

Especialista en Administración de los Servicios de Salud por la Fundación Oswaldo Cruz, Fiocruz.

Farmacéutica Bioquímica graduada en Farmacia Bioquímica por la Facultad de Ciencias Farmacéutica de la Universidad Estadual Paulista, UNESP.

Miembro en Anvisa desde 2000 en la área de medicamentos.

Desde 2008, trabaja directamente en Farmacovigilancia.

### **MSc. PHARM. ELKI SOLLENBRING**

Farmacéutica, maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Uppsala, Suecia.

Farmacéutica Investigadora, Departamento de Investigación (Uppsala Monitoring Centre).

Persona de contacto de los países de habla hispana en el Centro Colaborador de Farmacovigilancia de la OMS, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

### **MD, MSc, PhD MÓNICA TARAPUÉS ROMÁN**

Doctora en Farmacología, Universidad Autónoma de Barcelona.

Máster en Farmacología y Uso Racional del Medicamento, Universidad del País Vasco.

Médico General, Universidad Central del Ecuador.

Profesora de Farmacología Básica y Clínica. Carrera de Medicina, Universidad Central del Ecuador.

Profesora Farmacología Clínica. Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito.

---

## **DR. SANDRA AURORA TELPALO CARPIO**

Doctora en Ciencias de Ingeniería con especialidad en Biotecnología, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Monterrey, México.  
Ingeniera Biomédica, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Monterrey, México.  
Dictaminador de Planes de Manejo de Riesgos, COFEPRIS, México.

## **DRA. ANA CLARA TORRE**

Médica especialista en Dermatología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires.  
Profesora asociada del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Médica de Planta, Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Coordinadora del Grupo de trabajo de Reacciones Adversas a Fármacos de la  
Sociedad Argentina de Dermatología.

## **FARM. MARÍA AUXILIADORA VARGAS DE DENTICE**

Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Asunción, Paraguay.  
Directora General, Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

## **QUÍM. FARM. EVERARDO VAZQUEZ MORENO**

Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.  
Maestro en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.  
Ex-Jefe de la Unidad Departamental de Farmacovigilancia en la Secretaría de Salud del DF.

Ex-presidente de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.

Ex-Gerente regional de farmacovigilancia y administración de estudios clínicos Wyeth.  
Coordinador del capítulo México ante la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia ISoP.

Presidente actual de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.

Ex-Gerente Regional de Farmacovigilancia para el Norte de Latinoamérica en Pfizer, México.

Director Regional para America Latina de Programas y Herramientas Comerciales, Pfizer.

## **QUÍM. FARM. VERÓNICA VERGARA GALVÁN**

Químico Farmacéutico, Universidad de Antioquia, Colombia.

Diplomada en Evaluación de Información en Salud, Politécnico Colombiano.

Jefa de la Sección Farmacovigilancia, Sub-departamento de Farmacovigilancia; Instituto de Salud Pública de Chile (ISP-Chile).

## **DR. GABRIELA VIDIELLA**

Médica Infectóloga, Facultad de Medicina, UBA.

Especialista en Medicina Interna, Facultad de Medicina, UBA.

Medica Infectóloga de staff del Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas.

Coordinadora del Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales desde Julio de 2011 hasta Mayo de 2018.

Medica Infectóloga, coordinadora del servicio de Control de Infección Hospitalaria de la Clínica y Maternidad Suizo Argentina y Sanatorio Agote.

---

## **DR. PATRICK WALLER**

Médico, Universidad de Sheffield.

Entrenado en Farmacología Clínica y Epidemiología en Drug Safety Research Unit en Southampton, Reino Unido.

Delegado en el Committee for Proprietary Medicinal Products y Chairman de la EU Pharmacovigilance Working Party, 1998-2000.

Chair de la Independent Scientific Advisory Committee for MHRA, 2012-16.

Profesor Honorario en la London School of Hygiene and Tropical Medicine from 2011-16.

## **QUÍM. FARM. PATRICIA ZAMBRANO MORA**

Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil.

Directora Técnica de Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y Otras Vigilancia de Productos de Uso y Consumo Humano de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Arcsa. 2017-presente.

Directora Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Arcsa, 2016-2017.

Docente de Tecnología Farmacéutica I. Universidad de Guayaquil 2013-2016.

Maestrante de Gestión y Dirección Sanitaria- Universidad Internacional de la Rioja España.

## **DRA. AGUSTINA ZAMBERNARDI**

Doctora en Medicina.

Médico especialista en Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Concurrente al Servicio de Dermatología, Hospital José María Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires.

Miembro del Grupo de trabajo de Reacciones Adversas a Fármacos y Dermatología en Pacientes Trasplantados de la Sociedad Argentina de Dermatología.



AUTORA / ROSA MARÍA PAPALE	3
CO-AUTOR / SANTIAGO SCHIAFFINO	3
EDITORA / MARÍA GUADALUPE GARCÍA DARDERES	4
COLABORADORES	4
ÍNDICE	35
PRÓLOGO / STEN OLSSON	39
PREFACIO / ROSA MARÍA PAPALE	48
<b><u>FARMACOVIGILANCIA DE SISTEMAS NACIONALES</u></b>	
<b>1 / MARCO JURÍDICO DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA REPÚBLICA ARGENTINA</b>	
ANDRÉS BRANDOLINI	49
<b>2 / SISTEMA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN BRASIL</b>	
LÍVIA SANTOS RAMALHO EVANGESLISTA - FERNANDA SIMIONI GASPAROTTO	61
<b>3 / PROCESO REGULATORIO DE MEDICAMENTOS EN CANADÁ</b>	
GLORIA PATRICIA GIRALDO	73
<b>4 / SITUACIÓN ACTUAL: LEGISLACIONES SOBRE FARMACOVIGILANCIA EN LA COMUNIDAD DEL CARIBE</b>	
DANINI YAJAIRA MARIN	85
<b>5 / LA FARMACOVIGILANCIA EN CHILE</b>	
JUAN ROLDÁN SAEIZER	93
<b>6 / SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA: DESCRIPCIÓN DEL SURGIMIENTO DE UNA RED</b>	
ROSANA RAMÍREZ PEDREROS - CARLOS MALDONADO MUETE	111
<b>7 / SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN CUBA</b>	
GISET JIMÉNEZ LÓPEZ - ISMARY ALFONSO ORTA	121
<b>8 / PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN ECUADOR</b>	
JULIETA LUMBANO LALAMA - PATRICIA ZAMBRANO MORA - ELENA GALARZA FIGUEROA	135
<b>9 / EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO</b>	
ABRIL MARCELA HERRERA SOLORIO - HILDA DURAN ÁLVAREZ	151
<b>10 / HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN PARAGUAY</b>	
MARÍA AUXILIADORA VARGAS DE DENTICE - JOSÉ CARDOZO - CINTHIA OJEDA	159
<b>11 / HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN EL PERÚ</b>	
CECILIA BELTRÁN NOBLEGA	171



## FARMACOVIGILANCIA DE SISTEMAS INTERNACIONALES

### **12 / ORGANIZACIONES INTERNACIONALES EN FARMACOVIGILANCIA**

MARIANO MADURGA SANZ \_\_\_\_\_ 181

### **13 / PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

ELKI SOLLENBRING \_\_\_\_\_ 201

### **14 / REGULACIONES EN LA REGIÓN LATINOAMERICANA: PRINCIPALES DESAFÍOS**

LILIANA MICHIELETTO - GABRIELA GARCÍA AGNONE \_\_\_\_\_ 207

### **15 / COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN FARMACOVIGILANCIA**

MIRA HARRISON-WOOLRYCH / PATRICK WALLER \_\_\_\_\_ 231

## HERRAMIENTAS BÁSICAS

### **16 / FARMACOVIGILANCIA DURANTE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

ANDREA PADOVANI \_\_\_\_\_ 247

### **17 / EMPODERAMIENTO DEL CASO INDIVIDUAL DE SEGURIDAD**

ROMINA F. HEREDIA \_\_\_\_\_ 255

### **18 / ANÁLISIS DE CAUSALIDAD**

MÓNICA TARAPUÉS ROMÁN \_\_\_\_\_ 265

### **19 / FARMACOVIGILANCIA DE VACUNAS**

KELLY ELIZABETH SERRANO MESTANZA \_\_\_\_\_ 281

### **20 / FARMACOVIGILANCIA Y DESVÍOS DE LA CALIDAD: EL CASO ARGENTINO**

MARÍA BEATRIZ CARDOSO \_\_\_\_\_ 299

### **21 / ERRORES DE MEDICACIÓN EN LA REGIÓN DE LATINOAMÉRICA (LATAM)**

BRIAN EDWARDS \_\_\_\_\_ 313

### **22 / PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR), UNA HERRAMIENTA TRASCENDENTAL EN EL USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS**

HILDA DURÁN ÁLVAREZ - ABRIL M. HERRERA SOLORIO - JESSICA P. PURIZACA BAZÁN

SANDRA A. TELPALO CARPIO - OCTAVIO A. ENRÍQUEZ LARA \_\_\_\_\_ 335

### **23 / INSPECCIONES EN FARMACOVIGILANCIA**

FERNANDA SIMIONI GASPAROTTO - LÍVIA SANTOS RAMALHO EVANGELISTA \_\_\_\_\_ 349

## HERRAMIENTAS NUEVAS

### **24 / MEDICAMENTOS ESPECIALES**

INÉS BIGNONE - CLARISA MARCHETTI \_\_\_\_\_ 359

### **25 / DETECCIÓN DE SEÑALES: DEFINICIÓN**

MARÍA TERESA FRANCIS - DANIELA MONDOLFO \_\_\_\_\_ 383

### **26 / MONITOREO DE LITERATURA CIENTÍFICA**

PEDRO PIECZANSKI \_\_\_\_\_ 395

<b>27 / UTILIZACIÓN DE LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA EN FARMACOVIGILANCIA</b>	
PEDRO DE ARAUJO LIMA FILHO _____	409
<b>28 / APLICACIONES DE LA FARMACOGENÓMICA EN FARMACOVIGILANCIA</b>	
LUCILA CASTRO PASTRANA _____	421
<b>29 / LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA</b>	
GUILLERMO ALBERTO KELLER - GUILLERMO DI GIROLAMO _____	443
<b>30 / CASCADAS PRESCRIPTIVAS</b>	
MARCELO PONTE - HÉCTOR ALEJANDRO SERRA _____	475
<b>31 / CONCIENTIZACIÓN SOBRE LA FARMACOVIGILANCIA Y LOS MEDIOS SOCIALES DIGITALES</b>	
MARÍA GUADALUPE GARCÍA DARDERES - MARÍA GABRIELA PAPAZIAN _____	483
<b>32 / FUENTES NO TRADICIONALES DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD</b>	
MARÍA LAURA JOUSSE - VERÓNICA PLANS _____	491
<b>33 / PROGRAMA DE SOPORTE A PACIENTES: DISEÑO, MONITOREO Y DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS</b>	
EVERARDO VÁZQUEZ MORENO - EVANGELINA BREDA _____	499
<b><u>SITUACIONES ESPECIALES</u></b>	
<b>34 / ESTRATEGIAS IMPLEMENTADAS PARA HACER FARMACOVIGILANCIA DE HEMODERIVADOS DESDE UNA INDUSTRIA DE PRODUCCIÓN PÚBLICA DE MEDICAMENTOS</b>	
DANIELA FONTANA - CAROLINA I. BARROS HERRERO - ROXANA N. RIVERO _____	511
<b>35 / FARMACOVIGILANCIA HOSPITALARIA</b>	
MARCELA ROUSSEAU - DANIELA GARCÍA - ANA GARRONI _____	529
<b>36 / INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO</b>	
MARÍA VICTORIA ABDALA _____	545
<b>37 / FARMACOVIGILANCIA EN NEUROPSIQUIATRÍA</b>	
ALEXIS MEJÍAS DELAMANO _____	557
<b>38 / FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE CLOZAPINA</b>	
CINTIA PROKOPEZ - JIMENA D'ONOFRIO _____	563
<b>39 / FARMACODERMIAS O REACCIONES CUTÁNEO-MUCOSAS ADVERSAS POR FÁRMACOS</b>	
MARTA PATRICIA LA FORGIA - ANA CLARA TORRE - JULIA RIGANTI - AGUSTINA ZAMBERNARDI _____	571
<b>40 / MEDICAMENTOS FALSIFICADOS: DEFINICIÓN, ESCALA Y ACCIONES</b>	
LUIS ALESSO _____	595
<b>41 / FARMACOVIGILANCIA EN CHAGAS</b>	
FRANCISCO ANDRÉS FERNÁNDEZ _____	609
<b>42 / FARMACOVIGILANCIA Y PROGRAMAS PÚBLICOS DE SALUD: LA EXPERIENCIA EN LA INTERACCIÓN CON EL PROGRAMA NACIONAL DE HEPATITIS VIRALES</b>	
JOSÉ IGNACIO CARRANZA - GABRIELA VIDIELLA _____	623

<b>43 / FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES ÓSEAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS</b>	
EMILIO J. A. ROLDÁN - CLAUDIA GÓMEZ ACOTTO _____	633
<b>44 / FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS EN AMÉRICA LATINA</b>	
MARÍA FLORENCIA AMATO - ROSANA A. DI VITA - ROBERTO A. DIEZ _____	651
<b>45 / USO <i>OFF-LABEL</i> Y FARMACOVIGILANCIA</b>	
SANTIAGO SCHIAFFINO - ROSA MARÍA PAPALE - ANDRÉS BRANDOLINI _____	665
<b><u>EDUCACIÓN Y COMUNICACIÓN</u></b>	
<b>46 / LA IMPORTANCIA DE UNA COMUNICACIÓN EFICAZ EN FARMACOVIGILANCIA</b>	
BRUCE HUGMAN _____	681
<b>47 / COMUNICACIÓN NO DE RUTINA EN FARMACOVIGILANCIA</b>	
SABINE JECK-THOLE _____	719
<b>48 / LA ENSEÑANZA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LAS UNIVERSIDADES</b>	
RAQUEL HERRERA COMOGLIO _____	727
<b><u>OTROS TEMAS DE FARMACOVIGILANCIA</u></b>	
<b>49 / ASOCIACIONES DE PACIENTES Y FARMACOVIGILANCIA</b>	
CLARISA MARCHETTI _____	745
<b>50 / ECOFARMACOVIGILANCIA</b>	
DIEGO M. QUIJANO PRIETO - ESPERANZA HOLGUÍN HERNÁNDEZ - GILBERTO OROZCO DÍAZ _____	755
<b>51 / CONTEXTO DE SEGURIDAD DEL PACIENTE Y SUS AVANCES EN LATINOAMÉRICA</b>	
ANGELA CARO ROJAS _____	771
<b>52 / DESABASTECIMIENTO DE MEDICAMENTOS: GESTIÓN EN COLOMBIA 2013-2018</b>	
ORNELLA MORENO - RUTH OSPINA MORENO - ROSANA RAMÍREZ PEDREROS ANDRÉS ALVARADO SEGOVIA - FRANCISCO SIERRA ESTEBAN - JAVIER GUZMÁN CRUZ _____	781

## / FOREWORD

Nobody can write a book on pharmacovigilance for professionals anymore, and this volume is evidence of that. What I mean is that the subject of pharmacovigilance has expanded in the breadth of subject coverage and in its scientific depth to the extent that no single pharmacovigilance expert can claim that (s)he has the full knowledge and understanding of all its aspects. A Manual on Good Pharmacovigilance Practices like this one can only be produced through the collaborative efforts of many experts, coordinated by editors with extensive understanding of the pharmacovigilance landscape. This need for multi-disciplinary collaboration is a strength of our profession. In the interests of patient safety, professionals from many disciplines must collaborate and learn from each other. The need for this wide-ranging approach stimulates open-minded people to understand how their specific expertise can be used together with that of other professionals in the care for patients and the optimal outcome of pharmacotherapy. During my own long career in international pharmacovigilance capacity building, I have often been asked if pharmacovigilance is best managed by professionals with a medical or pharmaceutical science background. In my view pharmacovigilance is nobody's fiefdom but everybody's duty. We need to work together for patient safety and are also dependant on colleagues with expertise in nursing, epidemiology, statistics, computer sciences, artificial intelligence, genetics, communications and so on.

The publication of this manual as a free commodity available on the internet is a great adaptation to modern technology and newer models for knowledge sharing and teaching. Gone are the days when prestigious and expensive textbooks were kept in bookshelves in professors' offices, available to junior professionals and scientists only with special permission. In the ideal world research findings and best practice guidelines should always be freely available to those who need to know, learn and implement what we collectively have learned from our past experiences. Young professionals have now adapted to a practice of first searching for new information from

electronic sources available on the internet. Original research papers and the latest reviews may not always be available ‘open access’ on the internet, however. The funding models of publishers may not allow it. The best and latest information might not be available in its full detail electronically. With this background it is noteworthy and significant that this *Good Pharmacovigilance Practices Manual* is available on-line for free. The rich experience and the recommendations of the many senior specialist authors are freely available to young professionals wanting to engage in pharmacovigilance. This free access to high quality texts demonstrates the benevolence of the authors, volunteering to write their chapters as their contribution to patient safety in the Latin American region. I think this tells us something important about the good will of pharmacovigilance experts and we must thank them all.

Systematic pharmacovigilance in Latin America goes back to the early 1990s, when the first country, Costa Rica, joined the WHO Programme for International Drug Monitoring. Gradually national systems for pharmacovigilance were established across the continent with support from PAHO/WHO, the Uppsala Monitoring Centre and the Spanish Ministry of Health and many others. Networks for collaboration and coordination across the continent were formed and in 2009 a Latin American chapter of ISO-P, the International Society of Pharmacovigilance, was created. The chapter has been very active, organizing symposia and courses in different locations across the continent. ISO-P is a professional, independent, non-profit society, open to anyone with an interest in the safe and effective use of medicinal products. I welcome everyone with an interest in pharmacovigilance to join us and the Latin American chapter. Please visit our web site [www.isoPONline.org](http://www.isoPONline.org) for further information.

This manual has the important feature of being written in Spanish for a Latin American audience. When reading well known textbooks in a foreign language, written by experts with experiences from different healthcare and regulatory systems and cultural contexts, you must always translate them into what may be applicable and relevant to your own situation. This manual is written for Latin Americans with a view of ensuring that pharmacovigilance in the region will be compatible and on a par with global trends and standards. We can learn how pharmacovigilance has developed in a majority of Latin American countries and the challenges encountered and overcome. Understanding each other’s background and current

situation provides an important foundation when building future regional collaborations in pharmacovigilance.

This is not the first pharmacovigilance textbook published in Spanish but in a dynamic science and professional service in which the regulatory systems are changing, new technologies and best practices are being introduced, there is a continuous need for updates also of the basic textbooks. This manual, mainly published electronically, is particularly well adapted to the demands for modifications, expansions and updates. I am sure that the editors would welcome requests from readers of this manual as to the topics that might be included in the next edition. I wish to congratulate the editors for their achievement of producing this Latin American edition of *Good Pharmacovigilance Practices Manual* and hope that it will have a long life into the future.

Uppsala, July 2018

Sten Olsson

President

International Society of Pharmacovigilance, ISoP



## / PRÓLOGO

Ya nadie puede escribir un libro sobre farmacovigilancia para profesionales, y este volumen es evidencia de ello. Lo que quiero decir es que el tema de la farmacovigilancia se ha ampliado tanto en la diversidad de la cobertura temática y en su profundidad científica en la medida en que ningún experto en farmacovigilancia puede afirmar que tiene pleno conocimiento y comprensión de todos sus aspectos. Un manual sobre buenas prácticas de farmacovigilancia como este solamente puede producirse a través de los esfuerzos de colaboración de muchos expertos, coordinados por editores con una amplia comprensión del panorama de la farmacovigilancia. Esta necesidad de colaboración multidisciplinaria es una gran fortaleza de nuestra profesión. En interés de la seguridad del paciente, los profesionales de muchas disciplinas deben colaborar y aprender unos de otros. La necesidad de este amplio enfoque estimula a las personas de mente abierta a comprender cómo su experiencia específica puede usarse junto con la de otros profesionales en la atención de pacientes y en obtener un resultado óptimo de la farmacoterapia. Durante mi larga carrera en la formación de profesionales en farmacovigilancia a nivel internacional, a menudo me preguntan si la farmacovigilancia es efectuada de mejor manera por profesionales con antecedentes en ciencias médicas o farmacéuticas. En mi opinión personal, la farmacovigilancia no es el feudo de nadie, sino el deber de todos. Necesitamos trabajar juntos para la seguridad del paciente y también con la colaboración de colegas con experiencia en enfermería, epidemiología, estadística, ciencias de la computación, inteligencia artificial, genética, comunicaciones, etcétera.

La publicación de este manual como un producto gratuito disponible en internet es una gran adaptación a la tecnología moderna y a los modelos más nuevos para el intercambio de conocimientos y la enseñanza. Atrás quedaron los días en que los libros de texto de prestigio y de alto costo se guardaban en estanterías en las oficinas de los profesores, a disposición de los profesionales jóvenes y científicos solo con un permiso especial. En el mundo ideal, los hallazgos de investigación y las pautas de mejores prácticas



siempre deben estar disponibles de forma gratuita para quienes necesitan conocer, aprender e implementar lo que colectivamente hemos aprendido de nuestras experiencias pasadas. Los jóvenes profesionales ahora se han adaptado a la práctica de buscar por primera vez nueva información de fuentes electrónicas disponibles en internet. Sin embargo, es posible que los trabajos de investigación originales y las últimas revisiones no siempre estén disponibles como “acceso abierto” en internet. Los modelos de financiación de los editores pueden no permitirlo. La mejor y más reciente información podría no estar disponible en todos sus detalles electrónicamente. Con estos antecedentes, es notable y significativo que este *Manual de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia Edición Latinoamérica* esté disponible en internet de forma totalmente gratuita. La rica experiencia y las recomendaciones de muchos autores especializados de alto nivel están disponibles gratuitamente para los jóvenes profesionales que deseen involucrarse en la farmacovigilancia. Este acceso gratuito a textos de alta calidad demuestra la benevolencia de los autores, ofreciéndose voluntariamente para escribir sus capítulos como su contribución a la seguridad del paciente en la región de América Latina. Creo que esto nos dice algo importante sobre la buena voluntad de los expertos en farmacovigilancia y debemos agradecerles a todos.

La farmacovigilancia sistemática en América Latina se remonta a principios de la década de 1990, cuando el primer país, Costa Rica, se unió al Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Drogas. Poco a poco se establecieron sistemas nacionales de farmacovigilancia en todo el continente con el apoyo de la OPS/OMS, el Centro de Monitoreo de Uppsala, el Ministerio de Salud español y muchos otros. Se formaron redes de colaboración y coordinación en todo el continente y en 2009 se creó un capítulo latinoamericano de ISoP, la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia. El capítulo ha sido muy activo, organizando simposios y cursos en diferentes lugares del continente. ISoP es una sociedad profesional, independiente y sin fines de lucro, abierta a cualquier persona interesada en el uso seguro y eficaz de medicamentos. Doy la bienvenida a todos los que tengan interés en la farmacovigilancia a unirse a nosotros y al capítulo de América Latina. Visite nuestro sitio web [www.isoponline.org](http://www.isoponline.org) para obtener más información.

Este manual presenta la característica importante de estar escrito en español para un público latinoamericano. Al leer libros de texto bien conocidos en un idioma extranjero, escritos por expertos con experiencias de diferen-

tes sistemas sanitarios y regulatorios y contextos culturales, siempre debe traducirlos a lo que pueda ser aplicable y relevante para su propia situación. Podemos aprender cómo se ha desarrollado la farmacovigilancia en la mayoría de los países de América Latina y los desafíos encontrados y superados. Comprender los antecedentes y la situación actual de cada uno proporciona una base importante a la hora de construir futuras colaboraciones regionales en farmacovigilancia.

Este no es el primer libro de texto de farmacovigilancia publicado en español, pero en un servicio científico y profesional dinámico en el que los sistemas regulatorios están cambiando, se están introduciendo nuevas tecnologías y mejores prácticas, existe una necesidad continua de actualizaciones también de los libros de texto básicos. Este manual, principalmente publicado electrónicamente, está particularmente bien adaptado a las demandas de modificaciones, expansiones y actualizaciones. Estoy seguro de que los editores recibirían con agrado las solicitudes de los lectores de este manual sobre los temas que podrían incluirse en la próxima edición. Deseo felicitar a los editores por su logro en la producción de esta edición latinoamericana del *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* y espero que tenga una larga vida en el futuro.

Uppsala, julio de 2018

Sten Olsson

Presidente

Sociedad Internacional de Farmacovigilancia

(International Society of Pharmacovigilance, ISoP)



## / PREFACIO

Cuando pensamos este manual teníamos en mente que queríamos una obra que pudiera reunir no solo los temas que interesan y preocupan que trabajan en farmacovigilancia y/o seguridad de los pacientes con el uso de medicamentos, sino también reunir a un grupo de profesionales que desde distintos ámbitos abordan estos temas que en la región de las Américas o que desde organismos internacionales apoyan estas iniciativas.

También que esta obra continuara, de algún modo, el Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de los doctores Bignone y Schiaffino con temas nuevos y con presencia de la mayoría de las Agencias Regulatorias de la región. Además, considerando que vivimos en un mundo globalizado donde las experiencias de algunos pueden compartirse con muchos, el propósito será internacionalizar e internalizar las actividades propias de la farmacovigilancia, con el uso de nuevas herramientas capaces de darnos información más acertada para la toma de decisiones apropiadas, más justas, en tiempo y forma.

Siempre decimos que la farmacovigilancia es “comunicación para la acción”. Por lo que primero tenemos que tener datos completos y de calidad, y luego técnicas sencillas y claras para que esta información llegue a quien tiene que llegar y evite lo que tiene que evitar.

La farmacovigilancia, como actividad, es plural y multidisciplinaria. Como tal importa no solo a los organismos internaciones, las agencias regulatorias y a la industria farmacéutica, sino también a los profesionales que trabajan en los hospitales, en las universidades, en las sociedades científicas o en colegios de profesionales. Y en los últimos tiempos, afortunadamente se han estado incorporando a este grupo los pacientes. De modo tal, que también queríamos que en esta edición todas estas miradas estuvieran representadas y creemos que lo hemos logrado.

De algunos de los autores solo conocíamos su trayectoria y su trabajo, con otros hemos compartido espacios de comunicación y aprendizaje, con muchos la tecnología nos permite estar conectados casi a diario, por lo que, además de colegas, son amigos. De todos hemos recibido no tan solo la

aceptación por participar, sino, y especialmente, una entusiasta respuesta por ser parte activa de esta obra. A todos les agradecemos profundamente.

Este año se celebra en el mundo los 50 años de la farmacovigilancia y los 40 años del Centro de Monitoreo de Drogas de Uppsala. Siento que globalmente hemos llegado a la madurez, esa edad donde se tiene mucha experiencia y también mucha fuerza. Sin embargo, en muchos países del mundo la farmacovigilancia es un asunto muy joven todavía con muchas necesidades aun no satisfechas, con muchas expectativas por cumplir. Que aquellos con experiencia puedan compartir con quienes recién empiezan ha sido siempre un objetivo de los organismos internacionales que se renueva en cada encuentro. Esta obra es también un encuentro para compartir solidariamente lo que se conoce.

Cabe destacar que la distribución de los ejemplares tanto en papel como en formato e-book será totalmente gratuita y que todos los que participamos hemos resignado nuestros honorarios para acompañar la gratuidad de esta obra.

El orden en el cual se ha organizado este manual sigue un esquema simple, capítulos divididos en secciones para abarcar grandes temas como lo son las actividades propias de las agencias regulatorias, el aporte de los organismos internacionales, herramientas básicas y nuevas, comunicación y educación, y algunos temas realmente especiales.

Por último, reconocer que solo se aprende con pasión cuando algo nos inspira, cuando algo nos motiva y cuando algo nos parece un ejemplo. Espero que este libro sirva para inspirar a los que aún no se apasionaron con la farmacovigilancia, que motive a los que cada día trabajamos para que el uso de los medicamentos sea seguro y para que, desde cualquier lugar que nos toque hacer, lo hagamos dando el ejemplo.

Rosa María Papale

# 1 / MARCO JURÍDICO DE LA FARMACOVIGILANCIA EN LA REPÚBLICA ARGENTINA

ANDRÉS BRANDOLINI

## Regulación y fiscalización en materia de seguridad de especialidades medicinales comercializadas en la Argentina

### 1. Introducción

#### 1.1. Marco jurídico y farmacovigilancia

En el contexto de las políticas sanitarias que lleva adelante un país, los procesos de regulación y fiscalización de los medicamentos se deben desarrollar dentro de un marco normativo de ordenamiento y de observación de los requerimientos legales y técnicos que conlleven a la existencia de productos seguros, eficaces y de calidad. El propósito último de dichos procesos es el de proteger a la población de los potenciales efectos dañinos de tales productos, debiendo cubrir tanto el registro como la producción, importación, almacenamiento, distribución, transporte, ensayos clínicos, comercialización, prescripción, dispensa, administración, vigilancia post-aprobación y promoción, entre otras actividades asociadas a la utilización más segura y racional posible de los productos farmacéuticos. Actualmente, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), autoridad regulatoria nacional en la Argentina, ha enmarcado su visión de modelo fiscalizador acorde con los lineamientos brindados por la Ciencia Reguladora<sup>1</sup>. En consonancia con todo ello, y en lo que a farma-

---

<sup>1</sup> “El concepto de Ciencia Reguladora es central para las agencias sanitarias y puede ser definido desde distintas perspectivas. Así, dentro del marco de la Coalición Internacional para la Investigación en Ciencia Reguladora, aquella se define como la ciencia que se ocupa del desarrollo de métodos, herramientas, estándares y criterios para evaluar la seguridad, eficacia, calidad y performance de los productos sanitarios. Por otro lado, una definición más aplicada refiere a la ciencia regulatoria como la vía o el medio para la toma de decisiones regulatorias basada en la mejor evidencia científica disponible. Ambas definiciones son válidas y se complementan, poniendo de relieve la importancia del uso del método científico para la generación de evidencia y su relevancia en la toma de decisiones” (Chiale, 2017, p. 5).

covigilancia<sup>2</sup> se refiere, adquieren primacía las cuestiones vinculadas con la seguridad y el conocimiento del balance entre los riesgos y el beneficio de la utilización de los medicamentos.

Veamos entonces con mayor detalle los aspectos más relevantes del marco normativo actual en materia de farmacovigilancia, realizando previamente una caracterización de los principales institutos administrativos (la policía y el poder de policía sanitario de los medicamentos) que sustentan, respectivamente, la regulación y la fiscalización en materia de seguridad de especialidades medicinales comercializadas en la Argentina.

## **1.2. Regulación y fiscalización de medicamentos: la policía<sup>3</sup> y el poder de policía en materia de especialidades medicinales**

La regulación de los medicamentos es un complejo conjunto de actividades que requieren tanto del establecimiento de un marco normativo adecuado como de la implementación de las acciones tendientes a fiscalizar su efectivo cumplimiento. En tal sentido, la farmacovigilancia es considerada una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales al permitir la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados, facilitar la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad y permitir la implementación de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control<sup>4</sup>. En este contexto, las Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia se constituyen como el instrumento fiscalizador por excelencia para que la autoridad sanitaria constate el cumplimiento de las obligaciones en materia de farmacovigilancia por parte de los Laboratorios Titulares de Autorización de Registro y

---

<sup>2</sup> Entendiendo esta actividad (tal como la define la Organización Mundial de la Salud) como la “*ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos y de otros problemas relacionados con los medicamentos*” (OMS, 2002, p. 7).

<sup>3</sup> El término “policía” proviene de la voz latina *politia*, y éste a su vez halla sus raíces en la concepción griega de la *politeia*, relacionada originalmente a la constitución de la *polis*. Posteriormente se generalizó su uso para abarcar toda la actividad estatal.

<sup>4</sup> **Resolución ex MS y AS N° 706/1993.**

Comercialización<sup>5</sup> de especialidades medicinales. Ambas actividades, regulación y fiscalización de medicamentos, se fundamentan en sendos institutos del Derecho Administrativo: la policía y el poder de policía que ejerce la Administración Pública. En un texto clásico, Bielsa afirma: *“Policía, en su acepción más amplia, como función, significa ejercicio de poder público sobre hombres y cosas, realizado con el fin de defensa interior o del orden interno. En el dominio más restringido del derecho administrativo, el concepto de policía designa el conjunto de servicios organizados por la Administración Pública con el fin de asegurar el orden público y garantizar la integridad física, y aun moral, de las personas mediante limitaciones impuestas a la actividad individual y colectiva de ellas. La policía administrativa es la acción directa que el Estado realiza para proteger, preventiva y represivamente, la integridad física de las personas y de las cosas”* (Bielsa, 1965, p. 2). Por otra parte, tal como se ha señalado: *“En términos jurídicos dogmáticos clásicos el poder de policía es el poder de ordenación y regulación estatal (...) Es decir, el poder estatal de limitar los derechos”* (Balbín, 2011, p. 201). Se introduce así una primera distinción respecto de la policía administrativa que algunos autores aclaran: *“Las limitaciones a los derechos individuales, en razón del interés público, se denominan policía y poder de policía. Dentro de la función administrativa, se inserta una modalidad de obrar, de contenido prohibitivo y limitativo, llamada policía. Dentro de la función legislativa, se incorpora una modalidad reglamentaria de derechos, llamada poder de policía”* (Dromi, 1987, p. 915). *“La finalidad que persigue la policía sanitaria es asegurar la salubridad pública”* (Dromi, 1987, p. 930). En efecto, resulta aceptable por todos los autores el hecho de que la salud pública (verdadero bien jurídico protegido) sea la causa final de esta subespecie jurídica de las facultades administrativas en materia sanitaria. La Corte Suprema de Justicia de la Nación se ha manifestado diciendo que, en ocasión de que dicha capacidad estatal se aplica a actividades vinculadas a los medi-

---

<sup>5</sup> Al momento de la redacción de la **Disposición ANMAT 5358/2012** hemos elegido tal denominación (Titular de Autorización de Registro y Comercialización, cuyo acrónimo es TARC) en virtud de la doble instancia aprobatoria que poseen las especialidades medicinales en nuestro país: por un lado, la registración en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), por el otro, la autorización de comercialización a través de las verificaciones técnicas del primer lote de elaboración, según **Disposiciones ANMAT 5743/2009 y 3962/2017**. Previamente, ya hemos propuesto un detalle sobre los diferentes tipos de registro que pueden hallarse en el REM (Brandolini, 2014, p. 275).



camentos, “*la fiscalización estricta de la experimentación y subsiguiente comercialización de productos medicinales tiende a evitar que esa actividad científica y comercial derive en eventuales perjuicios para la salud. El indelegable control que debe ejercer el Estado en este campo reconoce no sólo razones estrictamente científicas sino también el imperativo ético de no permitir la utilización del hombre como un simple medio para otros fines*”<sup>6</sup>. En otro *leading case* posterior<sup>7</sup>, el más Alto Tribunal de nuestro país estableció un límite para el alcance de la policía sanitaria y la responsabilidad del Estado en materia de medicamentos.

## **2. La regulación de las cuestiones de seguridad de las especialidades medicinales comercializadas en la Argentina**

### **2.1. Normativa regulatoria general**

Tanto en la jurisdicción federal como en el tránsito interprovincial, la **Ley 16463/1964**<sup>8</sup> establece los criterios científicos, sanitarios y administrativos para el registro y la comercialización de medicamentos. Entre esas condiciones se encuentran: habilitación previa de establecimientos y presencia de responsable técnico (art. 2), calidad, pureza y legitimidad (art. 3), identidad y condición de expendio (art. 5), ventajas científicas, terapéuticas, técnicas o económicas y validez quinquenal (art. 7), cancelación de autorizaciones (art. 8), régimen sancionatorio (arts. 19 a 23), prescripción (art. 24), entre otras. En cuanto al poder de policía, el art. 14 faculta al Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología (INFYB), antecesor del actual Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) a “*b) Estudiar y proponer las normas técnicas generales*”. Con el **Decreto 1490/1992** se crea el actual órgano competente fiscalizador en la materia, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La ANMAT es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de

---

<sup>6</sup> CSJN, 1987, “Cisilotto, María del Carmen, Baricalla de c/Estado Nacional (Ministerio de Salud y Acción Social)”, Fallos 310:112.

<sup>7</sup> CSJN, 2009, “Parisi de Frezzini, Francisca c/Laboratorios Huilén s/daños y perjuicios”, Fallos 332:2328.

<sup>8</sup> Comúnmente denominada Ley de Medicamentos o también Ley Oñativia. Dicha norma se encuentra reglamentada mediante el **Decreto 9763/1964**.

autarquía económica y financiera, con jurisdicción en todo el territorio de la Nación. Entre las atribuciones y obligaciones de tal organismo, establece en su artículo 8° la de: “*a) Elaborar y proponer a la Secretaría de Salud las normas técnicas que podrán aplicarse en función de la adecuación, sanidad y calidad relativas al aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, comercialización y depósito de los productos, substancias, elementos, materiales y tecnologías y procesos referidos en el artículo 3° del presente*”. Por su parte, el **Decreto 1271/2013**, aprobatorio de la estructura organizativa del primer nivel operativo de la ANMAT, en su anexo I, entre las acciones del INAME, faculta a éste a “*9.- Elaborar y proponer proyectos de normas técnicas y complementarias, modificatorias y/o aclaratorias a la ANMAT, las que podrán aplicarse en función de la adecuación, sanidad y calidad relativas a la producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación y depósito de los productos, sustancias y procesos referidos a los productos de su incumbencia*”.

En términos de uso seguro de medicamentos, también deben ser tenidas en cuenta las normas que rigen el ejercicio profesional, destacándose la **Ley 17132/1967** (Medicina), la **Ley 17565/1967** (Farmacia) y la **Ley 24004/1991** (Enfermería). También, en su doble carácter de bien social y bien de consumo, es de aplicación lo normado por la **Ley 24240/1992** (Defensa del Consumidor), en especial lo relacionado al deber de seguridad (arts. 5 y 6) y al deber de información (art 4). Respecto de este último, cabe destacar que gran parte de la información gestionada en las actividades de farmacovigilancia reviste carácter de dato sensible según lo establece la **Ley 25326/2000** (Protección de Datos Personales). En relación a la seguridad y los nombres de los medicamentos, resulta notoria la ausencia de regulación y fiscalización adecuada en el ámbito sanitario, así como también la falta de vinculación con lo regulado en otros ámbitos administrativos, tal como la **Ley 22362/1981** (Marcas), para evitar problemas de escritura o pronunciación similar, entre otros problemas relacionados con los medicamentos. Por parte de los pacientes, debe recordarse que cualquier actividad, pública o estatal, debe respetar los derechos establecidos en la **Ley 26529/2009** (Derechos de los Pacientes). Los funcionarios públicos que intervienen en todas estas actividades tampoco quedan excluidos de la regulación, siendo contemplada su actuación en la **Ley 25164/1999** (Empleo Público), la **Ley 25188/1999** (Ética Pública) y la **Ley 26944/2014** (Responsabilidad Pública), entre otras.

## 2.2. Normativa regulatoria específica

El poder de policía en farmacovigilancia tiene su recepción positiva inicial en la norma de creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG): la **Resolución ex MS y AS 706/1993**, la cual establece, en su considerando 2, que este sistema “*permite la implementación de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control*”. La **Disposición ANMAT 4548/2014**, por su parte, determina que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) es quien tiene a su cargo organizar y promover las actividades de farmacovigilancia, entre las cuales se encuentra la de “8. *Proponer y elevar a la Dirección Nacional normas complementarias, modificatorias y/o aclaratorias de las acciones propias que promuevan los departamentos y/o servicios*”.

El poder policíaco contemplado por todas estas normas se traduce en una extensa actividad reguladora, visible a través de numerosísimos actos administrativos<sup>9</sup>, entre los que cabe mencionar: modificación de prospectos (inclusión de nuevos efectos adversos, restricción de indicaciones, restricciones de uso y advertencias, introducción de contraindicaciones, armonización de prospectos), cambios en la condición de venta, exigencia de venta exclusiva en instituciones de salud, prohibición de preparados magistrales con ciertos ingredientes farmacéuticos activos (IFA), prohibición de muestras médicas de ciertos IFA, restricción a ciertos grupos de población, realización de pruebas clínicas o analíticas, restricción de ciertas presentaciones, restricción del ámbito de la prescripción, uso hospitalario exclusivo, prescripción por especialista, uso de material informativo, exigencia de consentimiento informado, exigencia de registro de pacientes, exigencia de troquelado o rotulado de envases primarios, implementación de Programas de Farmacovigilancia Intensiva (FVI), solicitud de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS), realización de Monitoreo de Eventos de Prescripción, emisión de normativa específica, difusión de la información a través de diferentes medios, emisión de informes técnicos, realización de inspecciones o verificaciones técnicas a los laboratorios titulares de autorización de registro y comercialización, implementación/actualización/seguimiento de Planes de Gestión de Riesgo (PGR), retiradas del mercado, entre otras acciones. Muchas de estas actividades se encuentran reguladas en la **Disposición ANMAT**

---

<sup>9</sup> La totalidad de las disposiciones emitidas por la ANMAT se encuentran públicamente disponibles en el sitio web institucional ([http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/index.asp](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/index.asp)).

**5358/2102** y sus aspectos técnicos se describen en detalle en otros capítulos de la presente obra.

Con anterioridad a la emisión de la **Disposición ANMAT 5358/2012** se pueden citar como antecedentes normativos de relevancia la **Disposición ANMAT 6677/2010** (Ensayos Clínicos), la **Disposición ANMAT 3870/1999** (sobre el intercambio de información de efectos adversos eventuales de los medicamentos y designación de profesional de enlace) y la **Disposición ANMAT 2438/2000** (bases para la ampliación de la participación de la Industria Farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia). También, las normas referidas a productos biológicos<sup>10</sup> habían incorporado requerimientos específicos de farmacovigilancia para este tipo de especialidades medicinales y, más recientemente, también pueden hallarse algunos de dichos requisitos en los nuevos regímenes de acceso a medicamentos<sup>11</sup>.

Por último, cabe mencionar los requisitos regulatorios establecidos para la modalidad de farmacovigilancia intensiva, según **Disposición ANMAT 2552/1995**, y las normas complementarias: **Disposición ANMAT 935/2000** (clozapina), **Disposición ANMAT 7720/2006** (talidomida) y **Disposición ANMAT 6083/2009** (isotretinoína), a lo que debe agregarse la **Disposición ANMAT 4622/2012**, sobre todo en lo referente a lo normado sobre Planes de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) en el caso de productos registrados bajo condiciones especiales.

### **3. La fiscalización del cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia en nuestro país**

Si bien el aseguramiento por parte de la autoridad pública de las obligaciones contenidas en el marco regulatorio anteriormente descrito debería corregir excepcionalmente inconductas por parte de los regulados, en un entorno como el de la Argentina, técnicamente demorado respecto de los países de alta vigilancia sanitaria, las actividades de fiscalización cobran es-

---

<sup>10</sup> **Disposiciones ANMAT 7075/2011, 7729/2011 y 3397/2012.**

<sup>11</sup> **Disposición ANMAT 10874/2017** (sustitutiva de lo normado por las **Disposiciones ANMAT 840/1995 y 10401/2016**) de importación de medicamentos bajo el Régimen de Acceso de Excepción, **Disposición ANMAT 828/2017** de Programas de Acceso Expandido y **Disposición ANMAT 12792/2016** de Régimen de Acceso Post-Estudio.

pecial relevancia, máxime cuando el cumplimiento espontáneo de las obligaciones jurídicamente establecidas no parecería formar parte de la idiosincrasia nacional, la cual, según algunos autores, implicaría un accionar anómico y de inobservancia legal socialmente ineficiente (Nino, 2005). Por otro lado, también debe tenerse presente que la mera existencia de una norma fiscalizadora válida no implica que la misma resulte eficaz, si no se implementan, a su vez, una actividad policíaca y un mecanismo sancionatorio efectivos<sup>12</sup>.

### 3.1. Normativa fiscalizadora general

La **Ley de Medicamentos 16463/1964**, en su artículo segundo, pone en cabeza del ex Ministerio de Salud y Acción Social (actual Ministerio de Salud de la Nación) el contralor de todas las actividades vinculadas con la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito de drogas, medicamentos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, lo que es ratificado por el **Decreto Reglamentario 9763/1964**<sup>13</sup>. La policía administrativa se pone en evidencia en el artículo 16 de la ley, que reza: “*Los inspectores o funcionarios autorizados por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública tendrán la facultad de penetrar en los locales, habilitados o no, donde se ejerzan actividades comprendidas en la presente ley*”. El ya mencionado **Decreto 1490/1992** también establece potestades policíacas en su art. 3<sup>14</sup> y en

---

<sup>12</sup> “En una regla de Derecho la consecuencia imputada a la condición es un acto coactivo que consiste en la privación, forzada si es necesario, de bienes tales como la vida, la libertad o cualquier otro valor, tenga o no contenido económico. Este acto coactivo se llama sanción (Kelsen, p. 56). “Para que una norma pertenezca a la esfera del Derecho es necesario que defina la conducta que constituye la condición de una sanción y determine esta sanción” (Kelsen, p. 60).

<sup>13</sup> **Decreto 9763/1964**: Artículo 1º: El ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la Ley N° 16.463 y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública.

<sup>14</sup> **Decreto 1490/1992**: Artículo 3º: Establécese que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tendrá competencia en todo lo referido a:

a) el control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana;

su art. 8<sup>15</sup>. El **Decreto 1271/2013**, por su parte, establece en su anexo I, entre las acciones del INAME, las de “1.- *Controlar y fiscalizar la sanidad y calidad de los productos químicos, drogas, formas farmacéuticas y medicamentos.* 2.- *Ejercer la vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos de su incumbencia, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancias o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población.* 3.- *Realizar el control por medio de inspecciones de las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función de la producción, elaboración, fraccionamiento, importación, exportación y depósito de los productos químicos, drogas, medicamentos y productos biológicos.*

- 
- d) *la vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos, elementos y materiales comprendidos en los incisos a), b) y c) del presente artículo, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancia o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población;*
- e) *el control de las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina, alimentación y cosmética humanas;*
- f) *la realización de acciones de prevención y protección de la salud de la población, que se encuadren en las materias sometidas a su competencia;*
- g) *toda otra acción que contribuya al logro de los objetivos establecidos en el artículo 1° del presente decreto.*

<sup>15</sup> **Decreto 1490/1992:** *Artículo 8°: Establécese que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, (ANMAT) tendrá las siguientes atribuciones y obligaciones: (...)*

- l) *Fiscalizar adecuada y razonablemente el cumplimiento de las normas de sanidad y calidad establecidas para los productos, sustancias, elementos, materiales, tecnologías y procesos referidos en el artículo 3° de la presente.*
- ll) *Proceder al registro y/o autorización y/o habilitación —conforme a las disposiciones aplicables— de las personas físicas o jurídicas que intervengan en las acciones de aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales referidos en el artículo 3° del presente, fiscalizando o supervisando la ejecución de dichas actividades. (...)*
- n) *Disponer, en base a sus competencias, la realización de todo tipo de controles, verificaciones e inspecciones que se considere adecuados, recabando cuando ello sea necesario, el auxilio de la fuerza pública y/o la cooperación de todo otro organismo público.*
- ñ) *Adoptar, ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con la calidad y sanidad de los productos, sustancias, elementos o materiales comprendidos en el artículo 3° del presente decreto, las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población, conforme a la normativa vigente.*
- o) *Establecer en todos los casos que correspondiere, los apercibimientos, sanciones y penalidades previstos por la normativa aplicable.*

5.- *Fiscalizar el cumplimiento de las normas de calidad establecidas para los productos, sustancias, tecnologías y procesos referidos a los productos de su incumbencia.*

12.- *Realizar controles, verificaciones e inspecciones, en función de las competencias atribuidas al organismo, recabando, cuando ello sea necesario el auxilio de la fuerza pública, así como la cooperación de otros organismos públicos*". Y la **Disposición ANMAT 4548/2014**, anexo II, establece entre las acciones de la DERM: "11.- *Supervisar los procedimientos tendientes a fiscalizar las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*". En cuanto a las consecuencias sancionatorias de dicha actividad fiscalizadora, cabe mencionar el **Decreto 341/1992** y, en el ámbito penal, el Capítulo IV (Delitos contra la salud pública) del Título VII (Delitos contra la seguridad pública), correspondiente a los **arts. 200 a 208 del Código Penal**. Todo ello, sin perjuicio de las sanciones resarcitorias que eventualmente se establezcan en el fuero civil<sup>16</sup>.

### 3.2. Normativa fiscalizadora específica

En lo que a policía de farmacovigilancia se refiere, la **Disposición ANMAT 5358/2012** de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia se constituye en la norma vigente de mayor relevancia. El acápite 4 de su capítulo 1 está íntegramente dedicado a los procedimientos de fiscalización a través de las Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. La norma distingue primeramente entre inspecciones de rutina, dirigidas y no anunciadas, enumera temas a revisar durante la Inspección y propone una clasificación de incumplimientos acorde con los estándares internacionales en la materia<sup>17</sup>. Con anterioridad a dicha normativa se habían emitido la **Circular ANMAT 08/2009** y, en el ámbito regional, el **Documento Técnico N° 5 de**

<sup>16</sup> Previamente, hemos realizado un elenco de las situaciones vinculadas con los medicamentos, generadoras de daños jurídicamente resarcibles en sede civil (Brandolini, 2017).

<sup>17</sup> En la redacción de la **Disposición ANMAT 5358/2012** hemos incluido un apartado referido a categorización general de incumplimientos (críticos, mayores, otros) y sanciones. Sin embargo, a efectos de cumplimentar acabadamente con el principio de legalidad y la garantía del debido proceso a los regulados, resulta necesaria la emisión de una norma complementaria que establezca una Guía de Inspectores y una Clasificación de Incumplimientos de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. La regulación de la redacción y presentación de un Archivo Maestro de Farmacovigilancia constituye otro elemento relevante para elevar los requisitos locales al nivel de los estándares internacionales en términos de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

**la Red PARF de OPS.** Respecto del carácter esencial de la presencia de las sanciones (ver nota 12) en un esquema fiscalizador, la **Disposición ANMAT 5358/2012** establece diversas medidas regulatorias: desde recomendaciones (informales, a modo de simple orientación o formales, a modo de advertencia) y realización de reinspecciones hasta restricciones por motivos de seguridad (suspensión de comercialización o cancelación de registro).

Toda esta actividad fiscalizadora debe realizarse enmarcada por un Sistema de Gestión de la Calidad institucional que, en el caso de la ANMAT, comprende: un Manual para la Gestión de la Calidad de la Institución, un Plan Estratégico Institucional, Procedimientos de Gestión Institucionales (que incluyen Control de Documentos, Revisión por la Dirección, Acciones Correctivas, Atención de Reclamos, Trabajos No Conformes, Control de Registros, Evaluaciones Internas y Consultas a Expertos Externos) y diversos manuales y guías (Manual de la Organización, Código de Conducta Ética, Guía sobre Conflictos de Interés, Manual para la Gestión de Inspecciones, Manual de Comunicación, Manual de Identidad, Guía para la Utilización del Sistema Informático de Inspecciones, Políticas de Comunicación). También incluye Políticas de Calidad (sobre Ética, Conflictos de Interés, Confidencialidad, Acceso a la Información, Uso Adecuado y Responsable de la Informática, Ciencia Reguladora, Capacitación Interna y Evaluación de Competencias, entre otras).

En cuanto al área específica de farmacovigilancia responsable de la realización de las fiscalizaciones se debe contar con Procedimientos Operativos Estandarizados que incluyan pero que no se limiten a actividades tendientes a operativizar formalmente la Planificación de Inspecciones en Base a Riesgo, la Realización de las Inspecciones de BPFVG propiamente dichas, Manejo de Reclamos y no Conformidades, Manejo de Documentación de Inspecciones, Toma de Decisiones para la Aplicación de Medidas Preventivas, Capacitación Inicial, Capacitación Continua, Consulta a Expertos Internos, Consulta a Expertos Externos, Revisión del Procedimiento de Inspección, Gestión de Viáticos. En el caso de la Autoridad Regulatoria Nacional en la Argentina, la descripción de estas actividades está públicamente disponible para los regulados a través de una *Guía para la Industria sobre Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* (Mariani et al, 2016).

Además, el personal que desarrolle actividades de inspección debe estar debidamente capacitado, tanto en instancias iniciales como en forma continua. Es recomendable que la formación inicial de los profesionales se realice en tres etapas: inducción general, inducción en campo para las Buenas Prácticas de FVG y calificación. La formación continua, por su parte, puede



incluir reuniones periódicas, dictado de charlas de interés, revisión de los procesos de inspección y calificaciones.

Finalmente, cabe mencionar la conveniencia de que todas estas actividades se encuentren alineadas con los requisitos establecidos por otras áreas de Inspectoría de la Autoridad Regulatoria Nacional (Buenas Prácticas de Fabricación y Control, Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de Bioequivalencia, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte, etc.) y en consonancia con los lineamientos brindados por otras agencias regulatorias del mundo y por los organismos internacionales rectores de la materia, tales como OMS, OPS, ICH y PIC/S.

## **Bibliografía**

- . Balbín C. *Manual de Derecho Administrativo*, Editorial La Ley, 1ª Edición, Buenos Aires, 2011.
- . Bielsa R. *Derecho Administrativo*, Tomo IV, Editorial La Ley, 6ª Edición, Buenos Aires, 1965.
- . Brandolini A. *Categorías jurídico-farmacéuticas de las especialidades medicinales en Argentina: su registro, autorización de comercialización yfalta fiscalización*, Capítulo 6, Estudios sobre el Derecho de la Salud, Marisa Aizenberg (Directora), Editorial Thomson Reuters, 2014. Disponible en [www.derecho.uba.ar/publicaciones/libros/pdf/estudios-acerca-del-derecho-de-la-salud/estudios-derecho-de-salud-marisa-aizenberg.pdf](http://www.derecho.uba.ar/publicaciones/libros/pdf/estudios-acerca-del-derecho-de-la-salud/estudios-derecho-de-salud-marisa-aizenberg.pdf) Acceso el 01/02/2018.
- . Brandolini A. *Daños por medicamentos. Apuntes para una clasificación del daño jurídicamente resarcible producido por fármacos*. Buenos Aires, 2017. Cita on-line: elDial DC2392. Editorial Albremática SA. Disponible en [www.eldial.com](http://www.eldial.com) Acceso el 01/02/2018.
- . Chiale C. *Revista Ciencia Reguladora*, año 1, número 1, septiembre de 2017, Editorial. 2017 Disponible en [www.anmat.gov.ar/comunicados/ciencia\\_reguladora-19-10-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/ciencia_reguladora-19-10-17.pdf) Acceso el 01/02/2018.
- . Dromi R. *Derecho Administrativo*. Editorial Ciudad Argentina de Ciencia y Cultura, Buenos Aires, 1987, 11ª Edición, 2006.
- . Kelsen H. *Teoría Pura del Derecho*, Eudeba, Buenos Aires, 1960, 4ª Edición, 2008.
- . Mariani P, Papale MR y Brandolini A. *Guía para la Industria sobre Inspecciones de Buenas Prácticas de farmacovigilancia*. 2016. Disponible en [www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/inspecciones-buenas-practicas-FVG-guia-industria.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/inspecciones-buenas-practicas-FVG-guia-industria.pdf) Acceso el 01/02/2018.
- . Nino CS. *Un país al margen de la ley*. Ariel. Buenos Aires, 2005.
- . OMS. *Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance*. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2002. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf> Acceso el 01/02/2018.

## 2 / SISTEMA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN BRASIL

LÍVIA SANTOS RAMALHO EVANGELISTA  
FERNANDA SIMIONI GASPAROTTO

### **La historia de la farmacovigilancia en Brasil**

Sólo después del desastre de la talidomida, en 1961, se hicieron los primeros esfuerzos internacionales sistemáticos para abordar cuestiones de seguridad de medicamentos (OPS / OMS, 2005). Esta tragedia es considerada como el episodio central de la farmacovigilancia, cuando se observó un aumento del 20% de malformaciones fetales y la aparición de una malformación rara hasta el momento, la focomelia, asociada al uso de la talidomida en mujeres embarazadas (Mahmud, 2006). Esto hizo que la talidomida fuera rápidamente retirada del mercado en un gran número de países. Después de este episodio, muchos países crearon agencias para tratar la seguridad en el uso de los fármacos y prácticamente todos los países europeos desarrollaron reglamentos específicos (*Rozenfeld, Rangel, 1988; Rigo, Nishiyama, 2008*).

En Brasil, en las décadas de 1960 y 1970, el Servicio Nacional de Fiscalización de la Medicina y Farmacia y la Comisión de Biofarmacia del Ministerio de Salud proscribieron o restringieron varios productos. En esa época, surgió la legislación sanitaria de medicamentos que rige hasta hoy, destacándose la Ley Federal N° 6360, de 23 de septiembre de 1976, que dice que en el caso de que se produzca un accidente o una reacción nociva, debe haber transmisión a la autoridad sanitaria competente (*Rozenfeld, 1998*).

Además de esta, también se publicó la Orden MS N° 577, de 20 de diciembre de 1978, Brasil, en calidad de Estado miembro de la OMS, debe comunicar al órgano sanitario la adopción de cualquier medida restrictiva o prohibitiva al empleo de medicamentos que presentan efectos perjudiciales graves, adoptada como consecuencia de una evaluación nacional. (Brasil, 1978). En 1989 se creó, en San Pablo, la primera oficina de trabajo en farmacoepidemiología. Un año después se creó la Sociedad Brasileña de Vigilancia de Medicamentos (Sobravime), incentivando estudios sobre la vigilancia de medicamentos e insumos farmacéuticos (*Editora Artmed, 2013*).

En el Centro de Información sobre Medicamentos de la Universidad Federal de Ceará se ha iniciado el Programa de Monitoreo de Reacciones Adversas en Menores de 12 Años. En Fortaleza, surgió el Grupo de Prevención del Uso Indebido de Medicamentos (GPUIM) en la Universidad Federal de Ceará, y que posteriormente albergará el Centro de Farmacovigilancia de Ceará (CEFACE) (*Castro, 2001*).

La creación del sistema nacional de farmacovigilancia se ha planteado desde la Constitución de 1988 y la Ley N° 8.080, de 19 de septiembre de 1990 (Ley Orgánica de Salud). Después de la I Reunión para la elaboración de estrategias para la implementación de sistemas de farmacovigilancia en América Latina, celebrada en Buenos Aires, en abril de 1995, se nombró una comisión que elaboró una propuesta para la implantación de un plan piloto de farmacovigilancia, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)-OMS (*Castro, 2001*). En 1995, la Secretaría Nacional de Vigilancia Sanitaria creó, por medio de la Ordenanza 40, 9 de mayo de 1995, una comisión para proponer la implantación de un sistema nacional de farmacovigilancia (Rozenfeld, 1998), lo que, lamentablemente, no se concretó. En 1997, la OPS promovió en Argentina una reunión denominada Guía para el establecimiento y funcionamiento de centros de farmacovigilancia en América Latina (*Coelho, 1998*).

En el mismo año, la Secretaría Nacional de Vigilancia Sanitaria organizó un encuentro para la construcción del Sistema Nacional de Farmacovigilancia; sin embargo, este no llegó a ser implantado (*Castro, 2001*).

Un año más tarde, se estableció, en el estado de San Pablo, el Programa Estadual de Reducción de Iatrogenias, bajo la coordinación del Centro de Vigilancia Sanitaria (CVS-SP) (Brasil, 1998). A partir de 2000, los TARC fueron obligados a enviar a la Vigilancia Sanitaria Estadual las notificaciones de eventos adversos a medicamentos enviados por profesionales de salud (*Brasil, 2000*).

A finales de la década de 1990, como consecuencia de varios escándalos ocurridos con medicamentos, se establece la Política Nacional de Medicamentos (Brasil, 1998) y la creación de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que debe establecer, coordinar y monitorear los sistemas de vigilancia toxicológica y farmacológica, además de regular, controlar y fiscalizar medicamentos de uso humano que representan un riesgo para la salud pública, permitiendo la implantación de un programa nacional de farmacovigilancia (*Brasil, 1999*).

Hoy en día, este programa está coordinado por el Centro Nacional de Monitoreo de Medicamentos (CNMM), con sede en el área de farmacovigilancia de Anvisa. En 2001, el CNMM fue aceptado en el Programa Internacional de la OMS como su 62° miembro efectivo (*Anvisa, 2001*). Entre las atribuciones del CNMM se incluyen descentralización de recolección y análisis de las notificaciones recibidas; el desarrollo de bases de datos y análisis periódicos para evaluar el uso racional y seguro de medicamentos y la generación de señales, la divulgación de la información para las profesionales de salud a partir de alertas, los boletines e informes y la adopción de medidas regulatorias para proteger y promover la salud de la población (*Brasil, 2001*).

Con la creación del Núcleo de Gestión del Vigipós (Sistema Nacional de Notificación e Investigación en Vigilancia Sanitaria) en Anvisa, en 2005, las actividades de vigilancia post-comercialización /post-uso de los productos bajo vigilancia sanitaria, incluyendo los medicamentos, fueron fortalecidas. Este fortalecimiento llevó al establecimiento de estrategias a nivel nacional, como la formalización de ese sistema (*Brasil, 2008*) (*Brasil, 2009*) y la implantación del Notivisa - Sistema Nacional de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria, (Anvisa, 2006) que, además de disponibilizar el formulario de notificación en la plataforma web, se constituye en un sistema de información sobre eventos adversos y quejas técnicas relacionadas con esos productos. Además de la estrategia para el estímulo a la notificación, el Notivisa se considera también una herramienta para la descentralización de las acciones de monitoreo post-comercialización/post-uso, incluyendo la farmacovigilancia.

En 2007, adoptando como base las directrices y el flujo del Vigipós para el Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria (SNVS), fueron elaborados dos documentos con el objetivo de armonizar y guiar las actividades y las acciones de farmacovigilancia a ser realizadas por los entes del SNVS (Anvisa, 2008) (Anvisa, 2008). Participaron de la discusión representantes de las agencias sanitarias estatales y municipales, de los laboratorios de Salud Pública, de la academia y de los profesionales de salud, además de las áreas técnicas de la Anvisa (*Bittencourt et al., 2008*).

Algunas vigilancias sanitarias locales ya poseen centros de farmacovigilancia o núcleos de vigilancia post-comercialización, como San Pablo, Santa Catarina, Río de Janeiro, Paraná y Bahía (*Anvisa, 2010*).

En 2009, Anvisa publicó la primera norma específica de farmacovigilancia dirigida a los titulares de registro de medicamentos, la Resolución de la

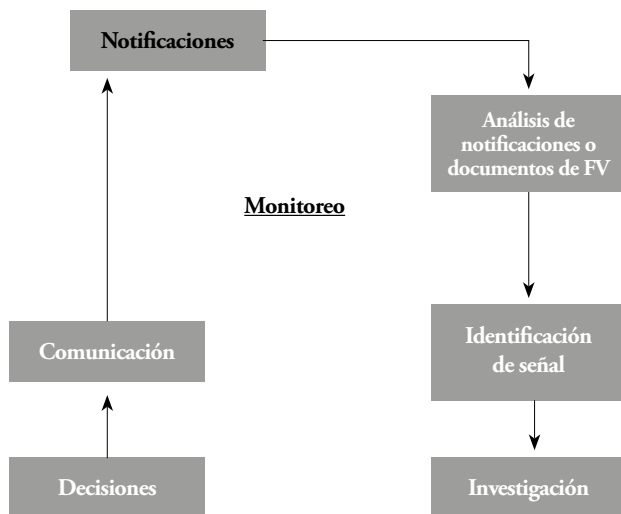
Dirección Colegiada (RDC) N° 4, de 10 de febrero de 2009 (*Brasil, 2009*). En el mismo año, se publicaron las guías relacionadas con esa resolución por la Instrucción Normativa (IN) N° 14, de 27 de octubre de 2009 (*Brasil, 2009*). Ambas legislaciones se presentan en la farmacovigilancia en la industria farmacéutica, en este capítulo.

Como consecuencia del fortalecimiento de las bases legales de la farmacovigilancia en Brasil, Anvisa ha incluido cada vez más acciones de vigilancia post-comercialización como forma de monitoreo de los problemas relacionados a medicamentos. Son ejemplos de estas acciones las publicaciones de normas que establecen la notificación por otros profesionales de la salud de eventos adversos asociados al oseltamivir (*Brasil, 2009*), a la talidomida (*Brasil, 2011*) y la sibutramina (*Brasil, 2011*). En el último caso, hay también obligación de los titulares de registro de mejorar sus acciones de gestión de riesgos relacionadas con el medicamento.

### **Proceso de trabajo en el CNNM en Anvisa**

Un análisis del beneficio de un medicamento es un proceso que inicia al momento del registro en una agencia reguladora y debe ser continuo con la entrada de productos al mercado mediante la implementación de un sistema de farmacovigilancia. Las etapas del proyecto se realizan al mismo tiempo como parte del proceso de trabajo de Anvisa, como parte del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria (SNVS): una notificación, una evaluación individual de las notificaciones sobre la causalidad, identificación de las señales, investigación, decisión y comunicación del riesgo. Estos pasos caracterizan un ciclo, ya que un proceso de comunicación estimula la realización de nuevas notificaciones. Es importante enfatizar que estas etapas no son necesariamente secuenciales. Las etapas pueden ocurrir simultáneamente (**Figura 1**) (*Anvisa, 2013*).

**Figura 1: El ciclo de gestión de riesgos**



*Pharmacovigilance. Mann, R. and Andrews E, 2002 (adaptado)*

La Gerencia de Farmacovigilancia, Centro Nacional de Monitoreo de Medicamentos Brasileño, es responsable de una serie de actividades de rutina, que serán detalladas a continuación:

### ***1. Análisis de las notificaciones de eventos adversos y su evaluación de causalidad basada en las recomendaciones de la OMS***

Las notificaciones son instrumentos de trabajo de farmacovigilancia y subvencionan la evaluación del riesgo de los medicamentos. Diariamente, el Notivisa (sistema electrónico de notificación de eventos adversos a medicamentos) es abierto para la clasificación y distribución de las notificaciones para su adecuada evaluación. La distribución se realiza de acuerdo con la gravedad clasificada por el notificante, en muertes, graves y no graves. Las muertes y los E. A. graves son evaluados por completo, de acuerdo con algunos criterios\*. Las reacciones no graves normalmente se caracterizan como de menor riesgo, y siguen por un análisis simplificado, lo que no impide que sean posteriormente fruto de medidas sanitarias, como en casos que se evidencian alteraciones en la frecuencia o magnitud del evento.

- Algunos de los criterios evaluados durante el análisis de notificación de eventos graves y muertes: calidad de la notificación; verificación; codificación de los medicamentos, reacciones adversas e indicaciones terapéuticas; relevancia del evento para la salud pública; la gravedad; previsibilidad (evento adverso esperado o inesperado); la causalidad de acuerdo con criterios de la OMS; validación; (follow-up); detección de señal o indicador de seguimiento periódico (gestión del riesgo) (*Anvisa, 2008*).

## **2. Vacunas**

La farmacovigilancia de vacunas y otros inmunobiológicos se entiende como el proceso de detección, evaluación, comprensión, prevención y comunicación de eventos adversos post-inmunización o cualquier otro problema relacionado con la vacuna o la vacunación. Anvisa y Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de la Salud se comprometen a compartir y evaluar informaciones y datos referentes a los eventos adversos post-vacunación, de forma sistemática.

## **3. Informes Periódicos de Farmacovigilancia PSUR –(nombre internacional) elaborados por las TARC.**

Los Informes Periódicos de Farmacovigilancia son instrumentos que ayudan en la evaluación de beneficio-riesgo del medicamento y pueden colaborar en el surgimiento de una señal o en su fortalecimiento cuando son previamente identificados.

## **4. Análisis de Planes de Farmacovigilancia y Planes de Minimización de Riesgo (PF / PMR) para medicamentos nuevos o innovadores/Monitoreo de riesgos identificados y de la eficacia de las medidas de minimización de los riesgos identificados.**

Con el fin de evaluar los riesgos del medicamento antes de su entrada en el mercado, se analiza si los riesgos son aceptables ante los beneficios y qué medidas para minimizar estos riesgos serían necesarias para el uso racional y seguro del medicamento.

## **5. Búsqueda de información en agencias internacionales**

Diariamente, los portales web de Agencias como “Food and Drug Administration” - FDA, Health Canada, “European Medicines Agency” - EMA

y “Medicines and Healthcare Regulatory products Agency” – MHRA son evaluados con el fin de buscar signos de alteración del perfil de seguridad de medicamentos.

La Agencia japonesa “Pharmaceuticals and Medical Products Agency” – PMDA es evaluada mensualmente.

Los hallazgos internacionales pueden desplegar en medidas sanitarias como alteraciones de la ficha técnica del producto, alertas, informes y publicaciones de carta dirigida a los profesionales de salud.

## ***6. Consultas restringidas***

Proceso sistematizado de análisis de los hechos e informaciones disponibles para evaluar un evento. Por medio de la recolección de evidencias, se busca determinar las verdaderas causas y circunstancias de aquel evento, que tiene como principales socios a los hospitales de la Red Centinela. (Experiencia de Brasil que ha sido de referencia para otros países.)

## ***7. Programas de FV estimulada o activa***

P. ej. medicamentos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis y los medicamentos recién incorporados en el Sistema Único de Salud (SUS) para el tratamiento de las hepatitis.

## ***8. Inspección en sistemas de farmacovigilancia de las TARC***

La inspección en farmacovigilancia se caracteriza como otro instrumento de verificación de conformidad del sistema de farmacovigilancia de los poseedores de registro. Desde el año 2010, se realizaron diez inspecciones en los estados de San Pablo, Río de Janeiro, Goiás y Santa Catarina. Las inspecciones mostraron un fuerte instrumento educativo que refuerza la importancia y la necesidad de implementación de un sistema de farmacovigilancia de calidad.

## ***9. Capacitaciones para profesionales de la salud***

Para fortalecer la cultura de notificación, se proporciona información sobre la importancia, conceptos y metodología de la farmacovigilancia de forma periódica.

## ***10. Actividades de cooperación internacional***

La farmacovigilancia es constantemente demandada para participar en las



cooperaciones internacionales impartiendo entrenamientos y participando en foros para el intercambio de experiencias.

Algunos ejemplos de medidas sanitarias posibles derivadas de las actividades de farmacovigilancia son: publicación de alertas y orientaciones para el uso racional; limitación de indicaciones o subgrupos de población; ajuste de las dosis recomendadas; inclusión de contraindicaciones y nuevas reacciones adversas en los textos de la ficha técnica; modificación del estado del medicamento; retirada de lotes del mercado; cancelación de registro, y suspensión del principio activo.

### **Medidas regulatorias recientes derivadas de la farmacovigilancia brasileña** ***Cancelación de las presentaciones sistémicas de clorhidrato de benzidamina***

En el año 2013, se reportó un paciente con abuso de uso sistémico del medicamento clorhidrato de benzidamina, que originó una investigación. Se han buscado notificaciones en las bases de datos NOTIVISA, Periweb (sistema de notificación de eventos adversos de San Pablo) y Vigilyze (base de datos de la OMS). Se han encontrado artículos científicos que corroboran la sospecha de abuso del medicamento en cuestión. Adicionalmente, hubo una evaluación de las alternativas terapéuticas. Se concluyó que hubo alteración de la relación beneficio/riesgo de las presentaciones de uso sistémico, teniendo en cuenta el gran número de casos de abuso del medicamento por jóvenes y adultos con consecuencias graves para la salud de esos ciudadanos. Con base en el levantamiento realizado, el registro de las presentaciones de uso sistémico de dicho medicamento fue cancelado (*Amvisa, 2013*).

### ***Cambio de excipiente del medicamento somatropina***

La Gerencia de Farmacovigilancia - GFARM recibió relatos de dolor intenso en el lugar de la aplicación con el uso del medicamento somatropina en población pediátrica. Debido a un aumento de la frecuencia de esta reacción, que se describe para el medicamento, se inició una investigación. Se concluyó que el aumento de la frecuencia coincidió con la modificación del excipiente de la fórmula del medicamento en cuestión. Se requirió que la empresa retomara la fórmula anterior

## **Contaminação em el gluconato de calcio**

Se notificaron casos de infección por uso del medicamento gluconato de calcio, el notificante los había clasificado como eventos no graves. La GFARM reclasificó como graves e inició la investigación. En conjunto con el área de control de la Anvisa, se recopilaron lotes del medicamento que se encontraban contaminados.

## **Bibliografía**

- . Anvisa - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. *Carta de admissão no programa internacional de monitorização da OMS [Internet]*. Brasília: MS; 2001.
- . Anvisa - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. *NOTIVISA: sistema nacional de notificações para vigilância sanitária [Internet]*. Brasília: Anvisa; 2006 Disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>
- . Anvisa - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. *Diretrizes para o gerenciamento do risco em farmacovigilância [Internet]*. Brasília: Anvisa; 2008. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2893724/Diretrizes+para+o+Gerenciamento+do+Risco+em+Farmacovigil%C3%A2ncia/c24b0770-edb4-4367-944d-6f4994c56bd1>
- . Anvisa - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. *Fluxo de trabalho para o sistema nacional de farmacovigilância: NOTIVISA [Internet]*. Brasília: Anvisa; 2008. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2893724/Observa%C3%A7%C3%B5es+do+Fluxo+de+Trabalho+para+o+Sistema+Nacional+de+Farmacovigil%C3%A2ncia/6872b98d-2aea-46ef-9bdc-be10a0bef571>
- . Anvisa - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. *Centros de farmacovigilância [Internet]*. Brasília: Anvisa; 2010. Disponible en: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/pi>
- . Anvisa - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária. Boletim de Farmacovigilância N° 4 jan-jun 2013. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+04/600a9a9b-c8a0-4240-ba1b-f003c5e86a94>
- . Bittencourt MO, Dias MF, Figueiredo PM, Cruz FCS. *Development of guideline and macro flow for brazilian system of pharmacovigilance: basis for decentralization*. Drug Safety. 2008;31(10):885-960
- . Brasil. Portaria N° 577, de 20 de dezembro de 1978. *Recomenda à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que, para cumprimento ao disposto no inciso XIV do artigo 23 do regimento aprovado pe la Portaria Ministerial n° 204, BSB, de 4 de maio de 1978, adote as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde [Internet]*. Diário Oficial da União. 27 dez 1978.

- . Brasil. São Paulo. *Resolução nº 72, de 13 de abril de 1998*. Institui o programa estadual de redução das latrogenias [Internet]. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 14 dez 1998.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. *Aprova a política nacional de medicamentos*. Diário Oficial da União. 10 nov 1998; Seção 1:18.
- . Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. *Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências*. Diário Oficial da União. 27 jan 1999; Seção 1:1-6.
- . Brasil. São Paulo. Portaria Nº 10, de 22 de novembro de 2000. *Dispõe sobre o fluxo da ficha de notificação de Eventos Adversos e dá outras providências*. São Paulo: Câmara de Vigilância Sanitária; 2000.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 696, de 7 de maio de 2001. *Institui o centro nacional de monitorização de medicamentos (CNMMM) sediado na unidade de farmacovigilância da Amisa*. Diário Oficial da União. 8 maio 2001; Seção 1:14.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Conjunta Nº 92, de 9 de outubro de 2008. *Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde e define suas competências*. Diário Oficial da União. 10 out 2008; Seção 1:112.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 3.252, de 22 de dezembro de 2009. *Aprova as diretrizes para execução e financiamento das ações de Vigilância em Saúde pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios e dá outras providências*. Diário Oficial da União. 23 dez 2009; Seção 1:65- 9.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. *Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano*. Diário Oficial da União. 11 fev 2009; Seção 1:42-3.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Instrução Normativa Nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os guias de farmacovigilância para a execução da RDC Nº 4, de 10.02.2009*. Diário Oficial da União. 28 out 2009; Seção 1:45.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 45, de 26 de agosto de 2009. *Dispõe sobre medida de interesse sanitário a compulsoriedade do monitoramento e da notificação de todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionado ao uso de medicamentos contendo oseltamivir pelos detentores de registros de tais produtos, serviços de saúde e profissionais da saúde*. Diário Oficial da União. 27 ago 2009; Seção 1:37.

- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC N° 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha*. Diário Oficial da União. 24 mar 2011; Seção 1:79-83.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução RDC N° 52, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências*. Diário Oficial da União. 10 out 2011; Seção 1:55.
- . Castro LLC. *Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina*. In: Fundamentos de Farmacoepidemiologia. Campo Grande: GRUPURAM; 2001. p. 5-18.
- . Coelho HL. *Farmacovigilância: um instrumento necessário*. Cad de Saúde Pública 1998;14(4):871-5.
- . *Regulação dos Medicamentos no Brasil*, 1ª Ed. Editora Artmed, 2013.
- . Mahmud, S.D.P. *Farmacovigilância na Prática Clínica: Impacto sobre Reações Adversas e Custos Hospitalares*. Porto Alegre, 2006. 89f. Dissertação (Pós-graduação em Epidemiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal.
- . Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) / Organização Mundial da Saúde (OMS). *A importância da Farmacovigilância*. Brasília, 2005.
- . *Pharmacovigilance*. Mann, R. and Andrews E., 2002 (adaptado).
- . Rigo, K.; Nishiyama, P. *A evolução da farmacovigilância no Brasil*. Acta Scientiarum. Health Science, Brasil, 27 mar. 2008.
- . Rozenfeld, S; Rangel, I. T. M. *A Farmacovigilância*. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 1988.
- . Rozenfeld, S. *Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas*. Cad. Saúde Pública. 1998;14(2):237-63.



### 3 / PROCESO REGULATORIO DE MEDICAMENTOS EN CANADÁ

GLORIA PATRICIA GIRALDO

Health Canada (Ministerio de Salud de Canadá) es el organismo federal responsable de ayudar a los canadienses a mantener y mejorar su salud, respetando las elecciones y circunstancias individuales. Las provincias y los territorios son responsables de brindar atención médica a la mayoría de los canadienses. Como regulador, Health Canada (HC) trabaja en estrecha colaboración con los gobiernos provinciales y territoriales, así como con otros departamentos y organismos federales, organizaciones no gubernamentales, instituciones académicas y otros reguladores internacionales.

Health Canada a través de la Ley y Regulaciones sobre Alimentos y Medicamentos regula la seguridad, eficacia y calidad de todos los medicamentos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos de salud naturales para uso humano en Canadá antes y después de que los productos ingresan al mercado canadiense.

Actualmente, lo que se considera como medicamento en Canadá incluye productos farmacéuticos prescritos y no prescritos; productos biológicamente derivados como vacunas, productos derivados de la sangre y productos elaborados mediante biotecnología; tejidos, células y órganos; desinfectantes, y radiofármacos. De acuerdo con la Ley de Alimentos y Medicamentos, “un medicamento incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias fabricadas, vendidas o representadas para su uso en:

- el diagnóstico, tratamiento, mitigación o prevención de una enfermedad, trastorno, estado físico anormal o sus síntomas, en seres humanos o animales;
- restauración, corrección o modificación de las funciones orgánicas en seres humanos o animales; o
- desinfección en locales en los que se fabrican, preparan o conservan alimentos”.

Los productos naturales para la salud, como los suplementos de vitaminas y minerales y los productos a base de hierbas para los que se realizan declaraciones terapéuticas, también se consideran medicamentos a nivel de la Ley

de Alimentos y Medicamentos; sin embargo, estos productos están regulados como productos naturales para la salud de acuerdo con la Regulación de Productos Naturales para la Salud y no como medicamentos según la Ley de Alimentos y Medicamentos. El término Dispositivos médicos, tal como se define en la Ley de Alimentos y Medicamentos, cubre una amplia gama de instrumentos médicos o de salud utilizados en el tratamiento, mitigación, diagnóstico o prevención de una enfermedad o condición física anormal, que pueden incluir camas de hospital, equipos de odontología, artículos del hogar, tecnologías complejas, implantes quirúrgicos y prótesis, y uso de equipos y pruebas para el diagnóstico.

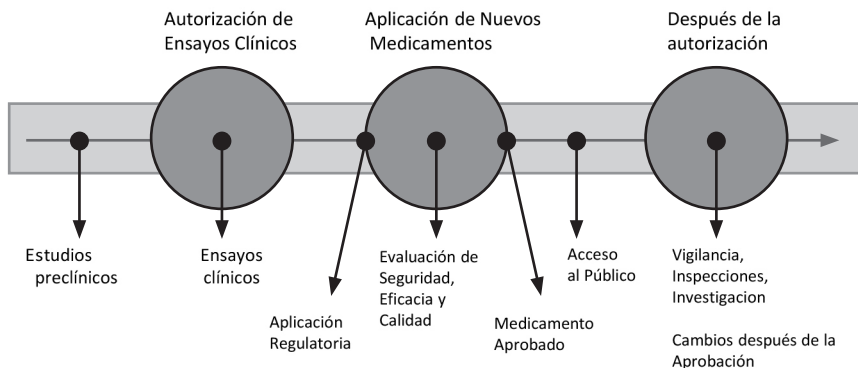
El sistema regulador ha tenido varios cambios para adaptarse a los cambios en la prestación de servicios de salud, proporcionar acceso oportuno a medicamentos seguros y eficaces y, en general, para modernizar el marco normativo canadiense. El objetivo de este capítulo es revisar las bases regulatorias de esos cambios y cómo el proceso regulatorio ha evolucionado en los últimos años para aprobar medicamentos y garantizar su seguridad después de la aprobación.

## **Enfoques regulatorios**

### ***Enfoque Puntual***

El sistema regulador inicial para la autorización de la comercialización de medicamentos fue el “Enfoque Puntual” donde los términos y condiciones de la autorización de comercialización (licencia) se basaban en el conocimiento y evaluación del riesgo beneficio del producto antes de la comercialización, como la información de seguridad y efectividad obtenida de ensayos clínicos. En este modelo regulatorio, las herramientas fueron insuficientes para responder fácilmente al conocimiento cada vez mayor del uso de los productos en el mundo real, por ejemplo, el cambio de los términos y condiciones de la autorización de mercado. Ver la **Figura 1**.

**Figura 1: Modelo Regulatorio Puntual**



**● Autoridad Reguladora de Salud Canadá**

*Autoridad Regulatoria Health Canada*

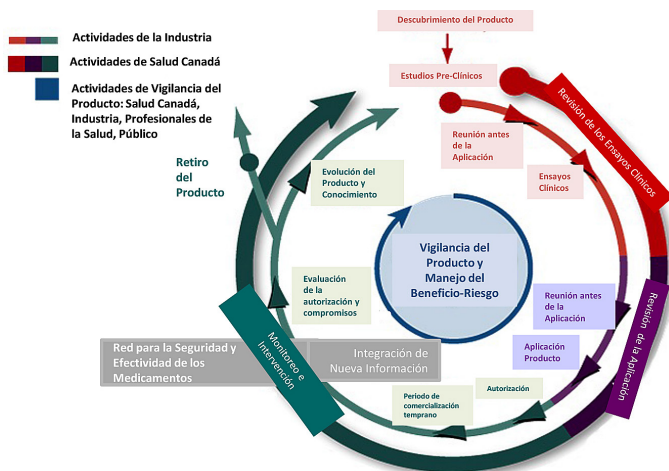
*Nota: Diagrama diseñado por Health Canada*

Una vez comercializados, los requisitos para los Titulares del Registro Sanitario (TARC) incluían algunas condiciones que aún son aplicables, entre las cuales están: presentar informes de reacciones adversas en situaciones específicas, proporcionar informes resumidos anuales e información adicional sobre las reacciones adversas a petición del regulador (Health Canada); y otras herramientas de vigilancia como la presentación de planes de gestión de riesgos (PGR), informes periódicos de actualización de seguridad (PSUR), informes periódicos de evaluación del beneficio-riesgo (IPEBR), informes de actualización de seguridad en el desarrollo (ISD) y revisión del uso de medicamentos con nombres similares en la pronunciación. Sin embargo, el conocimiento sobre el riesgo de beneficios en el entorno de la poscomercialización fue limitado. El uso de un producto de salud con el tiempo, en condiciones reales, puede cambiar con un mayor conocimiento y comprensión de su riesgo-beneficio. Salud Canadá propuso mejorar la integración de este conocimiento al pasar del enfoque puntual tradicional (**Figura 1**) a un enfoque de ciclo de vida del producto (**Figura 2**).

En 2006, Health Canada definió las bases para el cambio bajo el proyecto de “Licencia Progresiva” para desarrollar un sistema de regulación de medicamentos que incorporó el modelo de ciclo de vida. Ver la **Figura 2**.



**Figura 2:**  
**Modelo de Ciclo de Vida de los Medicamentos**



*Nota: Diagrama diseñado por Salud Canadá, incluyendo información de la Red para la Seguridad y Efectividad de los Medicamentos.*

Este enfoque de ciclo de vida significa que los productos se evalúan apropiadamente para asegurar la calidad, los beneficios, los daños y minimizar las incertidumbres antes y después de que los productos sean comercializados. El objetivo es reconocer los puntos críticos, conectar las fases entre esos puntos y recolectar información para el análisis para mejorar los resultados del uso y prescripción de los productos de salud con el tiempo.

El ciclo de vida de un medicamento comienza con su desarrollo por el fabricante. El fabricante realiza experimentos no clínicos para caracterizar la estructura y las actividades del medicamento. Los ensayos preclínicos proceden a las células y a los animales para aprender cómo interactúa la droga con los sistemas biológicos. Posteriormente, el patrocinador debe probar el nuevo medicamento en animales para evaluar su toxicidad. Health Canada tiene oportunidades en este punto para aprender acerca de los planes del fabricante de aplicar para la aprobación de ensayos clínicos en humanos (reuniones previas a la aplicación).

Se utilizan varias especies para reunir información básica sobre la seguridad y eficacia del compuesto que se está investigando. Si estas pruebas preclínicas

indican que la sustancia produce el efecto deseado y no es tóxica, el patrocinador puede presentar una solicitud para la autorización de realizar un ensayo clínico en Canadá. El propósito de un ensayo clínico es reunir información sobre la dosificación, eficacia y seguridad del fármaco en los seres humanos. En este punto hay también oportunidad de reuniones entre Health Canada y el patrocinador antes y durante la aplicación de ensayos clínicos.

La aplicación para la autorización de ensayos clínicos incluye los resultados de las pruebas preclínicas, los métodos de producción, la forma de dosificación y la información sobre los investigadores que van a realizar el estudio. Si HC autoriza a los patrocinadores a proceder con un ensayo clínico, el ensayo se lleva a cabo con sujetos humanos informados, que hayan firmado el documento de consentimiento informado; los ensayos se deben realizar en un ambiente controlado donde la administración de fármacos y los procedimientos de evaluación de resultados sean estrechamente monitoreados. El conocimiento adquirido en este punto proporciona información para una posible aplicación para la aprobación de un nuevo medicamento.

Si los resultados de los ensayos clínicos demuestran que el valor terapéutico potencial del fármaco supera los riesgos asociados con su uso (por ejemplo, efectos secundarios adversos, toxicidad), el patrocinador puede optar por presentar una aplicación a SC para la aprobación de un nuevo medicamento (el patrocinador también aquí tiene oportunidades de reunirse con personal de SC antes y durante la aplicación). La aplicación para la aprobación de un nuevo medicamento debe contener información y datos sobre la seguridad del fármaco e incluir los resultados de los estudios preclínicos y clínicos, los detalles relativos a la fabricación de medicamentos, el envasado y la información sobre el producto, así como información sobre reclamos terapéuticos y efectos secundarios.

Health Canada realiza una revisión exhaustiva de la información presentada por el patrocinador, ocasionalmente en consulta con consultores externos y comités asesores para tomar una decisión sobre la seguridad, eficacia y calidad del fármaco. Después de la revisión, si HC concluye que los beneficios de la droga superan sus riesgos y que los riesgos pueden ser mitigados, aprueba oficialmente el fármaco para la venta en Canadá mediante la emisión de un aviso de cumplimiento y un número de identificación de medicamentos que autoriza al fabricante para comercializar el medicamento. Todos los medicamentos a los cuales se les ha concedido autorización de

comercialización en Canadá son revisados para asegurar que cumplen con los requisitos de la Ley sobre Alimentos y Medicamentos.

El plazo de revisión de un fármaco estándar es de 300 días; sin embargo hay una vía de revisión prioritaria que actualmente permite un plazo de revisión de 180 días para medicamentos destinados a una necesidad médica no satisfecha debido a una enfermedad grave, potencialmente mortal o gravemente debilitante.

Si HC no otorga una autorización de comercialización, el patrocinador del fármaco tiene la opción de proporcionar información adicional, volver a aplicar en una fecha posterior con datos adicionales de apoyo o pedirle a HC que reconsidere su decisión.

Una vez aprobado el producto, HC puede seguir probando ciertos productos a través de su proceso de liberación de lotes para monitorear su seguridad, eficacia y calidad (biológicos, vacunas).

El distribuidor de la droga debe reportar a HC cualquier nueva información que reciba sobre reacciones adversas del medicamento, incluyendo la falta efectividad de la droga. También debe notificar a HC acerca de cualquier estudio que haya proporcionado nueva información de seguridad y solicitar la aprobación de cualquier cambio importante en los procesos de fabricación, dosificación o los usos recomendados para el fármaco.

La responsabilidad de la vigilancia del producto es un trabajo compartido; además del regulador, la industria, los profesionales de la salud, los pacientes, los consumidores y sus respectivas asociaciones tienen un papel importante en el reporte de problemas relacionados con la seguridad.

Los TARC son los principales responsables de la seguridad de los productos que venden, fabrican, importan o distribuyen al público canadiense y deben cumplir con todos los requisitos legislativos y reglamentarios canadienses. El TARC debe informar prontamente a HC si se presenta una nueva e importante información relacionada con el beneficio-riesgo de sus productos.

Salud Canadá es responsable de la supervisión regulatoria del TARC incluyendo el desarrollo, implementación y ejecución de controles legislativos y reglamentarios; también de mantener actualizada la información de seguridad sobre los productos de salud que se comunica a través de una variedad de medios a los profesionales de la salud, pacientes y consumidores.

Los profesionales de la salud, pacientes y consumidores son motivados por Health Canada a reportar cualquier problema que encuentren (daños,

reacciones adversas, mal funcionamiento e incumplimiento) con productos de salud regulados a lo largo de su ciclo de vida, incluyendo productos utilizados en un entorno de ensayo clínico.

Health Canada como miembro oficial del Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés) ha integrado herramientas de vigilancia de la ICH para fortalecer el sistema de farmacovigilancia y permitir en el futuro compartir el trabajo a nivel internacional.

En general, la seguridad de los medicamentos en Canadá ha evolucionado significativamente en las últimas dos décadas; Health Canada se ha centrado en las buenas prácticas de farmacovigilancia (BPFVG). Hay también un énfasis en la evaluación beneficios y riesgos, en la gestión de riesgos y en la farmacovigilancia activa, en lugar de la vigilancia pasiva solamente.

Health Canada también ha implementado un programa de inspección para buenas prácticas de farmacovigilancia para verificar que los TARC y los importadores cumplen con los requisitos de las regulaciones de alimentos y medicamentos.

Para promover el uso de evidencia sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados, el gobierno de Canadá estableció la Red de Seguridad y Eficacia de los Medicamentos; esta institución revisa la “evidencia” sobre la seguridad y la efectividad de los medicamentos disponibles para los reguladores, los responsables de la formulación de políticas, los proveedores de atención de salud y los pacientes en Canadá. El objetivo de esta red es realizar investigación de alta calidad, en general, se trata de farmacovigilancia activa buscando responder cuestiones específicas en medicamentos ya comercializados. Actualmente la red está enfocada en medicamentos prescritos (biológicos y farmacéuticos). Ver la **Figura 2**. Modelo de Ciclo de Vida de los Medicamentos.

Además, cambios recientes en la Ley Canadiense de Alimentos y Medicamentos, introdujo la Ley de Vanessa, también conocida como “Protegiendo a los Canadienses de los Medicamentos Inseguros”; esta ley fue desarrollada con el propósito de fortalecer la seguridad de los productos terapéuticos y su reglamentación, y ha proporcionado a Health Canada una autoridad significativamente mayor, lo cual incluye, la supervisión de productos farmacéuticos y dispositivos médicos, y la autoridad para actuar sobre cuestiones de seguridad (incluyendo requisitos posteriores a la comercialización, modi-

ficación del prospecto, recuperación de productos, suspensión de ventas u otras medidas correctivas, incluido el incumplimiento (con multas significativas). Sin embargo, con más conocimiento, hay que cumplir más desafíos para seguir asegurando medicamentos seguros, eficaces y de buena calidad.

### ***La Revisión Regulatoria de Medicamentos y Dispositivos***

Hay otro componente importante, “la accesibilidad a los medicamentos”. Si bien el sistema de atención de salud pública proporciona atención universal, incluidos los medicamentos utilizados en los hospitales; el costo de los medicamentos que son utilizados fuera de los hospitales, en general, no está cubierto. Cada provincia tiene planes propios de captura para muchos medicamentos y dispositivos para grupos específicos de la población; algunos costos están cubiertos por seguros privados de salud, pero hay un grupo de canadienses que no tienen ninguna cobertura de medicamentos. También el proceso después de la aprobación es complejo para que los medicamentos sean accesibles a los pacientes. Este proceso requiere varias etapas de revisión por diferentes organizaciones; esto significa que puede tomar dos años o más entre la aprobación de un fármaco y el acceso bajo un plan de salud público o privado.

El Proyecto “Revisión Regulatoria de Medicamentos y Dispositivos” inició en 2017, con el apoyo financiero del gobierno. Este proyecto busca una gran transformación en los próximos cinco años; el objetivo es reunir a varios actores para que trabajen juntos, en un momento oportuno para mejorar el acceso de medicamentos seguros y eficaces al mercado.

Esta iniciativa tiene varios proyectos:

- Evaluar las posibilidades de compartir trabajo con otros reguladores o, en ciertas circunstancias, confiar en las decisiones de otros reguladores.
- Crear una nueva unidad para la revisión de tecnologías de salud digital, y mejorar la ayuda a las aplicaciones para la aprobación de dispositivos médicos.
- Invertir en capacidad adicional de revisión científica, particularmente para apoyar evaluaciones de medicamentos genéricos y biosimilares.
- Identificar las regulaciones que deben ser actualizadas para apoyar las complejidades de los procesos actuales del desarrollo de los medicamentos para mejorar las interacciones de SC con la industria, los pacientes y los prescriptores, y otros partes interesadas.

Los principales objetivos son reducir los tiempos de demora entre las revisiones de nuevos productos y las decisiones de financiación; priorizar la revisión de productos terapéuticos que satisfagan las necesidades del sistema de salud, y aumentar el uso de los datos posteriores al comercialización para tomar las decisiones regulatorias a lo largo del ciclo de vida del producto.

Un acceso más oportuno a medicamentos y dispositivos mejorará el acceso a biosimilares, productos biológicos, medicamentos genéricos; contribuirá a un mejor acceso a las tecnologías digitales de salud; mejorará el asesoramiento científico previo a la presentación de los dispositivos médicos; mejorará el uso de evidencia en el mundo real y el fortalecimiento de la vigilancia poscomercialización.

### **Mensajes clave**

La farmacovigilancia evoluciona y debe actualizarse y transformarse para adaptarse a los nuevos desafíos y necesidades públicas.

Los reguladores están encargados de proteger y promover la salud pública; por lo tanto, la efectividad de una autoridad reguladora en el cumplimiento de su mandato es fundamental para el logro de los resultados deseados de salud pública.

La efectividad del trabajo del regulador depende en gran parte de la adecuación del marco legal dentro del cual opera la autoridad regulatoria.

## Bibliografía

- . Government of Canada. Health Canada. About Mission, Values, Activities. Updated October 12, 2011. <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/activities-responsibilities/mission-values-activities.html>
- . Government of Canada. Drugs Products. Updated February 26, 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products.html>
- . Food and Drugs Act. Justice Law Website. Part C: Drugs. Date modified: 2018-05-22. [http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,\\_c.\\_870/page-103.html#docCont](http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870/page-103.html#docCont)
- . Natural Health Products Regulations. Date modified: 2016-08-11 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/regulation.html>
- . Government of Canada. How Drugs are Reviewed in Canada? Updated February 12, 2015. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/fact-sheets/drugs-reviewed-canada.html>
- . Government of Canada. Improving the regulatory review of drugs and devices. Updated April 24, 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/regulatory-transparency-and-openness/improving-review-drugs-devices.html>
- . Government of Canada. Medical Devices? Updated February 26, 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices.html>
- . Health Product Vigilance Framework. Release Date: September 12, 2012. [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/pubs/medeff/fs-if/2012-hpvf-cvps/dhpvf-ecvps-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/pubs/medeff/fs-if/2012-hpvf-cvps/dhpvf-ecvps-eng.pdf)
- . Notice Regarding Implementation of Risk Management Planning including the adoption of International Conference on Harmonisation (ICH) Guidance Pharmacovigilance Planning - ICH Topic E2E; [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice\\_avis\\_rmp\\_pgr\\_e2eeng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/vigilance/notice_avis_rmp_pgr_e2eeng.php)
- . ICH Guidance for PSUR. Guidance for Industry E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs. Date: November 1996.
- . Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) ICH E2C (R2). Date December 17, 2012. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C\\_R2\\_Step4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C_R2_Step4.pdf)
- . Guidance Document - Development Safety Update Report (DSUR) - International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E2F. Date Adopted: 2012/06/22.

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation/efficacy/guidance-document-development-safety-update-report-°dsur-international-conference-harmonisation-topic.html>

. Release of Revised Draft Guidance Document: Marketed Health Product Name Assessment: Look-alike Sound-alike (LA/SA) Health Product Names. Date 2005-11-24.

. Health Product Vigilance Framework. Release Date: 2012-09-12.

[https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/pubs/medeff/fs-if/2012-hpvf-cvps/dhpfv-ecvps-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/pubs/medeff/fs-if/2012-hpvf-cvps/dhpfv-ecvps-eng.pdf)

. Megan Bettle Improving Timely Access to Medicines Regulatory Review of Drugs and Devices in Canada. DIA Global Forum Issue May-2018.

. Good Pharmacovigilance Practices. Health Canada. Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Guidelines (GUI-0102). Date of Implementation: August 11, 2013. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/pharmacovigilance-guidelines-0102.html>

. Food and Drug Regulations, Part C, Division 1, Adverse Reaction Reporting (C.01.016), C.R.C., c. 870; Food and Drug Regulations, Part C, Division 8, New Drugs (C.08.007, C.08.008), C.R.C., c. 870; Natural Health Products Regulations, Section 24, Reaction Reporting, C.R.C., SOR/2003-196.

. International Council for Harmonisation. Health Canada. Date modified: 2018-02-22. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/international-conference-harmonisation.html>

. Health Canada. Good pharmacovigilance practices (GVP) inspections.

<http://www.healthycanadians.gc.ca/apps/gvp-bpv/index-en.html?ga=2.73138259.1309150423.1528316455-1225100889.1491579603>

. Drug Safety and Effectiveness Network Program. Date modified: 2012-10-04.

<http://www.cihir-irsc.gc.ca/e/40269.html>

. Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law). An Act to amend the Food and Drugs Act. Assented to 2014-11-06. <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-04-22/html/reg4-eng.html>

. CADTH Common Drug Review (CDR). Updated 2018.

<https://cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr>





## 4 / SITUACIÓN ACTUAL: LEGISLACIONES SOBRE FARMACOVIGILANCIA EN LA COMUNIDAD DEL CARIBE

DANINI YAJAIRA MARIN

### Introducción

La Comunidad del Caribe (CARICOM por sus siglas en inglés) está compuesta por 20 países. Existen 15 países miembros: Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Belice, Dominica, Granada, Guyana, Haití, Jamaica, Montserrat, Santa Lucía, San Cristóbal y Nieves, San Vicente y las Granadinas, Surinam y Trinidad y Tobago y cinco miembros asociados: Anguila, Bermudas, Islas Vírgenes Británicas, Islas Caimán e Islas Turcas y Caicos.



Imagen: infografía: sag

Todos los países de la CARICOM están clasificados como países en desarrollo. Estos países son relativamente pequeños en términos de población y tamaño, y diversos en términos de geografía y población, cultura y niveles de desarrollo económico y social.<sup>1</sup> El estado actual de la capacidad reguladora es limitado debido a las restricciones de recursos financieros y humanos en varios de los pequeños países. Muchos de los gobiernos no tienen Agencias Reguladoras de Medicamentos y otros solo tienen agencias de compra de medicamentos.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CARICOM, 2018.

<sup>2</sup> Preston, C. 2017.

Algunos países son miembros del Programa Internacional para el Monitoreo de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Surinam, Barbados y Jamaica. Los miembros asociados del programa son Anguila, Antigua y Barbuda, Islas Vírgenes Británicas, Dominica, Granada, Haití, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía y San Vicente y las Granadinas. En 2017, 5 de 20 países realizaban revisiones de seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos y de vacunas para determinar la autorización de comercialización pero los sistemas para el monitoreo eran escasos.

En el año 2017 surgió una iniciativa regional para la farmacovigilancia en la Comunidad del Caribe. Se estableció VigiCarib, un sistema regional de carácter voluntario para los países miembros de la CARICOM para reportar reacciones adversas a medicamentos y productos farmacéuticos de calidad subestándar y falsificados.

## **Legislaciones**

### ***Jamaica***

La Ley de Alimentos y Drogas de 1964 y sus regulaciones de 1975 exigen que se informe rápidamente al Ministerio de Salud sobre una Reacción Adversa a Medicamento (RAM) una vez que un medicamento ha sido aprobado para su uso o venta en Jamaica.

El Artículo 70 indica: “Cuando una persona reciba un informe de cualquier efecto secundario inesperado, lesión, toxicidad o reacción de sensibilidad asociada con usos clínicos, estudios, investigación y pruebas con respecto a cualquier medicamento nuevo, deberá informarlo inmediatamente al Ministro, proporcionándole la información completa disponible”.

Esta ley exige que el Ministro de Salud sea notificado juntamente con la información completa disponible. Se aceptan informes enviados por correo electrónico o por fax que se recomienda para notificaciones espontáneas. Además, existe un formulario para el monitoreo de drogas donde se puede notificar de manera escrita para que sea aceptable para fines reglamentarios.<sup>3</sup>

El programa PharmWatch Jamaica representa el Centro Nacional de Farmacovigilancia y presenta y recibe informes del centro de monitoreo de eventos adversos de la OMS ubicado en Uppsala, Suecia. Es un programa de la División del Ministerio de Salud, que se ha creado con el objetivo

---

<sup>3</sup> Ministry of Health Jamaica, 2018.

de monitorear los eventos adversos a nivel local vía los informes de profesionales de la salud involucrados en el uso de productos farmacéuticos registrados en Jamaica.

### ***Trinidad y Tobago***

En este país existe la Ley de Alimentos y Drogas de 1960 y sus regulaciones que fue modificada en 2007. De carácter obligatorio, al realizar el registro de una nueva droga se acuerda que el fabricante, importador o agente autorizado debe notificar sobre efectos secundarios inesperados, lesiones, toxicidad, sensibilidad u otras reacciones adversas de cualquier manera asociada con el uso clínico, estudios, investigaciones y pruebas con respecto al medicamento.

### **VigiCarib**

VigiCarib fue lanzado en diciembre de 2017 por la Agencia de Salud Pública del Caribe (CARPHA por sus siglas en inglés)/ Sistema Regulatorio del Caribe (CRS por sus siglas en inglés) para los países miembros de la Comunidad. Este sistema es avalado por los Ministros de Salud de la CARICOM y permite que los profesionales de salud, el público y demás entidades puedan notificar las RAM y productos subestándar y falsificados al CRS. El formulario es utilizado para notificaciones espontáneas y para reportar productos subestándar y falsificados. La notificación puede realizarse a través de correo electrónico o formulario en línea. Se permite notificar de manera abreviada por ejemplo enviando un correo juntamente con imágenes o mensajes de voz vía correo electrónico a [vigicarib@carpha.org](mailto:vigicarib@carpha.org). Este sistema es un primer paso para la recolección e intercambio de información sobre RAM y productos subestándar y falsificados en esta región.

### VIGICARIB REPORTING FORM – CONFIDENTIAL

- \*Report Type:**  Adverse Drug/Medicine Reaction (ADR/AMR) – Complete all sections  
 Substandard/Falsified (SF) product – Complete sections A, B, and D

A. MEDICINAL PRODUCT DETAILS			
<b>*Generic name, strength, formulation</b> <i>(Brand, if available)</i>	Manufacturer <i>(mandatory for SF reports)</i>	Batch / Lot No. <i>(mandatory for SF reports)</i>	Expiry Date <i>(dd/mm/yy)</i>
B. DESCRIPTION OF PRODUCT ANOMALY (SF) OR ADVERSE REACTION			
C. PATIENT INFORMATION AND ADVERSE REACTION DETAILS			
<b>*Patient's Initials:</b>	Record #	<b>*Sex:</b> <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Not given	
<b>*Date of Birth</b> <i>(dd/mm/yyyy)</i> : <b>Or *Age</b> <i>(include units)</i> :	Weight (kg):	Height: (cm)	
<i>For the suspected medicine, please describe</i> Dosage / Frequency / Route: Indication:		Start date <i>(dd/mm/yy)</i> : Stop date <i>(dd/mm/yy)</i> : Or Duration of use:	
Other Medicines (including complementary medicines used at the same time and/or 3 months before):			
<i>Additional Details of Adverse Reaction</i>			
Onset Date: _____ <i>(dd/mm/yy)</i>		End Date: _____ <i>(dd/mm/yy)</i>	
Treatment given: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <i>(please specify):</i> _____			
Seriousness: <input type="checkbox"/> Death. Date of death: _____ <input type="checkbox"/> Life-threatening <input type="checkbox"/> Prolonged hospitalization			
<i>Tick all that apply</i> <input type="checkbox"/> Congenital anomaly <input type="checkbox"/> Persistent / significant disability or incapacity <input type="checkbox"/> Other			
Outcome: <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Not Recovered <input type="checkbox"/> Recovering <input type="checkbox"/> Recovered on <i>(dd/mm/yy)</i> _____ <input type="checkbox"/> Unknown			
Event subsided after stopping drug / reducing dosage? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> N/A (drug continued)			
Event reappeared after reintroducing drug/ dosage? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unknown <input type="checkbox"/> N/A (not reintroduced)			
Other relevant information <i>(e.g. medical history, pregnancy, lab results, allergies)</i> :			
D. REPORTER INFORMATION			
<b>*Initials:</b>		<b>*Institution:</b>	
Role/Profession: <input type="checkbox"/> Physician <input type="checkbox"/> Nurse <input type="checkbox"/> Pharmacist <input type="checkbox"/> Other Health professional <input type="checkbox"/> Patient / caregiver <input type="checkbox"/> Focal Point <input type="checkbox"/> Other <i>(describe):</i> _____		<b>*Country:</b> National PV Ref. #: _____ <b>Report Date</b> <i>(dd/mm/yy)</i> : _____	
If we need additional information, please provide a contact (name, email / phone#):			

**FOR OFFICIAL USE:**

Reference # \_\_\_\_\_ Date received: \_\_\_\_\_

**INSTRUCTIONS :**

**Word:** Type directly into this form. To select checkboxes, hover the cursor over and left-click using your mouse.

**PDE:** Use the Fill&Sign Tools to enter text or select checkboxes.

Use this form to report the following:

- i. Suspected adverse medicine (drug) reactions (AMR/ADR) to pharmaceuticals, biologics, and natural health products, or
- ii. Quality issues arising from suspected substandard or falsified or unregistered (SF) medicinal products to the Caribbean Network for Pharmacovigilance and Post-Market Surveillance. Patient details are not required. Manufacturer name, location and batch number are required.

Note: Submission of a report does NOT constitute an admission that the health personnel caused or contributed to the adverse reaction or problem.

**To Health Professionals or Patient Representatives :**

Complete the sections with \*bold titles, and any additional information you can provide. Reports and contact information will not be shared with unauthorized persons or organizations. This information will be sent to the national pharmacovigilance / post-market surveillance centre in your country for follow-up if needed, and archiving. You may include photos of SF products as attachments.

**To Focal Points:**

Ensure that the form is complete and that sections with \*bold titles have been completed. You may follow-up with the reporter if needed. DO NOT include the patient's or the reporter's name. You may include patient and reporter identifiers for your national database to facilitate tracking. Assign a local identifier to the report that you will use in your local database for follow-up if needed. You may include photos of SF products as attachments.

**How to Submit this Form:**

Completed forms may be submitted using any of the following methods:

- Email to: [vigicarib@carpha.org](mailto:vigicarib@carpha.org) or
- Complete this form Online at: <https://form.iotform.co/22934157245864>

THANK YOU FOR TAKING THE TIME TO COMPLETE THIS FORM

For further information on AMR/SF reporting to the regional network, contact us at: [vigicarib@carpha.org](mailto:vigicarib@carpha.org).  
Follow us on: (CARPHA Facebook page, CARPHA Twitter)

*VigiCarib Network, CARPHA, 16-18 Jamaica Blvd, Federation Park, Port of Spain, Trinidad and Tobago*

## Conclusión

En la actualidad, la disponibilidad de legislaciones de farmacovigilancia en la Comunidad del Caribe es escasa. Algunos países realizan actividades de farmacovigilancia y participan activamente en el programa de la OMS. Existen varios factores que afectan el desarrollo de esta parte regulatoria como escasos recursos humanos y financieros para el desarrollo de Centros Nacionales de Farmacovigilancia. Es por ello que se puso en marcha la iniciativa del Sistema Regulatorio del Caribe para enfrentar estos retos porque existen muchas similitudes en los factores que impiden a los países desarrollar esta actividad. Estos impedimentos al ser enfrentados y abordados de manera colectiva con un centro coordinador puede ayudar a minimizar las brechas en el tema de farmacovigilancia en la CARICOM. Se espera que a través de la participación de los países miembros en VigiCarib, las actividades de farmacovigilancia en la Comunidad del Caribe aumenten considerablemente.

## Bibliografía

- . CARPHA (2017). *CARPHA Launches Regional System for CARICOM States to Report Medicines Related Adverse Events and Substandard/Falsified Products*, de The Caribbean Public Health Agency (CARPHA). Disponible en <http://carpha.org/What-We-Do/Laboratory-Services-and-Networks/CRS>. Consultado: 20 de febrero de 2018.
- . Cargill, L. (2016). *The Caribbean Regulatory System Initiative*. de Organización Panamericana de la Salud. Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=36883&lang=pt](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=36883&lang=pt). Consultado: 5 de marzo de 2018.
- . CARICOM. (2018). *Member States and Associate Members*, de CARICOM. Disponible en <https://www.caricom.org/countryprofiles/grenadapm.htm>. Consultado: 7 de marzo de 2018.
- . Ministry of Health Jamaica. (2018). *PharmaWatch Jamaica – Frequently Asked Questions (FAQ)*. de Ministry of Health Jamaica. Disponible en <http://www.moh.gov.jm/divisions-agencies/divisions/standards-and-regulation-division/pharmacovigilance/pharmawatch-jamaica-frequently-asked-questions-faq/>. Consultado: 5 de marzo de 2018.
- . Ministry of Health Jamaica. (2018). *Pharmacovigilance*, de Ministry of Health Jamaica. Disponible en <http://www.moh.gov.jm/divisions-agencies/divisions/standards-and-regulation-division/pharmacovigilance/>. Consultado: 20 de marzo de 2018.
- . Ministry of Legal Affairs. (2007). *Food and Drug act chapter 30:01*, de Government of

Barbados Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18705en/s18705en.pdf>. Consultado: 23 de marzo de 2018.

. Peraza Forte, I. (2014). *Un Caribe unido y solidario* de Granma. Disponible en <http://www.granma.cu/v-cumbre-caricom-cuba/2014-11-20/un-caribe-unido-y-solidario>. Consultado: 29 de marzo de 2018.

. Preston C. (2017). *Implementing a Regional Approach to Pharmacovigilance and Post Market Surveillance en CARICOM* de Organización Panamericana de la Salud. Disponible en [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/eventos/IV-ENCUENTRO-NACIONAL/MEMORIAS/2-8-Sistema-Regulador-del-Caribe.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/eventos/IV-ENCUENTRO-NACIONAL/MEMORIAS/2-8-Sistema-Regulador-del-Caribe.pdf). Consultado: 12 de febrero de 2017.

. Organización Panamericana de la Salud. (2016). *The pharmaceutical situation en the Caribbean Monitoring Indicators 2010-2012*. de OPS Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9115&Itemid=712&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9115&Itemid=712&lang=en). Consultado: 24 de febrero de 2018.

. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2011). *Barbados Pharmaceutical Country Profile*. De Organización Mundial de la Salud. Disponible en [http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp.barbados\\_en.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp.barbados_en.pdf). Consultado: marzo de 2018.

. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2010). *Suriname Pharmaceutical Country Profile*. De Organización Mundial de la Salud. Disponible en [http://www.who.int/medicines/areas/coordination/suriname\\_pharmaceutical\\_profile\\_April\\_2011.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/suriname_pharmaceutical_profile_April_2011.pdf). Consultado: 15 de marzo de 2018.

. Uppsala Monitoring Center. (2018). *Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring*. De Uppsala Monitoring Center. Disponible en <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>. Consultado: 25 de marzo de 2018.





## 5 / LA FARMACOVIGILANCIA EN CHILE

JUAN ROLDÁN SAELZER

CON LA COLABORACIÓN DE VERÓNICA VERGARA,  
MARÍA FRANCISCA ALDUNATE Y DAVID MENA, PROFESIONALES EVALUADORES  
DEL SUBDEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DEL ISP-CHILE.

### Historia de la farmacovigilancia en Chile

En Chile, la preocupación por las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se manifestó desde inicios de los años setenta, con publicaciones científicas por parte de académicos universitarios y profesionales dedicados al área asistencial que abarcan desde conceptos y métodos de farmacovigilancia hasta diversos aspectos de la manifestación de las RAM en la población chilena. Entre estas iniciativas, tal vez la más destacada es la que condujo a la publicación, por parte de investigadores canadienses, con la colaboración de investigadores de Chile y Estados Unidos, del artículo “A method for estimating the probability of adverse drug reactions” en la revista *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, en 1981, que dio a conocer una de las herramientas más utilizadas en la actualidad en materia de farmacovigilancia: el método o cuestionario de Naranjo.

En forma similar a otros países, la farmacovigilancia en Chile se desarrolló en sus inicios dentro de ámbitos muy limitados, principalmente ligados a universidades, y sin mayor impacto en la salud pública, hasta que, en 1994, el Instituto de Salud Pública (ISP), autoridad regulatoria nacional en materia de medicamentos, instauró el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF, acrónimo que, aunque actualmente no es oficial, sigue identificando al servicio en algunos ámbitos), a cargo de proporcionar información de medicamentos, promover el uso racional de medicamentos y desarrollar actividades de farmacovigilancia destinadas, estas últimas, a detectar, notificar, registrar y evaluar reacciones adversas a medicamentos.

El CENIMEF estableció como método de vigilancia el reporte espontáneo voluntario de sospechas de RAM a través de un formulario (conocido como la hoja amarilla), destinado a registrar la información necesaria para

poder evaluar causalidad y gravedad. El formulario era enviado por correo con franqueo prepago y fue ampliamente distribuido entre los profesionales de la salud de clínicas y hospitales que asistieron a las jornadas de capacitación que se desarrollaron para este fin. El funcionamiento del CENIMEF hizo necesaria la creación de un Comité de Expertos en Farmacovigilancia responsable de analizar la causalidad de los efectos adversos reportados, que poco a poco iban creciendo en número, y ya a mediados de la década del 90 se gestionó la incorporación de Chile al WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, figurando como miembro a partir del año 1996. Con el fin de fortalecer las actividades de Farmacovigilancia, se realizaron varios talleres y dos cursos latinoamericanos, auspiciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para capacitar a los profesionales de los centros asistenciales y de la industria farmacéutica chilenos.

El Programa Nacional de Farmacovigilancia de Chile se echó a andar como proyecto piloto en 1995 en cinco hospitales de la capital, Santiago, y se extendió al resto del país en 1998, presentando un lento pero sostenido aumento en el número de reportes, que pasó de 63 durante el primer año, a 424 el año 2000, 1.211 casos el año 2005 y 2.591 el año 2011. Durante este último año, entró en vigor el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, más conocido como Decreto Supremo N° 3 (DS N° 3), el cual dio cabida por primera vez en una normativa con rango de ley a disposiciones relacionadas con la farmacovigilancia y monitorización de los eventos supuestamente atribuidos a vacunas e inmunización (ESAVI).

En años recientes, el sistema chileno de farmacovigilancia se ha consolidado, y el Centro Nacional de Farmacovigilancia (continuador del CENIMEF) ha mantenido la difusión de contenidos y la capacitación permanente a los profesionales de la salud de distintos ámbitos. Desde 2011 se ha venido desarrollando e implementando la normativa que regula esta actividad en Chile, la que, además del DS N° 3, incluye la Norma Técnica N° 140 “Sistema nacional de farmacovigilancia de productos farmacéuticos de uso humano”, aprobada el año 2012 por el Ministerio de Salud. El proceso de implementación de la nueva normativa generó un incremento sustancial en el número de reportes de RAM y ESAVI, de 5.249 en 2012 a 10.870 en 2013, manteniéndose en el rango de 10.000 a 11.000 reportes anuales, los tres años siguientes y alcanzando un máximo de 11.857 reportes, durante el 2017.

En la **Figura 1** se muestra la evolución en el número anual de reportes de sospechas de RAM recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile.

**Figura 1:**  
**Evolución de los reportes de sospechas de RAM en Chile (1995-2017)**



### **El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile se encuentra inserto en el ISP, entidad regulatoria de medicamentos y otras materias y, para todos los efectos, corresponde a la unidad administrativa denominada Subdepartamento Farmacovigilancia, correspondiente a uno de los subdepartamentos que componen el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) a cargo de las funciones regulatorias en materia de productos farmacéuticos y cosméticos. A marzo de 2018, el Subdepartamento Farmacovigilancia cuenta con una dotación de nueve profesionales químico-farmacéuticos (incluyendo al Jefe del Centro) y una secretaria, además de dos comités asesores de expertos externos (uno para medicamentos y otro para vacunas), compuestos por médicos especialistas, enfermeras y químico-farmacéuticos,

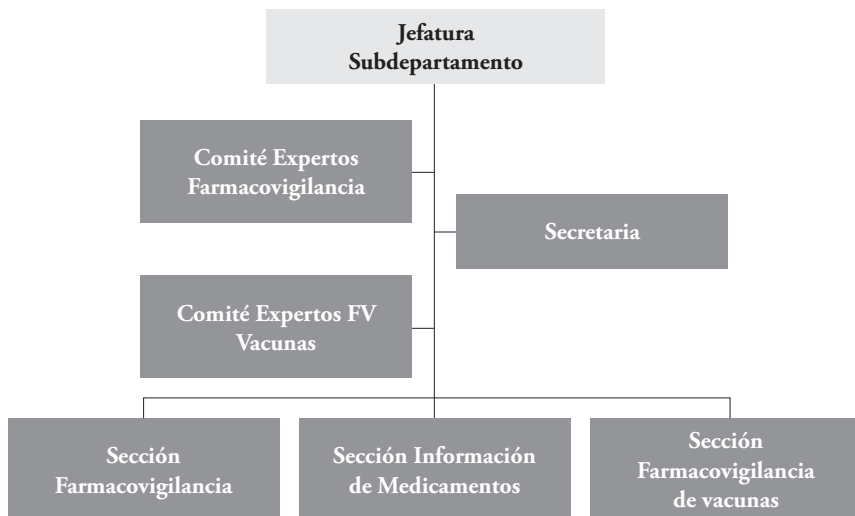
todos con conocimientos y experiencia de utilidad para la evaluación de los casos individuales y las situaciones de seguridad de medicamentos.

Los objetivos del Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile son los siguientes:

- Conocer la realidad de las RAM en la población chilena.
- Detectar aumentos en la frecuencia de ciertos efectos adversos.
- Identificar y evaluar los factores de riesgo que determinan su aparición.
- Alertar sobre situaciones de riesgo.
- Prevenir que los pacientes sean afectados innecesariamente por fármacos potencialmente riesgosos.
- Difundir información de seguridad de medicamentos.
- Capacitar a profesionales de la salud en temas de farmacovigilancia.
- Como consecuencia, promover el uso racional y seguro de los medicamentos.

La **Figura 2** muestra el organigrama del Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile.

**Figura 2:**  
**Organigrama Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile**



## **Marco normativo de la farmacovigilancia en Chile**

El marco normativo de la farmacovigilancia en Chile está dado principalmente por el DS N° 3, el cual establece que la vigilancia de la seguridad de las especialidades farmacéuticas estará a cargo del ISP y que los profesionales de la salud, los establecimientos asistenciales y los Titulares de Registro Sanitario (TRS) tienen la obligación de comunicar al ISP todas las sospechas de RAM de las que tomen conocimiento. Además, los TRS deben mantener un sistema de farmacovigilancia que, en definitiva, sea capaz de gestionar eficazmente la información sobre seguridad y dar cuenta de un balance beneficio-riesgo positivo para todos sus productos.

En segundo término, se dispone de una Norma Técnica específica para farmacovigilancia, aprobada el año 2012 mediante resolución ministerial, que describe de manera más extensa las disposiciones contenidas en el DS N° 3 e introduce, como elementos más relevantes, la posibilidad de establecer criterios de priorización para la notificación de las sospechas de RAM, de delegar funciones en profesionales a cargo de las actividades de farmacovigilancia, tanto a nivel de industria farmacéutica como de establecimientos asistenciales y el uso de dos herramientas de comunicación de información de seguridad desde los TRS hacia la autoridad regulatoria, denominados Informes Periódicos de Seguridad y Planes de Manejo de Riesgos.

En Chile, el marco legal vigente define una RAM como una “reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el ser humano”, y farmacovigilancia como el “conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos asociados al uso de los medicamentos”, además de otras definiciones de utilidad para la práctica de la farmacovigilancia. En la normativa se establecen también los plazos para la notificación de las sospechas de reacciones adversas, que para las serias es de 72 horas (profesionales de la salud y centros asistenciales) o 15 días (titulares de registro sanitario; plazo que comparten con las reacciones inesperadas o de medicamentos de reciente comercialización, es decir, a menos de 5 años de su introducción en Chile) y para las no serias es de 30 días, debiendo informarse estas últimas, en el caso de la industria farmacéutica, acumuladamente durante los primeros cinco días hábiles del mes siguiente al de la toma de conocimiento del evento.

El marco normativo ha sido de gran importancia para introducir dinamismo al ejercicio de la farmacovigilancia en Chile. A las dos reglamentaciones

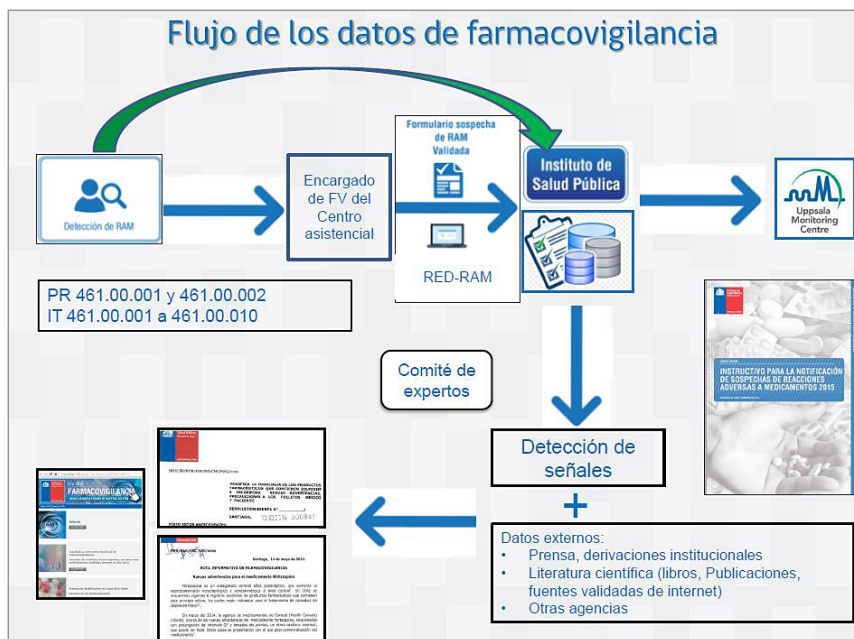
ya señaladas, se les ha sumado, con posterioridad, modificaciones a otros cuerpos legales de mayor jerarquía, particularmente al Código Sanitario, que asignan responsabilidades respecto de la farmacovigilancia a los Directores Técnicos de las farmacias y a todos los involucrados en ensayos clínicos que involucren el uso de medicamentos. Se ha emitido también disposiciones específicas en la Norma Técnica N° 170 que regula el registro de los productos biotecnológicos, estableciendo la exigencia por parte de los TRS de presentar un Plan de Manejo de Riesgos para su producto, y algunas resoluciones destinadas a especificar aspectos relevantes para el correcto desempeño de las actividades contempladas en el marco normativo. Todos estos documentos, en conjunto, conforman el marco normativo y legal de la farmacovigilancia en Chile, y pueden consultarse en la página web del ISP ([www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)).

### **Aspectos técnicos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Chile**

Desde sus inicios, el método de farmacovigilancia utilizado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile ha sido el reporte espontáneo, el que se consideró un acto voluntario hasta la entrada en vigor del DS N° 3. Desde entonces, el reporte se considera un deber profesional e institucional. Actualmente, el ISP dispone de un sistema de notificación en línea para la comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (conocido como RED-RAM), destinado a facilitar el proceso de notificación a los profesionales de la salud que se desempeñan en instituciones, las que pueden adherirse voluntariamente a este sistema y, a la vez, a proporcionar un sistema de registro de las sospechas de RAM notificadas, favoreciendo la gestión local de los reportes y la comunicación entre notificadores y el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Este sistema, que concentró el 79% de la recepción de reportes en el año 2017, es una aplicación electrónica a la que pueden acceder los establecimientos asistenciales de cualquier nivel de complejidad (incluyendo las farmacias comunitarias, que, a partir de la modificación al Código Sanitario de febrero de 2014, pasaron a ser consideradas centros de salud), en tanto tengan los elementos técnicos esenciales (computador, conexión a internet), como también los TRS.

La **Figura 3** muestra esquemáticamente el flujo de los datos de farmacovigilancia en el sistema chileno de farmacovigilancia.

**Figura 3:**  
**Flujo de los datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Chile**



Los reportes de RAM recibidos en el ISP alimentan la base de datos nacional de sospechas de RAM y ESAVI, de donde se extrae información, para ser codificada y enviada al Uppsala Monitoring Centre (UMC), para contribuir a la base de datos mundial de farmacovigilancia. Por otra parte, esta misma información es analizada, con ayuda del comité asesor, junto con información obtenida de otras fuentes, como prensa, literatura científica o información publicada por otras agencias para la toma de decisiones en materia de seguridad de medicamentos, lo cual se traduce en notas informativas o modificaciones de las condiciones de autorización, que pueden llegar al retiro de un medicamento del mercado. Estas decisiones se difunden a través de la página web del ISP y se compendian en los boletines que periódicamente publica el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Todo este proceso se describe en el instructivo para el reporte de sospechas de RAM, disponible en la página web del ISP.

En los últimos años, la terminología para Reacciones Adversas conocida como MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatoras de



Medicamentos) ha ido reemplazando el diccionario de codificaciones de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART) en los países desarrollados. Este cambio se visualiza como una necesidad a corto plazo; sin embargo, a marzo de 2018, WHO-ART sigue siendo el pilar de la comunicación de reacciones adversas en Chile.

### **El sistema de notificación en línea RED-RAM**

La introducción del acápite de farmacovigilancia en nuestra normativa hizo prever un aumento de las notificaciones de sospechas de RAM, por lo que el ISP comenzó a desarrollar, ese mismo año 2011, un sistema para la notificación en línea que permitiera la comunicación expedita de sospechas de RAM provenientes de los centros asistenciales, de manera estandarizada, y la posterior gestión de la información recibida, sirviendo de sistema de registro de las notificaciones enviadas por las entidades notificadoras. En el proceso de planificación, se realizaron una serie de reuniones con representantes de los centros asistenciales y de los servicios de salud (organismos territoriales de gestión y desarrollo de la red asistencial), con la finalidad de recoger las inquietudes y observaciones de quienes operarían el sistema, logrando levantar el sistema a fines del 2012, el que fue sometido a una marcha blanca durante el año 2013; desde entonces el acceso al sistema se encuentra disponible en la página web del ISP, no solo para centros asistenciales, sino también abierto para la industria farmacéutica y farmacias.

El sistema está diseñado para que se ingrese a través de perfiles de usuario que definen el acceso a la información de forma diferenciada. Las instituciones reciben una clave de acceso, que se entrega desde el ISP, a través del profesional notificado previamente como responsable o encargado de las actividades de farmacovigilancia en el establecimiento respectivo, permitiendo la creación de dos tipos de perfil; el de administrador local (asignado al responsable de farmacovigilancia) y el de los profesionales notificadores. Para los servicios de salud, el sistema permite además la monitorización de las notificaciones de sospechas de RAM generadas por los establecimientos asistenciales en su unidad territorial.

Este sistema de reporte en línea introdujo nuevas características que lo diferenciaron del sistema convencional, basado primordialmente en el envío de archivos digitales a través de un correo electrónico; estas características fueron:

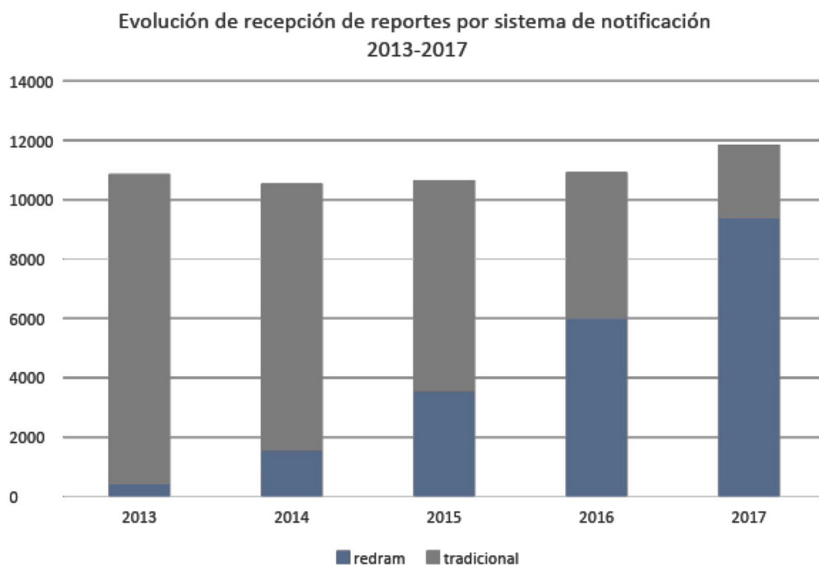
- Acceso a través de claves (proporciona seguridad de la información).
- Funcionalidad de acuerdo con perfiles de usuario.
- Ingreso estandarizado de la información.
- Posibilidad de imprimir los casos ingresados al sistema, en formato formulario.
- Búsqueda de notificaciones por fecha o rango de fechas.
- Posibilidad de exportar datos a una planilla Excel, facilitando el tratamiento de los datos.
- Acceso a los Servicios de Salud para monitorizar el estado de situación en cuanto a las notificaciones emitidas por los centros asistenciales de su unidad territorial.
- Sistema de registro permanente y estandarizado a nivel nacional.

Hasta ahora, la participación de los establecimientos en el sistema de notificación en línea se ha mantenido de carácter voluntario; no obstante, desde que se puso en funcionamiento, el número de establecimientos que se han integrado y envían sus notificaciones a través de la herramienta en línea se ha incrementado constantemente, alcanzando a más de 700 establecimientos a marzo de 2018. Por otra parte, el porcentaje de notificaciones que se reciben a través del sistema en línea se ha incrementado desde un 5,8% el año 2013, pasando por 33,1% en 2015, llegando a un 79,0% durante el año 2017. Esto da cuenta de la utilidad que entrega el sistema RED-RAM a sus usuarios, lo que ha permitido proyectarlo como plataforma principal de ingreso de reportes de sospechas de RAM en este país.

En la **Figura 4** se puede observar el incremento en la participación de la notificación en línea, sobre el total de reportes recibidos anualmente en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**Figura 4:**

**Comparación del número de reportes de sospechas de RAM recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia a través del sistema RED-RAM y el sistema tradicional, a través de los años 2013 al 2017.**



En marzo de 2018 se realizó el lanzamiento de la nueva versión del sistema de notificación en línea, RED-RAM 2.0, la que actualmente se encuentra en marcha blanca. Esta plataforma tecnológica, mucho más ágil y robusta que la actualmente en uso, permitirá a los establecimientos adheridos hacer ingreso de reportes en línea de RAM a través de un formulario web, e incorpora la conexión directa con sistemas de administración de fichas electrónicas, facilitando esta última el proceso de reporte desde establecimientos que cuenten con esta herramienta. Los reportes serán analizados por el Subdepartamento Farmacovigilancia en una plataforma de fácil uso y que permite, entre otras cosas, que los notificadores accedan en tiempo real a los resultados de la evaluación individual de los casos reportados.

### **Los responsables o encargados de farmacovigilancia**

Un actor relevante en el sistema de farmacovigilancia chileno, y que ha

sido clave para los éxitos alcanzados, es el responsable de farmacovigilancia (RFV).

Como se explicó anteriormente, el DS N° 3 personalizó en los directores de establecimientos la responsabilidad de que se desarrollen correctamente la pesquisa y reporte de sospechas de reacciones adversas, y la Norma Técnica de farmacovigilancia dio a estos directores la posibilidad de delegar las funciones relacionadas a esa responsabilidad a un funcionario, de preferencia un profesional de la salud, quien asume de esta forma la gestión de las actividades conducentes al flujo eficaz de la comunicación de sospechas de RAM al interior del establecimiento y hacia el Centro Nacional de Farmacovigilancia, como también el flujo de información de seguridad remitido desde el Centro Nacional al establecimiento del cual está encargado.

Una de las estrategias que promovieron eficazmente la materialización de esta iniciativa fue la de incorporar al sistema de notificación en línea solo a establecimientos que hubiesen formalizado ante el ISP que contaban con un RFV.

Es importante enfatizar que, de acuerdo con la normativa vigente, el responsable último de las actividades de farmacovigilancia en el centro asistencial es siempre el director del establecimiento, quien debe velar para que se cumplan las siguientes tareas (que son las que, en la práctica, desarrollará el RFV designado):

- Recolección y envío al ISP de las notificaciones de sospechas de RAM que acontezcan en el establecimiento, dentro de los plazos establecidos en el DS N° 3 Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano y llevar un registro de los casos detectados en el establecimiento.
- Recibir y difundir, en la medida de lo posible, información sobre seguridad de medicamentos emitida desde el ISP u obtenida desde otras fuentes reconocidas.
- Estar disponible para ser contactado desde el ISP ante la eventual necesidad de completar información referente a un caso notificado desde el establecimiento.

Los establecimientos que han informado su Encargado de Farmacovigilancia al ISP, a marzo de 2018, alcanzan 768, en los que se incluyen el 21,1% de los establecimientos de atención primaria de salud existentes en el país, el 69,5% de los TRS y el 76,9% de los hospitales públicos.

## **La farmacovigilancia en la industria farmacéutica**

Los TRS son actores de una enorme relevancia en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, puesto que, de acuerdo tanto al marco normativo vigente como a recomendaciones de la OMS, las compañías farmacéuticas son las responsables finales de la seguridad y eficacia de sus productos. Para resguardar la seguridad de sus medicamentos, cada laboratorio debe implementar y mantener un sistema de farmacovigilancia que le permita recibir, registrar y tratar en un archivo único la información sobre sospechas de RAM relacionadas con sus productos. Adicionalmente, la industria farmacéutica puede tener métodos adicionales al reporte espontáneo para estudiar la seguridad de sus productos y, en forma similar a otros países, la autoridad sanitaria puede solicitarles estudios adicionales de seguridad o estrategias de mitigación de riesgos. Numerosos laboratorios han desarrollado sistemas de control innovadores y eficientes que, a nivel internacional, han contribuido a la detección de nuevas señales de seguridad, y el número de especialistas en farmacovigilancia empleados por la industria farmacéutica es cada vez mayor. En nuestro país, esto se ha replicado a escala local, en respuesta a los altos estándares normativos que se han establecido a nivel tanto nacional como internacional y a la exigencia creciente de seguimiento posterior a la aprobación establecida por las autoridades nacionales en la reglamentación farmacéutica.

El marco legal dicta también que los TRS deben elaborar y enviar al ISP, Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de Manejo de Riesgos (PMR) de los medicamentos que la agencia determine; realizar continuamente una evaluación beneficio-riesgo de todos sus productos; y comunicar al ISP oportunamente los cambios en el perfil de seguridad de sus medicamentos registrados.

Los IPS son documentos preparados por el TRS, cuya finalidad es actualizar la información de seguridad de un medicamento y que, entre otros elementos, contiene información de las sospechas de reacciones adversas de las que haya tomado conocimiento en el período de referencia, así como una evaluación científica actualizada del balance beneficio-riesgo del medicamento. Los PMR son también, a su vez, documentos preparados por el TRS, cuya finalidad es especificar los riesgos relevantes de un medicamento y establecer un plan para la realización de las actividades de farmacovigilancia necesarias, a fin de identificarlos, caracterizarlos, cuantificarlos y, en caso necesario, someterlos a un programa específico de prevención o minimiza-

ción de dichos riesgos. Se han elaborado, aprobado y puesto a disposición de los TRS, en la página web del ISP, instructivos de farmacovigilancia para la elaboración de los IPS y PMR, basados en la normativa internacional, que tienen como finalidad proporcionar una herramienta práctica que facilite la elaboración de estos documentos, orientando de manera clara a los titulares acerca de la información que aquellos deben contener y del formato que deberá usarse para su envío al ISP.

La autoridad reguladora nacional de medicamentos es la encargada de verificar que los TRS tengan implementados programas de seguimiento de los medicamentos comercializados y en investigación, además de establecer procedimientos de fiscalización pertinentes que aseguren el cumplimiento de las obligaciones que les corresponden a los TRS, de acuerdo con el marco legal. Por tanto, cualquier TRS podrá ser inspeccionado, a fin de evaluar y verificar la calidad, idoneidad y funcionamiento del sistema de farmacovigilancia. Para ello, en 2015 se publicó una resolución exenta aprobando un listado de aspectos a ser fiscalizados, la cual se actualizó en 2016, y en la actualidad se ejecuta al realizar las visitas inspectivas, que en su mayoría han arrojado resultados satisfactorios; no obstante, se registran ya casos de sumarios sanitarios instruidos y sancionados contra empresas que no han podido demostrar un sistema de farmacovigilancia acorde con lo exigido en la normativa vigente y en los documentos técnicos correspondientes.

El objetivo de una inspección en materia de farmacovigilancia es el de evaluar y verificar el cumplimiento de las obligaciones establecidas por la normativa vigente para los TRS. La Lista de Chequeo de Farmacovigilancia para TRS consiste en una serie de indicadores que pueden ser evaluados en una visita inspectiva. El documento muestra los indicadores con una tipificación de 1 a 3, siendo el incumplimiento de Tipo 1 un incumplimiento crítico que pone en riesgo la vida o la salud de las personas, sobre el cual es necesario adoptar una medida sanitaria inmediata e iniciar el proceso de sanciones (Sumario Sanitario). El incumplimiento de Tipo 2 es un incumplimiento que pone en riesgo potencial la vida o la salud de las personas, sobre el cual se inicia también un proceso de sanción; mientras que el incumplimiento de Tipo 3 es un incumplimiento menor, en razón del cual no existe un riesgo a la vida o salud de las personas, y sobre el cual se determina un plazo para su corrección.

## **Farmacovigilancia de vacunas**

En Chile se ha dado un énfasis particular en las actividades de farmacovigilancia al tema de las vacunas. Como intervención sanitaria, las vacunas son una de las más potentes y eficaces, previniendo enfermedades discapacitantes y salvando miles de vidas, a nivel nacional y mundial; se estima que, después del agua potable, son la segunda medida más eficiente en la historia de la salud pública. No obstante, como cualquier terapia, no están exentas de presentar riesgos y estos deben monitorizarse continuamente. Lo anterior cobra sentido no solo por el propósito de tratar de proteger a la población inmunizada de las reacciones adversas que pueden provocar las vacunas, sino también por el propósito de resguardar las vacunas como una intervención confiable, de modo que los programas de inmunización tengan el éxito que se espera de ellos.

Es por ello que se requiere desarrollar una sólida y eficaz farmacovigilancia de las vacunas, para la permanente evaluación de su perfil de seguridad a través de una monitorización de los ESAVI que se puedan producir. Para orientar el trabajo en este ámbito, en Chile se ha elaborado una Guía de Vacunación Segura, emanada desde el Ministerio de Salud (MINSAL), la cual es fruto de un trabajo colaborativo con el ISP; esta Guía describe el sistema de notificación, evaluación e investigación de los ESAVI, definiendo los roles, funciones y actividades de la farmacovigilancia de vacunas en Chile y se encuentra disponible en las páginas web de ambas instituciones. El reporte de los ESAVI se hace a través de formularios específicos; además, se creó un grupo de expertos asesores para la evaluación de los ESAVI, denominado Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas.

## **Consideraciones finales**

Una interesante forma de difusión de información de interés en materia de farmacovigilancia han sido los Boletines de Farmacovigilancia, cuyo primer número fue publicado el año 2013, contando en la actualidad con 11 números elaborados. Estos boletines están destinados a todos los profesionales del área de salud, en especial a quienes contribuyen al programa nacional de farmacovigilancia con sus constantes notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI, y a la población en general. En ellos se tratan tópicos como estadísticas nacionales de sospechas de RAM, farmacovigilancia en temas o programas específicos, medidas regulatorias, notas informativas, alertas interna-

cionales, información de medicamentos, análisis de casos clínicos y noticias de interés. Posteriormente se sumó la edición y publicación de un Boletín de Farmacovigilancia en vacunas. Ambos boletines son de libre acceso a través de la página web del ISP.

### Figura 5:

**Imagen de la página web del ISP con los link de acceso a los Boletines de Farmacovigilancia** ([http://www.ispch.cl/anamed /boletines\\_farmacovigilancia](http://www.ispch.cl/anamed /boletines_farmacovigilancia))

#### Boletines Farmacovigilancia

Los boletines de Farmacovigilancia están destinados a todos los profesionales del área de salud, en especial a todos quienes contribuyen al Programa Nacional de Farmacovigilancia con sus constantes notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI. En ellos se aborda tópicos como: estadísticas nacionales de sospechas de RAM, métodos y resultados de farmacovigilancia en ámbitos o programas específicos, información de seguridad de medicamentos, medidas regulatorias adoptadas, alertas internacionales y análisis de casos clínicos de interés.

Los boletines son emitidos por el Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) Instituto de Salud Pública.

- [Boletín N°1 de Farmacovigilancia](#) (Diciembre 2013)
- [Boletín N°2 de Farmacovigilancia](#) (Abril 2014)
- [Boletín N°3 de Farmacovigilancia](#) (Agosto 2014)
- [Boletín N°4 de Farmacovigilancia](#) (Diciembre 2014)
- [Boletín N°5 de Farmacovigilancia](#) (Junio 2015)
- [Boletín N°6 de Farmacovigilancia](#) (Noviembre 2015)
- [Boletín N°7 de Farmacovigilancia](#) (Mayo 2016)
- [Boletín N°8 de Farmacovigilancia](#) (Septiembre 2016)
- [Boletín N°9 de Farmacovigilancia](#) (Enero 2017)
- [Boletín N°10 de Farmacovigilancia](#) (Junio 2017)
- [Boletín N°11 de Farmacovigilancia](#) (Enero 2018) **Nuevo**

Los **Boletines de Farmacovigilancia de Vacunas**, tienen el fin de comunicar tanto los beneficios como los riesgos que podrían presentarse en la vacunación, comenzando con señalar los beneficios conseguidos gracias a las vacunas, un tanto olvidados en nuestros tiempos y continuando con aspectos de seguridad de la vacunación, como la monitorización de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Inmunización.

En julio de 2016, el ISP junto al MINSAL lograron el objetivo de obtener la calificación como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia Regional en Medicamentos (ARN Nivel IV), otorgado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Este certificado reconoce la eficiencia del ISP como organismo regulador de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos que se comercializan en el país. Así, el ISP de Chile se sitúa a la par de las autoridades reguladoras de Canadá, Brasil, Argentina, Cuba, Colombia, México y Estados Unidos, permitiendo además fomentar la exportación, la producción y el empleo en el mercado farmacéutico, elevando la calidad de la industria nacional.

Durante los últimos años, Chile ha jugado un rol protagónico en la región en materia de farmacovigilancia, lo cual se sustenta en el propósito de



aprender de las experiencias de las entidades pares y en la convicción de que la cooperación es el camino para sobrellevar la crónica falta de recursos que enfrentan las autoridades regulatorias de la región. Es por ello que ha participado decididamente del trabajo desarrollado por la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas, entidad de la que ha sido coordinador, por decisión colectiva, durante los últimos cuatro años. En la perspectiva de tener que dejar este rol próximamente, debido a disposiciones estatutarias, ha presentado su candidatura para organizar el XV Encuentro Internacional de Farmacovigilancia de las Américas, lo cual fue concedido en reunión presencial de la Red en agosto de 2017, en Bogotá, estando previsto que este evento se realice durante la semana del 8 al 12 de octubre de 2018 en Santiago, junto al IX Foro Internacional de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC), de la cual Chile también forma parte de su coordinación actual. Además, se ha presentado la oportunidad de sumar a estos eventos la realización del 7° Global Vaccine Safety Initiative (GSVI) Meeting (que acoge a su vez el 11° GSVI Strategic Priority Group Meeting), con lo que, la segunda semana de octubre de 2018, los ojos del mundo de la farmacovigilancia estarán puestos sobre la ciudad de Santiago de Chile.

## Bibliografía

- . Bernal F, Vásquez P, Giadalah C, Rodríguez L, Villagrán A. *Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral*. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2013 Oct 30(5): 507-512. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000500007](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000500007&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000500007). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: *Farmacovigilancia* Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed/\\_farmacovigilancia\\_1](http://www.ispch.cl/anamed/_farmacovigilancia_1). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] *Balance de Gestión Integral 2017*. Disponible en [http://www.ispch.cl/C\\_GI/BGI\\_2017\\_ISP.pdf](http://www.ispch.cl/C_GI/BGI_2017_ISP.pdf). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: *Boletines de Farmacovigilancia N° 1, 2, 5, 7, 9 y 10*. Disponibles en: [http://www.ispch.cl/anamed/\\_boletines\\_farmacovigilancia](http://www.ispch.cl/anamed/_boletines_farmacovigilancia). Consultado: 25 Jun 2018.

- . Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] Santiago: *Marco Legislativo*. Disponible en: <http://www.ispch.cl/anamed/regulaciones>. Consultado: 25 Jun 2018
- . Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] *Resolución exenta N° 4854/2015 "Aprueba lista de chequeo para inspecciones en farmacovigilancia a titulares de registros sanitarios"*. Disponible en: <http://www.ispch.cl/resolucion/4854>. Consultado: 25 Jun 2018
- . Instituto de Salud Pública [Página principal en internet] *Resolución exenta N° 1093/1993 "Crea Centro Nacional de Información de Medicamentos"*.
- . Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. *Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM): 2003-2009*. Rev. méd. Chile [Internet]. 2015 Jul; 143 (7): 880-886. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872015000700009&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700009](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000700009&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000700009). Consultado: 25 Jun 2018
- . Kyonen M, Folatre I, Zolezzi P, Badilla V, Marín F. *Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda*. Rev. méd. Chile [Internet]. 2006 Dic; 134 (12): 1530-1534. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872006001200006&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001200006](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006001200006&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001200006). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Ministerio de Salud. *Código Sanitario*. Santiago: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Actualizado 2016. Disponible en <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=5595>. Consultado: 25 Jun 2018.
- . Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. *Aprueba reglamento del Sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano*. Santiago: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, 2010. Disponible en <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1026879>. Consultado: 25 Jun 2018.
- . Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. *Norma Técnica N° 140, sobre sistema nacional de farmacovigilancia de los productos farmacéuticos de uso humano*. Aprobado por Resolución Exenta N° 381 de 20 de Junio de 2012. Santiago: Ministerio de Salud, 2012. Disponible en [http://www.ispch.cl/sites/default/files/RESOL\\_EX\\_381\\_12\\_NGT\\_140\\_FARMACO%5B1%5D.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/RESOL_EX_381_12_NGT_140_FARMACO%5B1%5D.pdf) Consultado: 25 Jun 2018.
- . Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. *Farmacovigilancia en Chile y el mundo*. Rev chil infectol [Internet]. 2002;19 (Suppl1):S42-S45. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182002019100008&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019100008&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100008). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Naranjo C et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther. 1981 Aug;30 (2) :239-45.
- . Roldán J. *Farmacovigilancia: datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile*. Revista

- Médica Clínica Las Condes 2016;27:585-93 - DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.09.003
- . Ruiz I. *Farmacovigilancia y su realidad en Chile*. Rev Farmacol Chile 2011; 4 (1): 6-10. Disponible en [http://www.sofarchi.cl/medios/pub/Ruiz\\_I\\_Revista\\_de\\_Farmacologia\\_de\\_Chile\\_2011\\_V\\_4\\_%20N1.pdf](http://www.sofarchi.cl/medios/pub/Ruiz_I_Revista_de_Farmacologia_de_Chile_2011_V_4_%20N1.pdf). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Sánchez I, Amador C, Plaza J, Correa G, Amador R. *Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos*. Rev. méd. Chile [Internet]. 2014 Ago; 142 (8): 998-1005. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000800007&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800007&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007). Consultado: 25 Jun 2018.
- . Santibáñez C, Roque J, Morales M, Corrales R. *Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría*. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2014 Oct; 85 (5): 546-553. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062014000500004&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000500004](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000500004&lng=es.%20http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000500004). Consultado: 25 Jun 2018.
- . World Health Organization. *The Importance of Pharmacovigilance*. The Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden, 2002. ISBN 92 4 159015 7.

## 6 / SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA: DESCRIPCIÓN DEL SURGIMIENTO DE UNA RED

ROSANA RAMÍREZ PEDREROS - CARLOS MALDONADO MUETE

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, inicia labores en 1995 en unas oficinas compartidas dentro del Ministerio de Salud y dentro del Instituto Nacional de Salud. Ya en 1996 logra mejorar sus condiciones locativas, trasladando sus oficinas administrativas a un área mayor e independiente.

Sin embargo, las condiciones iniciales de espacio y de equipos no fueron limitantes para el desarrollo del Programa Nacional de Farmacovigilancia. A pesar de no existir un área dedicada específicamente a Farmacovigilancia o un cargo destinado únicamente a tal fin, el interés personal de varios actores favorecieron las condiciones para el inicio de su implementación.

Igualmente, fue clave el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud, quienes a través de una beca patrocinaron a una persona del instituto para recibir entrenamiento en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” en el III Curso Internacional de Aspectos Normativos y Metodológicos del Registro y Control de Medicamentos. Uno de los módulos, el tercero, trataba sobre seguridad de los medicamentos, módulo centrado en la evaluación toxicológica preclínica y clínica, mutagénesis, teratogénesis, e incluía un pequeño aparte sobre Farmacovigilancia en el que se trataban aspectos conceptuales, el reporte de reacciones adversas procedentes de la industria farmacéutica, el algoritmo de causalidad usado en ese entonces por la autoridad sanitaria local y el formulario de reporte de eventos adversos. Con este entrenamiento se obtuvo una visión general de las diferentes actividades de una autoridad sanitaria regional. Es así como 1996, fue un año relevante para la farmacovigilancia del país.

En el boletín N° 2 de NOTINVIMA<sup>1</sup>, aparece una de las primeras referencias que realiza la ARN con respecto a la farmacovigilancia, la publica-

---

<sup>1</sup> NOTINVIMA: Boletín informativo de Invima, que compilaba las actividades del instituto y era distribuido al personal de la organización, al Ministerio de Salud y público en general.

ción se tituló: “La Farmacovigilancia como parte del Programa de Control y Vigilancia a Medicamentos”.

**Figura 1. Boletín N° 2 del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima 1996**



En este mismo año se realiza el primer seminario taller de farmacovigilancia titulado: “Importancia del desarrollo de una cultura alrededor de la Farmacovigilancia en Colombia” organizado por Invima, con el auspicio de la Asociación Médica Sindical Colombiana, Asmedas, y la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación, Afidro.

Este seminario taller abordó temas sobre percepción del riesgo, definición y objetivos de la farmacovigilancia, según aparecía en el informe 425 de la Organización Mundial de la Salud, definición en la cual todavía no incluía el reporte relacionado con cualquier problema relacionado con el uso de medicamentos, ampliación de la definición que en mi opinión ha sido fundamental para que la farmacovigilancia sea un instrumento del día a día que nos permite identificar rápidamente problemas relacionados con el uso de medicamentos que pueden ser resueltos a la brevedad en el momento de ser detectados.

Igualmente, se incluyó información sobre la importancia de la notificación de reacciones adversas, una propuesta de organización del programa nacional de Farmacovigilancia, con la organización de centros regionales y un ejemplo de desarrollo de la farmacovigilancia de un país vecino (Venezuela).

El objetivo central del taller fue la presentación y revisión de cuatro formularios propuestos para el reporte de eventos adversos, definiéndose durante el desarrollo del encuentro optar por el formato del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS)<sup>2</sup>. Fue uno de los pocos eventos donde la comunidad médica se involucró en el tema.

**Figura 2. Portada del documento soporte para el primer Seminario Taller, organizado por Invima en 1996.**



Para facilitar el envío del reporte, el formato tenía incluido el coste de la estampilla. Así mismo, este formato fue presentado ante la Comisión revisora de medicamentos<sup>3</sup> y aprobado en acta 66 de agosto 22 de 1996 numeral 2.6<sup>4</sup>.

---

<sup>2</sup> CIOMS: Organización no gubernamental establecida por la UNESCO y la OMS en 1949, conformada por diferentes organizaciones representando áreas biomédicas, academias nacionales de ciencias, y consejos de investigación médica con el objetivo principal de mejorar la salud pública mediante la investigación en las diferentes áreas de la salud, incluyendo la ética, el desarrollo de productos médicos y su seguridad (Email: [info@cioms.ch](mailto:info@cioms.ch)).

<sup>3</sup> Comisión Revisora de Medicamentos: Equipo de profesionales encargados de la evaluación farmacológica de los medicamentos (Revisión de eficacia y seguridad) a comercializarse o comercializados en el país.

<sup>4</sup> Las actas son documentos públicos que consignan las decisiones adoptadas por el Invima, posterior a la evaluación de la información allegada por los titulares en materia de eficacia y seguridad.

Es en agosto de 1996, donde el Invima a través del acta 59 de la Comisión Revisora establece por primera vez como requisito para todo producto nuevo la “nota de farmacovigilancia”: “**Nota de farmacovigilancia** - Debe presentar programa de seguimiento de RAMS (Reacciones Adversas a Medicamentos) diseñado para el país y reportar cada 6 meses informes nacionales e internacionales sobre reacciones adversas. – En caso de no cumplirse lo anterior, será llamado a Revisión de oficio.” Brindando un respaldo formal a la necesidad de seguimiento de la seguridad de los medicamentos en la etapa de post-comercialización y en concordancia con las exigencias emitidas en junio de ese año para los que se denominaban medicamentos populares o de venta sin fórmula médica, en los que se exigía la impresión de las reacciones adversas en las etiquetas.

Ya en 1997, la autoridad sanitaria solicitaba regularmente a los medicamentos nuevos aprobados, presentar los informes periódicos de farmacovigilancia cada 6 meses durante el primer año y luego anualmente. Haciendo énfasis que la información presentada en éstos debería incluir aparte de los reportes internacionales, los reportes nacionales (Acta 01, enero 22 de 1997).

Sea la oportunidad para destacar el rol preponderante de la Comisión Revisora de medicamentos en materia de seguridad, como se refleja en los múltiples llamados a revisión de oficio a varios medicamentos o grupos de estos, con el fin de precisar indicaciones, usos, etc. (Acta 08 febrero 23 de 1996).

Para la época, la comunicación virtual estaba dando sus primeros pasos dentro de la institución como se aprecia en un comunicado también registrado en NOTINVIMA número 2 que decía: “El usuario que posea una computadora y un modem puede conectarse a través de internet con la Consejería de la Presidencia en donde el INVIMA posee una cuenta para correo electrónico. Las personas que deseen comunicarse o enviar correo electrónico al INVIMA pueden hacerlo a la dirección [invima@presidencia.gov.co](mailto:invima@presidencia.gov.co)”

A finales de 1997 y durante el primer semestre de 1998 se realizan los primeros acercamientos con el centro de farmacovigilancia de Uppsala con el fin de explorar posibilidades de soporte para el desarrollo local del programa de farmacovigilancia, manifestando igualmente el interés de Colombia para ser parte del selecto grupo de países miembros del programa de monitorización de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, realidad que se logra entre 2003 y 2004.

El desarrollo de las actividades de farmacovigilancia desde su inicio se enfrentó al desconocimiento del tema por parte de la comunidad en general, incluyendo principalmente a casi todos o a todos los profesionales de la salud, a

la falta de incluir el tema en los programas curriculares y la ausencia de investigación y/o publicaciones locales sobre el tema. Problema que persiste hoy en día.

Desde el comienzo, en conjunto con otras organizaciones, se realizaron varios encuentros de sensibilización, aunque los resultados medidos por el número de reportes de la época dejan mucho que desear, ya que fueron muy escasos. Fenómeno nada raro cuando apenas se estaba comenzando a desarrollar actividades formales de farmacovigilancia. Entre estas actividades cabe destacar la participación de Invima en cursos de un día organizados por la Asociación para el Avance de la Investigación Clínica en Colombia – Avanzar, desde el año 2000. A su vez, en el año 2002 se publica un Manual básico de Farmacovigilancia (<http://avanzar.com.co/manual-de-farmacovigilancia-2/>).

Ya en el 2004, el Invima reglamenta el contenido y periodicidad de los reportes pero es en el 2005 cuando el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) reglamenta el servicio farmacéutico y establece como requisito para ello la creación y desarrollo de programas de farmacovigilancia<sup>5</sup>.

En el 2007, el MSPS, determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, extiende el requisito de crear y desarrollar programas de farmacovigilancia a las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) y a las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB)<sup>6</sup>, además define los requisitos a contener en el formato de reporte<sup>7</sup> y periodicidad de este<sup>8</sup>, y a los distribuidores minoristas impone la obligatoriedad del reporte de sospechas de eventos adversos.

---

<sup>5</sup> Art 7. (...) 6. Participar en la creación y desarrollo de programas relacionados con los medicamentos y dispositivos médicos, especialmente los programas de farmacovigilancia, uso de antibióticos y uso adecuado de medicamentos. (...)

<sup>6</sup> El numeral 5.2 del Capítulo III, además de estipular la tenencia de un programa de farmacovigilancia a IPS y EAPB, define la obligatoriedad de un procedimiento estandarizado para la notificación, registro y procesamiento de eventos, análisis clínico de la información y envío de reportes a la entidad reguladora.

<sup>7</sup> El numeral 5.2.2 del Capítulo. III. Establece que los reportes deberán contener como información mínima

a) Identificación del paciente, incluyendo género y edad; b) Medicamento sospechoso y medicación concomitante. Indicación, fecha de inicio, dosis, vía, frecuencia de administración y fecha de suspensión; c) Información sobre el evento: inicio, evolución y desenlace; d) Diagnóstico y enfermedades concomitantes, incluyendo paraclínicos pertinentes; e) Identificación del notificador, profesión y contacto.

<sup>8</sup> Reporte de eventos serios en las 72 horas siguientes a su aparición y el restante dentro de los cinco (5) días siguientes al vencimiento del mes.



Sin embargo, a pesar de estas iniciativas los resultados en los reportes de eventos adversos no eran esperanzadores y los esfuerzos se concentraron en reaccionar ante las alertas de seguridad que se presentaban. Es por eso que en 2013 el Invima decide estructurar la Red Nacional de Farmacovigilancia con la participación de pacientes, familiares, médicos tratantes, clínicas, hospitales, secretarías de salud y laboratorios farmacéuticos, entre otros, e inicia las visitas de verificación de implementación del programa de farmacovigilancia en las instituciones prestadoras de servicios de salud.

Iniciativa consensuada con el MSPS, quien en 2014 establece dentro de la normatividad de habilitación de servicios, la implementación de programas de farmacovigilancia y la necesidad de consulta permanente de alertas y recomendaciones emitidas por el Invima, a todos los prestadores de servicios de salud<sup>9</sup>, determinando con esto un completo respaldo a los lineamientos establecidos en vigilancia post-comercialización del Programa Nacional de Farmacovigilancia.

Como resultado de esta gestión se presentó un incremento notorio en el reporte de eventos realizados a la ARN, incremento que se hizo evidente con mayor vehemencia a partir de 2015 cuando se puso en funcionamiento la plataforma digital que permitía a los establecimientos pertenecientes a la red de farmacovigilancia notificar en línea, a través de internet, los eventos adversos que se presentarían en su institución.

A partir de allí se establecen estrategias de entrenamiento, de fortalecimiento de la Red de farmacovigilancia del país, de acercamiento a la comunidad, todo con el fin de incrementar el número de notificaciones y de comunicación de lecciones aprendidas por los diversos actores de la cadena de comercialización del medicamento.

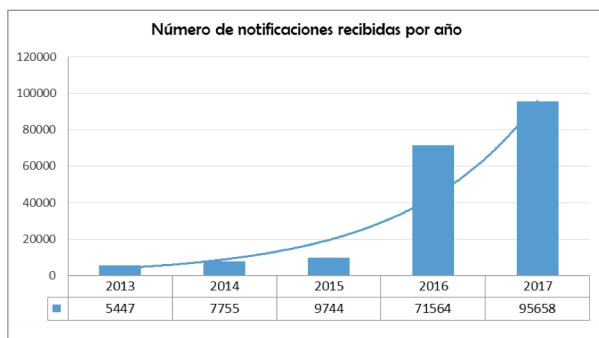
Aunque el programa se fundamenta en las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de las Américas, se hacía indispensable que los diferentes territorios del país se consideraran parte de la estrategia y trabajaran unidos aunando esfuerzos en el uso seguro de los medicamentos.

La respuesta no se hizo esperar y en 2016 se obtuvo un crecimiento del 634% en el número de reportes recibidos.

---

<sup>9</sup> “Los prestadores de servicios de salud son: las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, los profesionales independientes de salud, las entidades con objeto social diferente y los servicios de Transporte Especial.” Resolución 2003 de 2014. Manual de inscripción de prestadores y habilitación de servicios de Salud. 1.3

## Gráfico 1: Número de reportes de eventos adversos a medicamentos 2013-2017



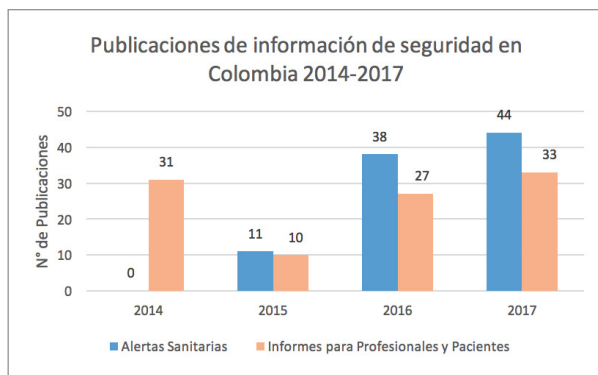
Fuente: Cálculos propios. Sistema de vigilancia Sivos - Grupo de Farmacovigilancia Invima.

A finales de 2017, se dispuso de una nueva funcionalidad en la plataforma de reportes, que le permite a aquellas regiones que no tenían acceso a internet de forma continua o su conexión era de baja potencia, descargar una plantilla de reporte para después sincronizarla con la plataforma, accediendo así al sistema y permitiendo que sus eventos alimenten la base nacional.

El incremento de reportes representó para el equipo de farmacovigilancia nuevos retos, fue necesario implementar el sistema de detección de señales para el procesamiento de la información. Igualmente establecer estrategias de comunicación e investigación de la nueva información de seguridad que se obtenía. Fue necesario reforzar las publicaciones realizadas para mantener retroalimentado al país de los resultados obtenidos a través de sus notificaciones y mantener activa la red.

## Gráfico 2:

### Publicaciones de información de seguridad, realizadas por el grupo de farmacovigilancia de Invima en Colombia. 2014 – 2017.



Fuente: Archivo grupo de farmacovigilancia Invima – Proceso Alertas. Censo Publicaciones 2014-2018.

Lo anterior merece atención, al ver cómo los miembros de una organización sanitaria necesitan de la constante capacitación y del entrenamiento de farmacovigilancia, de preferencia en instituciones de referencia mundial que permitan a la autoridad no sólo una curva de aprendizaje más rápida, sino que los programas tengan continuidad al lado del avance global, avance reflejado no sólo en la permanente actualización de la reglamentación, sino en el diario quehacer de la farmacovigilancia, lo cual incluye transferencia de tecnología y conocimiento de experiencias exitosas que se puedan replicar o adaptar a las necesidades del país. Promover la investigación en farmacovigilancia es importante, para no quedar atrás de los avances tecnológicos que se desarrollan a nivel mundial.

### Lecciones aprendidas

Los años en que se lleva implementando el programa de farmacovigilancia en Colombia, han arrojado varias lecciones que deben aprenderse y confirman, que el trabajo en equipo es la base para lograr sistemas perdurables en el tiempo.

- El compromiso gubernamental es fundamental en los procesos de vigilancia post-comercialización. Tener un marco normativo alineado con los lineamientos dictados por la Agencia de Referencia Nacional favorece la implementación de los programas.

- Es necesario fortalecer los canales de comunicación con las otras instituciones reglamentarias del país. Un simple correo electrónico no basta para responder acertadamente. Aunque es un buen comienzo conocer a nuestros pares es fundamental.
- No se está solo en el mundo. Referenciarse con los sistemas de farmacovigilancia de países vecinos fortalece los procesos internos de farmacovigilancia.
- Basarse en los documentos de armonización desarrollados en conjunto, amplía el panorama de ejecución de actividades y brinda un norte para aquellos que hasta ahora inician sus sistemas.
- Dar continuidad a las actividades es un reto que se aplica a toda la región. Los cambios de gobierno tienen una influencia notoria en las actividades que se desarrollan, por eso el propender por que se formalicen y normalicen los procesos no es en vano y no debe interpretarse como un desgaste innecesario.
- Un adecuado sistema de archivo documental favorece la trazabilidad y permanencia en el tiempo de las estrategias implementadas. Lo que no está escrito, no existe. Para equipos cambiantes en el tiempo es mejor reducir los procesos de tradición oral.
- La implementación de herramientas tecnológicas para favorecer el reporte es casi imprescindible en esta era. La facilidad y disminución de barreras permitió un notorio incremento en los reportes recibidos por Invima y en sí de la vigilancia efectuada.
- Revivir las iniciativas y desarrollarlas le da mayor sentido de pertenencia al equipo de farmacovigilancia, empoderarlos de sus procesos, escuchar, apoyar y respaldar, lleva al cumplimiento de logros más rápidamente.
- Una adecuada comunicación (rápida y útil) aumenta la credibilidad de las agencias como autoridades sanitarias en el país. A pesar del incremento de las herramientas tecnológicas disponibles, se ha podido evidenciar que las personas de los centros periféricos necesitan el contacto directo con la autoridad, así sea a través de una pantalla, para generar adherencia, compromiso y confianza con la agencia. Importante recordar que no debe excederse ese contacto para no saturar el interés y disposición de los colaboradores.

Lo anterior es una mirada fugaz al pasado, a los pasos iniciales de la farmacovigilancia en el Invima, en los que se ha participado y no pretende ser una investigación detallada donde necesariamente hay espacio para

posiblemente incluir otras organizaciones o experiencias aisladas y para hacer reconocimiento a éstas y a profesionales que de una u otra manera han contribuido al desarrollo de la farmacovigilancia en nuestro país.

*“Juntarse es un comienzo, seguir juntos es un progreso. Trabajar juntos es el éxito.”*  
Henry Ford

## **Bibliografía**

- . Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima. Resolución número 2004009455 de 2004. Colombia; 2004.
- . Congreso de la República de Colombia. Decreto 2200 de 2005. Colombia; 2005.
- . Ministerio de la Protección Social. Resolución 1403 de 2007. Colombia; 2007.
- . Ministerio de la Protección Social. Resolución 2003 de 2014. Colombia; 2014.
- . Organización Mundial de la Salud. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Red PARF Documento Técnico No. 5. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. 2010.  
from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

### **Introducción**

En la Ley de Salud Pública de la República de Cuba de 1983 y vigente, capítulo VII (De la producción, distribución y comercialización de medicamentos, instrumental y equipos médicos), sección sexta artículo 102 se regulan los procedimientos para contribuir a que en Cuba se comercialicen medicamentos seguros, eficaces y de calidad, lo que presupone una autorización sanitaria y registro previos a la comercialización. En la sección octava artículo 104 se regula la vigilancia farmacológica y el análisis de las reacciones adversas a medicamentos (RAM). En el decreto ley 189 Reglamento de la Ley de Salud Pública, capítulo XV artículos 195, 196 y 199 se establecen los requisitos del registro de medicamentos y en el capítulo XIV, artículos 190, 191 y 192 se enfatiza el papel de la Comisión del Formulario Nacional en la aprobación de nuevos medicamentos. De igual forma, en el capítulo XVIII, artículos 203, 204 y 205, se establece el deber de notificar las RAM por todos los profesionales de la salud y las funciones del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.

El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica de la República de Cuba se creó por resolución ministerial el 21 de septiembre de 1976. Se ubicó en la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica del área de medicamentos que perteneció al denominado Vice Ministerio Primero del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Entre sus objetivos estaba recopilar, clasificar y procesar los reportes de RAM que se producían en todos los niveles de atención de salud y efectuar un balance beneficio-riesgo de un medicamento una vez comercializado fundamentalmente. Este centro se enlazaba con todas las direcciones provinciales de salud, a través de los jefes de departamentos de farmacias provinciales y contó con el apoyo de los directores técnicos de farmacias comunitarias, hospitalarias y de institutos nacionales, de los responsables de medicamentos de las áreas de salud y los médicos prescriptores. El método utilizado para el trabajo fue el de la notificación espontánea y se apoyaba en un sistema automatizado instalado en 1989 para el control y

evaluación de las RAM, compatible con el que empleaba el centro colaborador de la OMS en Uppsala, Suecia, sistema al cual Cuba ingresó como país miembro en 1994.

En 1996, con el surgimiento de la red de farmacoepidemiología, se dio un impulso a la farmacovigilancia. Es en este marco que se decide, a mediados de 1999, crear la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (Ucnfv), en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), ratificada por la Resolución Ministerial 76 de julio de 2001, para dar cumplimiento a los objetivos de la farmacovigilancia en el país. Pasados diez años y en respuesta a las transformaciones necesarias del Sistema Nacional de Salud (SNS), en octubre del 2010 se orientó subordinar al Área de Asistencia Médica y Social las actividades de Farmacoepidemiología, en la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. La farmacovigilancia, prioridad del SNS, se mantiene organizada por la Ucnfv como un subsistema de vigilancia poscomercialización de la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos (ARN).

Un hito en el fortalecimiento de la regulación sanitaria en Cuba fue la fundación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en abril de 1989, como ARN, con el objetivo de centralizar y desarrollar las acciones de regulación y control para medicamentos y diagnosticadores, dispersas hasta entonces en varias dependencias del Ministerio de Salud Pública.

La estructura actual del sistema de vigilancia poscomercialización de medicamentos está compuesta por varios efectores y tiene al CECMED, como efector principal. Está ordenada en tres niveles: el básico, con los notificadores y las entidades y redes que recopilan la información; el segundo de coordinación, control y procesamiento, y un tercero para la evaluación y toma de medidas sanitarias. De esta forma se garantiza la representatividad de sus componentes, ya que participan los diferentes subsistemas y actores que intervienen en la cadena de fabricación, importación, distribución y uso de los medicamentos, vacunas y biotecnológicos. La industria biofarmacéutica cubana (BioCubaFarma) centra la vigilancia de la calidad y el seguimiento de la seguridad de productos específicos durante los ensayos clínicos y en fase de poscomercialización. La Ucnfv, el Programa Ampliado de Inmunización y el Sistema de Toxicovigilancia se ocupan de la vigilancia relacionada con el uso. Cada uno de estos subsistemas cuenta con redes bien estructuradas a lo

largo de todo el país. Los profesionales sanitarios y los pacientes son fuentes de información adicional. (**Figura 1**)

La actividad del sistema de vigilancia poscomercialización de medicamentos se sustenta en una regulación rectora aprobada en 2007. El Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la comercialización, ahora en fase de actualización, establece las pautas y las responsabilidades de cada efector, interrelaciones, operatividad, régimen de medidas y brinda una plataforma para otras disposiciones como las referidas a comunicaciones expeditas y periódicas, investigación de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e informes periódicos de seguridad. Las estructuras y bases metodológicas de la vigilancia poscomercialización son funcionales y han evolucionado a través del tiempo y en la actualidad se encuentran en fase de consolidación como sistema a través de un proceso de perfeccionamiento e integración.

**Figura 1:**  
**Sistema de Vigilancia Poscomercialización. CECMED, Cuba.**



Fuente: *Elaboración propia.*

Nota: ESAVI: *Eventos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización.*

En el año 2010 la ARN recibió una evaluación de su desempeño por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la que se revisó la organización y funcionamiento de la farmacovigilancia en el país como parte de las funciones de regulación y control. El CECMED ha logrado un desempeño competente y eficiente en las funciones de regulación sanitaria recomendadas por OMS/OPS para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de



medicamentos y productos biológicos, por lo que ha sido reconocida como Autoridad de Referencia Regional de las Américas. Este reconocimiento ha sido renovado en el año 2017, en el que el CECMED mantiene su condición de autoridad de referencia de conjunto con México (COFEPRIS), Brasil (ANVISA), Colombia (INVIMA), Argentina (ANMAT), Chile (ISP), Canadá (Health Canada) y Estados Unidos (FDA). En este último año, de igual forma CECMED participa en su condición de Observador en la Asamblea del actual Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

### **Subsistema de farmacovigilancia pasiva. Rol de la Unidad Coordinadora Nacional y los profesionales sanitarios**

El subsistema de farmacovigilancia se organiza en la Red de Farmacoepidemiología. Está integrado por la Ucnfv y un total de 16 responsables de farmacovigilancia provinciales y al menos un farmacoepidemiólogo municipal. En los policlínicos, hospitales e institutos un miembro del Comité Farmacoterapéutico (CFT) se responsabiliza con la actividad. Los profesionales de la red se subordinan a los departamentos provinciales de medicamentos que a su vez están dirigidos por el Área de Asistencia Médica del MINSAP. La actividad de farmacovigilancia tiene bases comunes en sus Normas y Procedimientos con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados a los medicamentos comercializados.

La Ucnfv tiene entre sus funciones más relevantes coordinar la actividad y métodos de trabajo de farmacovigilancia en el país; prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre sospechas de RAM, y administrar la base de datos nacional FarmaVigiC, entre otras actividades de investigación y formación de recursos humanos.

El método fundamental de trabajo es la notificación de sospechas de RAM, a través del programa de notificación espontánea. Estas son enviadas por los notificadores mediante los modelos oficiales del Ministerio de Salud Pública 33-36-02 (profesionales sanitarios) y 33-36-03 (pacientes). Estos son formularios estandarizados de recogida de datos y a partir de su evaluación se codifica y registra en una base de datos local, que alimenta a la base central FarmaVigiC. La información contenida en esta base de datos se evalúa periódicamente por los especialistas en cada una de las instancias (municipal, provincial y

nacional), con el fin de garantizar la calidad y el completamiento de los datos, así como identificar de forma precoz problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos, los cuales son enviados a la ARN (CECMED), en donde el reporte se somete a una última evaluación y gestión de riesgo.

Además del método de notificación espontánea, se realizan otras estrategias como la vigilancia intensiva, orientada a medicamentos específicos, por ejemplo aquellos con menos de cinco años en el mercado nacional, poblaciones especiales, RAM graves y aquellas consideradas como de reporte obligatorio según las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia (necrosis tóxica epidérmica, shock anafiláctico, síndrome de Steven Johnson y otra que afectan a sistemas de órganos especiales como el hepatobiliar, hemolinfopoyético, cardiovascular, sistema nervioso, respiratorio y genitourinario).

En el país las RAM graves se notifican en las primeras 24 horas de ocurrencia y el resto se reportan con frecuencia quincenal. Además de la intensidad, las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia establecen para la evaluación de las notificaciones de RAM que estas se clasifiquen de acuerdo con la imputabilidad, frecuencia y mecanismo de producción. Para el análisis de la imputabilidad prevalece la clasificación que tenga concordancia entre todos los evaluadores en la base de datos nacional. En relación con la frecuencia, la norma cubana añadió el escaque “No descritas”, para aquellas RAM inesperadas, que no aparecen referidas para un medicamento en el Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) o en el Resumen de las Características del Producto, el cual puede ser consultado en la página web del CECMED ([www.cecmecmed.cu](http://www.cecmecmed.cu)). Estos efectos adversos serían las “nuevas” RAM de los medicamentos comercializados en el país y por eso se revisan de manera periódica por los especialistas de la Ucnfv y por el CECMED, al igual que aquellas clasificadas como de baja frecuencia de aparición (sumatoria de las RAM ocasionales, raras y no descritas).

El subsistema de farmacovigilancia evalúa la actividad de los responsables provinciales mediante indicadores como: la tasa de reporte de RAM que debe ser entre 160 - 200 notificaciones x 100 000 habitantes / provincia / año, la detección de un 50% de RAM moderadas, graves y mortales, la identificación de un 40% de RAM de baja frecuencia, entre otros contenidos en las Normas y Procedimientos de farmacovigilancia. En los últimos años se ha prestado especial atención a las RAM prevenibles o evitables, que son aquellas que ocurren cuando el medicamento ha sido utilizado de forma inadecuada.

El Programa Nacional de Medicamentos vigente en su VI versión contiene un acápite para el análisis de las reacciones adversas en el Comité Farmacoterapéutico. El mismo explicita que en el comité farmacoterapéutico se discutirán las sospechas de reacciones adversas a medicamentos como un punto fijo en el orden del día de cada mes. Se describirán los medicamentos sospechosos que con mayor frecuencia producen reacciones adversas, el tipo de las mismas, grupos farmacológicos, sistemas de órganos afectados, grupos de población y/o servicios con mayor reporte, distribución según intensidad, imputabilidad y frecuencia. Se debe explicitar cuáles medicamentos de los utilizados en la institución están sujetos a vigilancia intensiva y estos deben ser de conocimiento de todos los profesionales sanitarios.

Se debe realizar una descripción detallada cuando la notificación contenga una reacción grave o mortal. Las discusiones se apoyarán en los grupos de expertos a nivel institucional, municipal, provincial y nacional. El grupo de expertos debe estar formado como mínimo por cinco personas, el número de integrantes que lo conforman debe ser siempre impar. Se escogerá a los especialistas cuya formación y conocimientos les permiten brindar un mayor aporte a las discusiones y deberá ser un grupo asesor científico multidisciplinario.

En el caso de los hospitales, los integrantes del Comité Farmacoterapéutico constituyen el grupo de expertos. Se podrá invitar a expertos ad hoc en caso de ser necesaria su opinión en las discusiones. Trimestralmente se emite un informe de resultados y seguimiento de la actividad de farmacovigilancia y ante la generación de una alerta o señal el grupo se pronunciará en cuanto a la evaluación de la misma, así como en el análisis e investigación de RAM graves.

En el CFT se entrena en farmacovigilancia a los nuevos farmacopeidemiólogos (municipales, provinciales) y se prioriza que estos realicen los cursos básicos, avanzado y especializado de farmacovigilancia y uso racional de medicamentos.

## **Farmacovigilancia activa desde la Autoridad Reguladora Nacional**

La vigilancia pasiva posee como principal desventaja la infranotificación. Con vistas a disminuir esta limitante se sugiere la combinación de métodos pasivos y activos en los sistemas. Con este motivo, la Sección de Vigilancia Poscomercialización, dentro del Departamento de Inspección y Vigilancia del CECMED, se propuso crear e implementarla Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la autoridad reguladora en Cuba, para el fortalecimiento

to de la actividad de farmacovigilancia y la toma de decisiones vinculadas a la seguridad y uso racional de los medicamentos, además de promover el intercambio de información entre profesionales de la salud y la ARN y desarrollar de manera conjunta actividades de capacitación e investigaciones multicéntricas en materia de seguridad de medicamentos.

La Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora posee alcance nacional, dado por la vinculación del CECMED, la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del MINSAP, la Red de Farmacoepidemiología e Instituciones de asistencia médica de todos los niveles de atención, a lo largo de todo el país.

Entre sus objetivos se pueden mencionar:

- 1) Establecer una red de FV activa con instituciones de salud de los niveles de atención terciario, secundario y primario para la detección de RAM mediante métodos activos.
- 2) Capacitar a los integrantes de la red en FV para fortalecer la capacidad de vigilancia activa a nivel nacional, regional y global, mediante el trabajo conjunto con el MINSAP.
- 3) Identificar potenciales riesgos en forma temprana, para la toma de decisiones mediante las herramientas de la FV.
- 4) Diseñar estudios nacionales multicéntricos sobre seguridad de medicamentos para la evaluación del balance riesgo beneficio mediante la metodología empleada en la actividad.

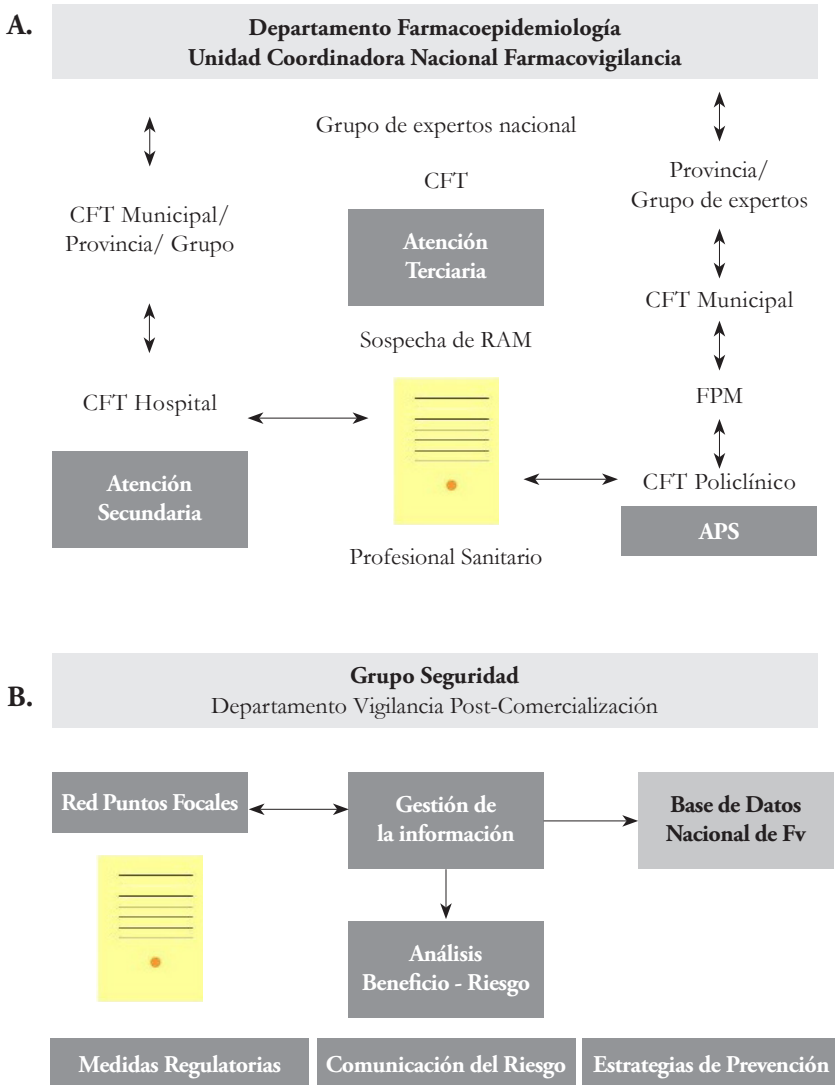
La participación en la red brinda a las instituciones la oportunidad del acceso a información técnica, apoyo en el análisis, resolución de casos, desarrollo de señales en FV, investigaciones conjuntas y políticas orientadas al uso adecuado de medicamentos.

La **figura 2** muestra el proceso de ambos métodos.

**Figura 2:**  
**Flujo del reporte de reacciones adversas a medicamentos**

**A. Farmacovigilancia pasiva**

**B. Farmacovigilancia activa**



Fuente: Elaboración propia.

## **Farmacovigilancia activa centrada en los pacientes**

Cuba ha dado los primeros pasos para incluir la participación activa al paciente en el reporte de RAM. Un primer antecedente ha sido la implementación de un programa de reporte de efectos adversos basado en comunicación espontánea, a partir de un estudio de notificación directa por pacientes en la provincia de Guantánamo, el que permitió implementar un programa de reporte por pacientes en la provincia. Los resultados de dicho programa proporcionaron datos importantes a la Dirección Provincial de Salud y al MINSAP. Otro estudio nacional publicado hace un acercamiento al reporte realizado por la población mayor de 15 años de edad, y se obtuvo como resultado que el patrón de reacciones adversas a medicamentos referido por la población encuestada fue similar al que muestra la Ucnfv. Además, en el país se realizan acciones dirigidas a los pacientes, las que incluyen un programa de televisión “La dosis exacta”, que orienta cómo proceder ante RAM y posibles interacciones medicamentosas.

A partir del comienzo en el 2014 de la estrategia de vigilancia activa por puntos focales el CECMED en su actividad como ARN, tiene como línea de trabajo fomentar en la población el reporte activo de RAM, fundamentalmente en poblaciones especiales sobre la base de que estos son los más propensos a presentarlas.

El reporte por pacientes provee información temprana y confiable sobre las experiencias con un determinado fármaco u otro producto farmacéutico y sus posibles reacciones adversas, por lo que constituye así una valiosa fuente de información. En Cuba, debido a la educación e información apropiadas que tiene la población, el paciente no solo va a reportar reacciones adversas a fármacos convencionales, sino a productos biológicos así como preparados y técnicas de medicina natural y tradicional y otros utilizados en un tratamiento médico. Los resultados que tiene el proyecto de vigilancia activa centrada en el paciente son importantes para la toma de decisiones de la ARN en relación con la seguridad del paciente.

## **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica**

El CECMED desarrolla un conjunto de funciones en el cumplimiento de su misión de promover y proteger la salud de la población mediante un sistema de regulación, fiscalización y vigilancia sanitaria eficaz y transparente, para asegurar medicamentos, equipos y dispositivos médicos, servicios y otros productos para la salud con seguridad, eficacia y calidad.

Entre las funciones se encuentran las de inspecciones y auditorías reguladoras a fabricantes y a sus sistemas de gestión de calidad, tomando en consideración el impacto de las prácticas de fabricación en la conservación de los atributos requeridos para estos productos, con independencia de su origen y destino, así como la no incorporación de elementos de riesgo adicionales durante la elaboración.

El CECMED ejerce sistemáticamente la inspección a los fabricantes nacionales y realiza desde hace varios años inspecciones a los fabricantes extranjeros de los productos bajo su alcance, amparado por la legislación vigente, la que incluye un conjunto de buenas prácticas tanto generales como diferenciadas en cada una de las cuales está implícita su posición al respecto, sin embargo, no había tratado la actividad de farmacovigilancia de la industria de manera independiente, ni había declarado con anterioridad una política específica.

Se hace necesario entonces, destacar a la Industria Farmacéutica como un actor primordial en la vigilancia de la seguridad de sus productos. Por lo que es importante disponer de un conjunto de requisitos y actividades relacionadas que aseguren que los productos farmacéuticos sean consistentemente evaluados desde el punto de vista de la seguridad, el CECMED en el año 2015 desarrolla estas pautas desde la visión de la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, al considerar que la FV es un componente esencial de los programas de salud pública.

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica incluyen la necesidad y responsabilidades del responsable de farmacovigilancia en el laboratorio, la coordinación del grupo de FV, organización y personal, procedimientos normalizados de operaciones, gestión de las notificaciones, informes periódicos de seguridad, evaluación beneficio-riesgo, planes de gestión y minimización de riesgos, estudios posautorización, archivo y garantía de seguridad entre otros aspectos. Por último se incluye la lista de chequeo, base de las inspecciones en FV.

La aplicación de estos principios por parte de la industria farmacéutica permite garantizar la calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados a los medicamentos de los que es Titular.

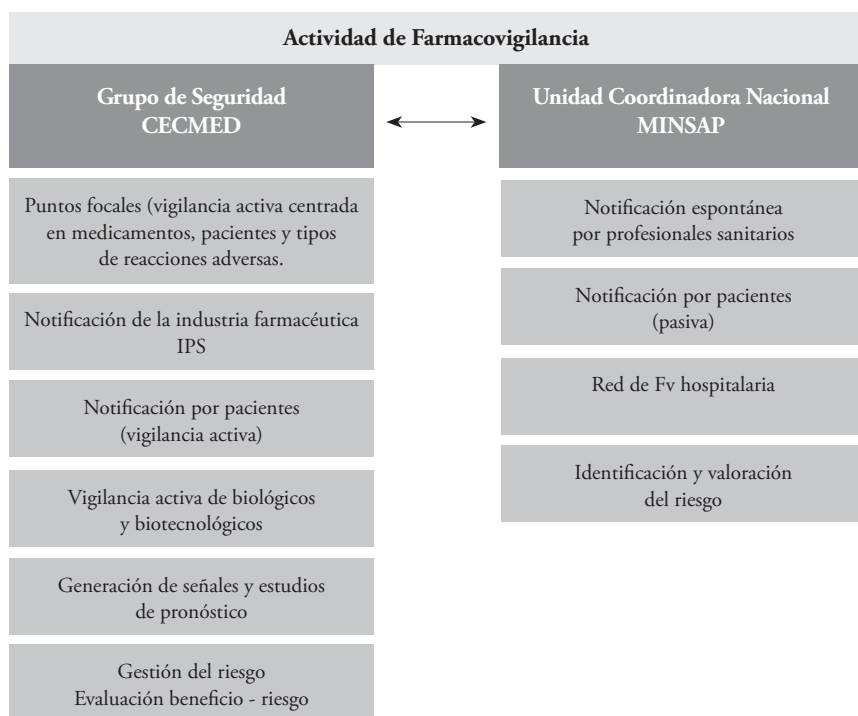
## **Retroalimentación del sistema**

En la actualidad, el CECMED mantiene estrecha relación con el resto de los subsistemas de farmacovigilancia. Mediante su red de puntos focales conduce

la vigilancia activa centrada en medicamentos, pacientes, tipos específicos de reacciones adversas, rige la notificación de la industria farmacéutica, así como la revisión de informes periódicos de seguridad, estudios posautorización y realiza inspecciones de farmacovigilancia. Prioriza la vigilancia activa de biológicos y biotecnológicos, la generación de señales y estudio de pronóstico así como la evaluación beneficio-riesgo de los medicamentos y productos farmacéuticos que se comercializan en el país desde la ARN. **Figura 3.**

La página web del CECMED [www.cecmecmed.cu](http://www.cecmecmed.cu) incluye información sobre todo lo concerniente a la farmacovigilancia con secciones dedicadas a los profesionales sanitarios, puntos focales, pacientes y la industria farmacéutica. Cuenta además con dos listas de distribución en las que se replica información sobre seguridad, terapéutica, investigación y uso racional de medicamentos. Además, se publican asesorías sobre diferentes temas relacionados con esta importante actividad.

**Figura 3: Actividad de Farmacovigilancia en Cuba.**



Fuente: Elaboración propia.



## Conclusiones

En Cuba, la farmacovigilancia forma parte imprescindible de la evaluación del uso de los medicamentos, es una actividad de la salud pública que involucra a todos los actores del Sistema Nacional de Salud y la industria BioFarmacéutica. La ARN a través de esta actividad garantiza la presencia de productos sanitarios con calidad, efectividad y seguridad para el uso en la población cubana y el mundo.

## Bibliografía

- . *Ley 41 de la Salud Pública*. Gaceta oficial. Edición ordinaria No 61. 15 de agosto de 1983. Ciudad de La Habana: MINSAP; 1988.
- . *Reglamento de la Ley de Salud Pública*. Gaceta oficial. Edición ordinaria No 12. 22 de febrero de 1988. Ciudad de La Habana: MINSAP 1988.
- . Debesa García F, Llovet Alcalde S. *La farmacovigilancia, una reflexión 23 años después*. [internet] Resumed 2000. 13(5): 216-24. Disponible en [http://www.bvvs.sld.cu/revistas/res/vol13\\_5\\_00/res04500.htm](http://www.bvvs.sld.cu/revistas/res/vol13_5_00/res04500.htm) Consultado: 23 marzo 2018.
- . Sánchez C. *Regulación de Medicamentos en Cuba. Quince años de Trabajo de la ARN*. Revista Cubana de Farmacia 2004; 38 (1, 2 y 3): 152-6.
- . Sánchez C, Yáñez R, Hevia R. *Un enfoque del desarrollo del sistema cubano de vigilancia poscomercialización para medicamentos y vacunas*. [internet] Anuario Científico CECMED 2010.; 8: 7-22. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf> Consultado: 25 febrero 2018.
- . Galindo B, Concepción D, Galindo MA, Pérez A, Saiz J. *Eventos adversos asociados a la vacunación de niños cubanos, 1999–2008*. MEDICC Review 2012 January, 14 (1): 1-8.
- . BRPSP. *Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización*. [internet] 2007. [aprox 18 p.]. Disponible en [http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res\\_BRPS-04-07.pdf](http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf) Consultado: 25 febrero 2018.
- . CECMED. *Regulación 51/2008. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de eventos adversos, 2008*. Disponible en [http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg\\_51-08.pdf](http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_51-08.pdf) Consultado: 25 febrero 2018.
- . CECMED. *Regulación 17/2008. Directrices para la investigación de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (E.S.AVI)*. [internet] 2008. Disponible en [http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg\\_17-08.pdf](http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_17-08.pdf) Consultado: 25 de febrero 2018.
- . CECMED. *Regulación 49/2007. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad a medicamentos*. [internet]. 2007. Disponible en [http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg\\_49-07.pdf](http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_49-07.pdf) Consultado: 25 de febrero 2018.

- . Sánchez González C, Hevia Pumariega R, Hernández Mullings A, Pérez Cristiá R. *Vigilancia de Medicamentos en Cuba. Desarrollo actual y nuevos retos*. Red PARF Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica [internet] 2011. Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=13898&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13898&Itemid=) Consultado: 25 de febrero 2018.
- . Sánchez González C, Pérez Cristiá R. *Fortalecimiento de la Autoridad Reguladora de Medicamentos Cubana. Hacia mejores prácticas de regulación y control*. Red PARF. [internet] 2012. Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=13907&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=13907&Itemid=) Consultado: 25 de febrero 2018.
- . MINSAP. Modelo 33-36-02 *Reporte de reacciones adversas por profesionales sanitarios*. [aprox 1 p.]. Disponible en <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/modelo-ram.pdf> Consultado: 25 de febrero 2018.
- . Jiménez López G, Debesa García F, González Delgado BE, Ávila Pérez J, Pérez Peña J. *El sistema cubano de farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos*. Rev Cub Farm. [Internet]. 2006 Abr; 40 (1): [aprox 7p.]. Disponible en [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002&lng=es) Consultado: 25 de febrero 2018.
- . Jiménez G, Alfonso I, Ávila J. *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos en Cuba*. Ediciones Médicas Argentina. [Internet]. 2008. Disponible en: [http://www.ediciones\\_médicas.com.ar](http://www.ediciones_médicas.com.ar) Consultado: 25 de febrero 2018.
- . Alfonso Orta I, Jiménez López G. *Métodos de farmacovigilancia* En: Furones JA, Lara C, Barbado DM, Jiménez G, Pérez J, Cruz MA, editores. Farmacoepidemiología. Uso racional de medicamentos. La Habana: Editorial Academia; 2010. p 98-119.
- . Colectivo de Autores. *Formulario Nacional de Medicamentos*. Cuba. [CD-ROOM]. La Habana: MINSAP, 2011.
- . Colectivo de autores. *Programa Nacional de Medicamentos VI Versión*. Ministerio de Salud Pública. La Habana, 2012. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu> Consultado: 25 febrero 2018.
- . Alfonso Orta I, Jiménez López G, Ortega Larrea G, Hevia Pumariega RB, Calvo Barbado DM, Acosta Reynaldo D. *Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba*. Revista Cubana de Farmacia 11 páginas <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/192/85>
- . Jiménez López G, Alfonso Orta I, Robaina González R, Borrero Coss NO, Fuente de la Torre I, Martínez Guerra YE, Mosqueda Gorina C y Portuondo Sánchez C. *Vigilancia activa centrada en el paciente desde la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos*. Anuario CECMED 2017 Año 15.

Disponible en [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/nuevo\\_anuario\\_del\\_cecmed\\_2017.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/nuevo_anuario_del_cecmed_2017.pdf)

. CECMED. Regulación M81/2015 *Buenas Prácticas de Farma-covigilancia para la industria farmacéutica*. Medicamentos de uso humano. [internet] 2018. Disponible en [http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg\\_M81-15.pdf](http://www.Cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_M81-15.pdf)

Consultado: 29 marzo 2018.

## 8 / PROGRAMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN ECUADOR

JULIETA LUMBANO LALAMA - PATRICIA ZAMBRANO MORA  
ELENA GALARZA FIGUEROA

La salud es un derecho garantizado en nuestra Constitución, así como el acceso a los medicamentos seguros y de calidad, en tal sentido en Ecuador un medicamento es *“toda preparación o forma farmacéutica, cuya fórmula de composición expresada en unidades del sistema internacional, está constituida por una sustancia o mezcla de sustancias, con peso, volumen y porcentajes constantes, elaborada en laboratorios farmacéuticos legalmente establecidos, envasada o etiquetada para ser distribuida y comercializada como eficaz para diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones orgánicas de los seres humanos y de los animales”*. Sin embargo, a pesar de todas las bondades que nos ofrecen, estos pueden presentar eventos adversos a medicamentos, lo que genera un impacto en la salud de los pacientes y un problema en el costo para el sistema nacional de salud. Conforme lo describe el marco regulatorio vigente los eventos adversos a medicamentos engloban las reacciones adversas a medicamentos (RAM), error de medicación (EM), falla terapéutica (FT) y evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una sospecha de RAM es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.

En Ecuador se han realizado diferentes esfuerzos para el desarrollo de la farmacovigilancia con el objetivo de ajustarse a normativas internacionales y dar cumplimiento a lo estipulado en el Art. 157 de la Ley Orgánica de Salud publicado en el Suplemento del Registro Oficial N° 423 del 22 de diciembre de 2006 que señala:

*“La autoridad sanitaria nacional garantizará la calidad de los medicamentos en general y desarrollará programas de fármaco vigilancia y estudios de utilización de medicamentos, entre otros, para precautelar la seguridad de su uso y consumo.*

*Además realizará periódicamente controles posregistro y estudios de utilización de medicamentos para evaluar y controlar los estándares de calidad, seguridad y eficacia y sancionar a quienes comercialicen productos que no cumplan dichos estándares, falsifiquen o adulteren los productos farmacéuticos”.*

De igual manera, mediante Decreto Ejecutivo No. 2007 del 21 de noviembre de 1990 se expide el Sistema Nacional de Atención Farmacoterapéutica (SINAF) publicado en el Registro Oficial 570 del 26 de noviembre de 1990, el cual resalta la necesidad e importancia de implementar la farmacovigilancia en el Ecuador.

Luego de aproximadamente 20 años el equipo de Vigilancia y Control Sanitario del Ministerio de Salud Pública (MSP) elabora el Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) mismo que fuere emitido mediante Acuerdo Ministerial N° 705 del 16 de agosto de 2011 y publicado en Registro Oficial N° 540 del 22 de septiembre de 2011.

El SNFV estaba integrado por:

- a.** Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)
- b.** Comité Provincial de Farmacovigilancia (CPFV)
- c.** Comité de Farmacovigilancia de Hospitales especializados y de Especialidades (CFVHE)
- d.** Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSM)
- e.** Los programas de Salud Pública y el Programa Ampliado de Inmunizaciones.
- f.** Profesionales de la salud del Sistema Nacional de Salud

Se realiza la I Jornada de Farmacovigilancia dirigida a profesionales de salud del ámbito público, con el propósito de socializar el Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y contó con el apoyo del Dr. Mariano Madurga, en ese entonces jefe del Departamento de Farmacología de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España.

En junio de 2012, se realizó el curso-taller denominado “Aplicación de las Normativas y Herramientas para las notificaciones de Acontecimientos Adversos a Medicamentos y Evaluación de la Información de las notificaciones recibidas, de acuerdo a referencias y procedimientos internacionales” con el apoyo técnico de técnicos especialistas de la Agencia Nacional de Vigilancia

Sanitaria de Brasil y la participación de los delegados provinciales que conformarían el Comité de Farmacovigilancia, dentro del marco del proyecto de cooperación entre ambos países.

### **Creación de la Agencia Nacional de regulación, control y vigilancia sanitaria – Arcsa.**

Mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012 se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez” y se crea el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones (INSPI) y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, estableciendo las competencias, atribuciones y responsabilidades de la Arcsa.

Por medio del Decreto Ejecutivo No. 544 de fecha 14 de enero de 2015, publicado en Registro Oficial No. 428 de fecha 30 de enero de 2015, se reforma el Decreto Ejecutivo No. 1290 creación de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, publicado en el Registro Oficial, Suplemento No. 788 de fecha 13 de septiembre de 2012, en el cual se establecen las nuevas atribuciones, responsabilidades y la competencia sancionatoria de la Agencia.

Mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012 y reformado mediante Decreto Ejecutivo No. 544 de fecha 14 de enero de 2015 y publicado en el Registro Oficial No. 428 de fecha 30 de enero de 2015; en el artículo 10 numeral 7, establece; (...) *“Implementar y ejecutar el sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia”* (...).

### **Implementación de la farmacovigilancia en los establecimientos de salud**

El Hospital General Dr. Gustavo Domínguez Zambrano perteneciente a la provincia Santo Domingo de los Tsáchilas implementó a finales de 2014 el proceso de farmacovigilancia; participaron cuatro profesionales de la rama de Bioquímica o Química y Farmacia distribuidos en los servicios de Ginecología, Pediatría, Neonatología y Cirugía. Los profesionales fueron capacitados por los Analistas de Farmacovigilancia de la Arcsa. Posteriormente conformaron el Comité de Farmacovigilancia. Durante el año 2014 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) recibió 243 reportes provenientes de establecimientos de salud.

El trabajo se fue consolidando en el año 2015 cuando se logró incorporar al equipo de farmacovigilancia por lo menos a un analista por cada Coordinación Zonal de la Agencia como responsable del proceso de farmacovigilancia en sus territorios; de igual manera se incorporaron tres analistas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, completando un equipo de quince colaboradores a nivel nacional para promover los temas relacionados a este importante programa.

Se inicia el plan piloto de implementación del programa de farmacovigilancia en el Ecuador cuyo objetivo fundamental fue el de socializar a los hospitales el Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV), acuerdo N° 705, aprobado mediante registro oficial N° 540 el 22 de septiembre del 2011, en el cual se establecen las funciones de los diferentes integrantes del SNFV, así como el formato para el reporte de tarjeta amarilla y plazos para notificar las sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

En una segunda fase se realiza la convocatoria a los líderes de los servicios médicos, líderes de farmacia, responsables de los comités de farmacovigilancia y gerentes hospitalarios, para establecer el procedimiento del reporte de notificación de sospechas de RAM según reglamentación vigente y a su vez para la conformación del comité farmacovigilancia.

En una tercera fase se realizó la capacitación a los miembros del comité farmacovigilancia con el objetivo de realizar el análisis de causalidad de las RAM reportadas para ser enviadas posteriormente al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y tomar las decisiones correspondientes.

Inicialmente se escogieron 50 instituciones de salud a nivel nacional entre públicas y privadas a cuyas autoridades se les explicó las fases de implementación y la importancia de su ejecución, sin embargo más hospitales decidieron participar tales como:

- Hospital General Provincial Luis Gabriel Dávila
- Hospital San Vicente de Paúl
- Hospital General Delfina Torres de Concha
- Hospital San Luis de Otavalo
- Hospital José María Velasco Ibarra
- Hospital Francisco de Orellana
- Hospital General Docente de Riobamba

- Hospital del Puyo
- Hospital Provincial de Latacunga
- Hospital Rodríguez Zambrano
- Hospital Jipijapa
- Hospital Pichincha
- Hospital Miguel Alcívar
- Hospital Gustavo Domínguez
- Hospital Verdi Cevallos
- Hospital Napoleón Dávila Córdova
- Hospital Liborio Panchana
- Hospital Noboa Montenegro
- Hospital IESS Federico Bolaños
- Hospital León Becerra
- Hospital Martín Icaza
- Hospital Oskar Jandal
- Hospital Sucúa
- Hospital Macas
- Hospital Homero Castanier
- Hospital Vicente Corral Moscoso
- Hospital José Carrasco Arteaga IESS
- Hospital de SOLCA
- Hospital Ángel Loayza Ollague (Maternidad Santa Rosa)
- Hospital Básico de Huaquillas
- Hospital Básico de Arenillas
- Hospital Básico de Catacocha
- Hospital Isidro Ayora
- Hospital Básico de Vilcabamba
- Hospital Julius Doepfner de Zamora
- Hospital de Yantzaza
- Hospital Básico José Miguel Rosillo
- Hospital Básico de Saraguro
- Hospital Teófilo Dávila
- Hospital Matilde Hidalgo de Procel
- Hospital de SOLCA Guayaquil
- Hospital Neumológico Alfredo J. Valenzuela
- Hospital Pediátrico Francisco Icaza Bustamante



- Hospital Maternidad Marianita de Jesús
- Hospital Universitario de Guayaquil
- Hospital Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña
- Hospital Abel Gilbert Pontón
- OMNI Hospital
- Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo
- Hospital de Yaruquí
- Hospital Julio Endara
- Hospital de atención Integral de adulto Mayor
- Hospital Eugenio Espejo
- Hospital Metropolitano
- Hospital Pable Arturo Suárez

Con el objetivo de contar con un equipo profesional competente la Arcsa gestionó capacitaciones nacionales e internacionales en temas relacionados a farmacología y farmacovigilancia brindados por prestigiosas entidades de educación superior como es el Colegio de Químicos, Bioquímicos y Farmacéuticos de Pichincha y con la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) en México.

Adicionalmente, se adquirió la licencia del programa *Micromedex Solutions®* como fuente de consulta oficial para los analistas de farmacovigilancia del Arcsa; posteriormente se inician los trámites para el uso del programa informático Vigiflow como base de datos nacional y gestionar la incorporación del Ecuador al programa internacional de monitoreo de medicamentos *Uppsala Monitoring Centre* de la OMS.

El 2015 culmina con 68 hospitales que formaban parte del Plan Piloto de implementación del programa de Farmacovigilancia; los analistas de las Unidades Zonales a nivel nacional lograron capacitar a más de 7.000 profesionales de la salud e ingresaron al CNFV un total de 916 notificaciones de eventos adversos. Estos reportes eran analizados por los técnicos del CNFV y de las Unidades Zonales brindando respuesta a cada notificación clasificada como “grave” al notificador del establecimiento de salud para incentivar la cultura del reporte y se publicaron 96 alertas procedentes en la página web de la Agencia.

Finalmente debido a las denuncias y consultas realizadas a través del correo del Centro Nacional de Farmacovigilancia nació la necesidad de realizar la búsqueda, monitoreo y seguimiento de ventas de productos de consumo

humano que se encontraban ofertándose, promocionándose y vendiendo a través de redes sociales y plataformas de comercio virtual. Para realizar dicha actividad se creó la cuenta de Control posterior en Facebook y en Mercado Libre con la finalidad de detener este tipo de comercialización de productos de consumo humano, emitiendo a los propietarios de dichas cuentas un mensaje sobre el canal legal de adquisición principalmente de medicamentos.

### **Nuevo marco regulatorio**

en agosto del 2016, se contó con la presencia de Carolina Alfaro, ISP de Chile; Cecilia Acuña, OPS/OMS; José Peña Ruz, OPS/OMS, para la visita de seguimiento con el objetivo de reportar la implementación de los indicadores de capacidad regulatoria con miras a identificar fortalezas y oportunidades de mejora de la Agencia Regulatoria Nacional (ARN) en el marco de la evaluación para “Designación de Autoridades Regulatoras de Medicamentos de Referencia Regional (ARN<sub>r</sub>)”. El proceso de evaluación y calificación de las ARNs se basa en la verificación de indicadores contenidos en la herramienta de recolección de datos, este instrumento se fundamenta en recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el fortalecimiento de los Organismos Reguladores.

En virtud que la normativa que estaba vigente (Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV), Acuerdo N° 705, aprobado mediante registro oficial N° 540 el 22 de septiembre del 2011), presentaba discrepancias con el modelo de gestión de la Arcsa se realiza la propuesta de:

1. Ampliar los integrantes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia
2. Establecer directrices para la gestión de eventos adversos
3. Ampliar los formatos de notificación y los tipos de eventos adversos
4. Establecer el flujo de la información dentro del SNFV
5. Implementar el Sistema Informático para la notificación de eventos adversos

Por lo antes expuesto, mediante informe jurídico No. ARCSA-DAJ-2016-018, la Dirección de Asesoría Jurídica de la Arcsa emitió el correspondiente Informe Jurídico, en el que se concluyó en su parte pertinente, lo siguiente: *“El manejo e implementación del Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia una de las Atribuciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia*

*Sanitaria-ARCSA, esta dirección considera jurídicamente viable y procedente que la ARCSA, emita la Normativa Técnica Sanitaria sustitutiva para el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, e incluso considerarlo pertinente, que disponga la derogación del Acuerdo Ministerial 705 emitido por el Ministerio de Salud Pública”.*

De conformidad a las nuevas atribuciones contempladas en el numeral 2, del artículo 10 del Decreto Ejecutivo No. 1290, reformado mediante Decreto Ejecutivo No. 939, publicado en el Registro Oficial No. 544 de fecha 30 de enero de 2015 la Dirección Ejecutiva del ARCSA, en uso de sus atribuciones resuelve: Expedir la Normativa Sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Resolución 020 publicada en Registro Oficial 856 el 06 de octubre del 2016, la cual establece como objeto en el Art. 1 *“definir las funciones para los integrantes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia - SNFV, y establecer el proceso para la detección, identificación, notificación, cuantificación, evaluación, prevención, comprensión y gestión de los riesgos asociados al uso y consumo de medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización y productos naturales procesados de uso medicinal que poseen registro sanitario ecuatoriano, que se fabriquen y comercialicen en el país; así como aquellos autorizados por excepción, y los que ingresan del extranjero por homologación, a fin de vigilar la eficacia, efectividad, calidad y seguridad de los mismos para precautelar la salud de la población”.*

Las disposiciones de esta Normativa Técnica Sanitaria son de aplicación obligatoria para todos los integrantes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

El Art. 2 de la Normativa Sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Resolución 020 establece que el SNFV, está conformado por:

- 1.** El Ministerio de Salud Pública
- 2.** La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA
  - a.** Centro Nacional de Farmacovigilancia
  - b.** Unidades Zonales de Farmacovigilancia
  - c.** Comité de Expertos Externos de la ARCSA
- 3.** Establecimientos del Sistema Nacional de Salud, correspondientes a la Red Pública Integral de Salud y la Red Privada Complementaria
- 4.** Establecimientos Farmacéuticos
- 5.** Titulares del Registro Sanitario
- 6.** Profesionales de salud
- 7.** Centros de Investigación Clínica e Investigadores de Ensayos Clínicos

**8.** Otras Instituciones como: Universidades, Centros de Información de Medicamentos, Centros de información Toxicológica, Colegios de Profesionales de la Salud, Asociaciones de Profesionales de la Salud, Asociaciones de pacientes

**9.** Pacientes

La Red Pública Integral de Salud (RPIS) está conformada por instituciones públicas prestadoras de salud y las instituciones públicas aseguradoras de salud: el Ministerio de Salud Pública (MSP), Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social-IESS (seguro general de salud individual y familiar, seguro social campesino, seguro de riesgos del trabajo), Instituto de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas del Ecuador - ISSFA y el Instituto de Seguridad Social de la Policía Nacional - ISSPOL, como lo dispone el artículo 360 de la Constitución de la República del Ecuador, a esta red debe articularse las unidades de atención de la dirección de rehabilitación social. Por otro lado, la Red privada complementaria está conformada por el conjunto de instituciones privadas prestadoras de servicios de salud, empresas privadas de seguros de salud y medicina prepaga, que laboran en el país, con y sin fines de lucro.

Para el funcionamiento del SNFV, la Arcsa contemplará la siguiente organización en la Normativa vigente:

- a.** El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) actuará como núcleo y funcionará en la planta central de la Arcsa; estará conformado por los analistas de Farmacovigilancia de la Dirección de Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos de Uso y Consumo Humano de la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior. El CNFV en los procesos de toma de decisiones de eventos adversos graves esperados o inesperados y eventos adversos leves de alta incidencia, serán asesorados por los miembros del Comité de Asesores Internos de la Arcsa, de acuerdo con el Instructivo emitido para su efecto.
- b.** Las Unidades Zonales de Farmacovigilancia (UZFV) estarán conformadas por los analistas de farmacovigilancia de cada una de las coordinaciones zonales del Arcsa.
- c.** El Comité de Expertos Externos en Farmacovigilancia de la Arcsa; este organismo estará conformado por especialistas con elevada calificación y

alto nivel de especialización en cada una de las áreas que la Arcsa solicite a través de la Dirección Ejecutiva.

Adicionalmente, se enfatiza en la Normativa vigente cuáles son las funciones y obligaciones que tienen cada uno de los miembros del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

El Ministerio de Salud Pública, como ente rector de la política pública en salud, valorará la información generada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia a fin de establecer las políticas públicas pertinentes; coordinará junto con el Centro Nacional de Farmacovigilancia el reporte de las alertas detectadas a las Agencias Internacionales de Farmacovigilancia, especialmente UPPSALA y a las Agencias Reguladoras de Referencia Regional; garantizará el continuo intercambio de información de los Establecimientos que conforman el Sistema Nacional de Salud con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, a través de políticas e incentivos en el ámbito de su competencia.

Así mismo, el CNFV, Unidades Zonales de Farmacovigilancia, Comité de Expertos Externos en Farmacovigilancia del Arcsa, Profesionales de salud y pacientes tienen responsabilidades específicas detalladas en la Normativa Sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Resolución 020.

Es importante recalcar que de acuerdo a la Normativa actual todos los establecimientos del Sistema Nacional de Salud de la Red Pública Integral de Salud y la Red Privada Complementaria de los niveles 2 y 3 de atención hospitalaria deben conformar Comisiones Técnicas de Farmacovigilancia. Estas Comisiones son estructuras técnicas funcionales permanentes de apoyo y vinculadas a los Comités Técnicos de Farmacoterapia, creadas con la finalidad de fomentar la utilización segura, racional y eficiente de los medicamentos mediante las notificaciones de sospecha de eventos adversos, información que deberá ser entregada al servicio farmacéutico del establecimiento de salud para su evaluación, con el objetivo de formular estrategias para lograr su prevención o minimización a través de la aplicación de medidas de mejoramiento continuo de la calidad y de la promoción de su reporte.

La Comisión Técnica de Farmacovigilancia estará conformada por el Coordinador/a Técnico/a, el Secretario/a Técnico/a y los Vocales Técnicos quienes tendrán a su cargo funciones específicas.

Durante 2016 se capacitó a 10.197 profesionales de salud en 230 establecimientos; ingresaron al CNFV 4.198 notificaciones de eventos adversos de

las cuales 1.437 provinieron de los hospitales y 2.762 por la Industria Farmacéutica. Adicionalmente se emitieron 337 informes técnicos de respuestas a los casos graves a los notificadores con el objetivo de incentivar la cultura del reporte de notificación espontánea en el país.

### **Fortalecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) inicia 2017 con 22 analistas quienes desarrollan la gestión de capacitación, seguimientos a las Comisiones de Farmacovigilancia en todo el territorio nacional. En marzo 2017, la Organización Mundial de la Salud nombró al país como Miembro Oficial N°. 126 del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, mediante el Centro de Monitoreo Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés) que es el ente colaborador para el monitoreo internacional de fármacos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual se encarga de asesorar, documentar e informar a los centros de Farmacovigilancia de sus países miembros sobre los beneficios o riesgos de los medicamentos que consumen. Esto representa un importante logro para Arcsa, en cuanto a los avances en investigación e información científica a las que tiene acceso para el cuidado de la salud de la población ecuatoriana.

Mediante **Oficio Nro. MSP-SNVSP-2017-0152**, de fecha 11 de mayo de 2017, suscrito por la Subdirección Nacional de Vigilancia y Salud Pública; invita a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, a formar parte de la capacitación en temas de Farmacovigilancia, tales como: aplicación de normativas y herramientas para el manejo de la información de seguridad en el uso de medicamentos, dictado por expertas en este tema de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil - ANVISA. El mismo se llevó a cabo del 5 al 8 de junio de 2017; en las instalaciones del auditorio del Ministerio de Salud Pública.

En septiembre 2017, contamos con la presencia del equipo evaluador de Laura Pineda, INVIMA, Colombia; Eldy Neira, INVIMA, Colombia, María Luz Pombo, OPS/OMS; Murilo Freitas, OPS/OMS; José Peña Ruz, OPS/OMS, con el objetivo de dar continuidad al reporte de los hallazgos más relevantes en la implementación de los indicadores de capacidad regulatoria con miras a identificar fortalezas y oportunidades de mejora de la ARN en el marco de la evaluación para “Designación de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de Referencia Regional (ARNr)”.

En referencia a las opiniones recibidas por el equipo evaluador OPS/OMS los diferentes actores del SNFV dan a conocer sus expectativas que tienen de la Agencia sobre la visión de la Farmacovigilancia en nuestro país. En este sentido, el Ministerio de Salud Pública manifiesta: “(...) *Mejorar la seguridad y calidad de vida de nuestros pacientes, a través de tres pilares: detección oportuna, comprensión y prevención de efectos adversos y riesgos asociados al uso de medicamentos, para evitar desenlaces fatales. Lograr ser reconocidos como Autoridad Sanitaria Nacional fortalecida a nivel local, regional y mundial, en lo relacionado con el monitoreo de reacciones adversas y generación de información de seguridad de medicamentos, por intermedio de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, entidad técnica competente en el fortalecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con la incorporación de nuevos procesos a través de la vigilancia activa, estudios poscomercialización, incrementar tanto la notificación de eventos adversos, la capacitación técnica, el presupuesto asignado y el apoyo de las autoridades del sistema nacional de salud en la implementación de comités de Farmacovigilancia, entre otros (...)*”.

El responsable de Farmacovigilancia de Sanofi en Ecuador señala lo siguiente “(...) *Sanofi ha sido testigo del fortalecimiento y fácil adaptación de Ecuador al creciente impacto de la Farmacovigilancia a nivel mundial en los últimos 4 años. Resulta increíble lo superficial que se manejaba un sistema de vigilancia de los medicamentos registrados en el país años atrás, sin embargo el establecimiento de Normativas, Reglamentos (para planes de gestión/manejo de riesgos, para IPS/PSUR), estructuración y creación de un sistema nacional de FV gestionando sistemas de calidad (en formación del personal, documentos, gestión de datos), centro regionales, organismos sanitarios y profesionales han permitido que se vaya generando una cultura de notificación voluntaria, muy resistida en varios sectores de la salud en un principio.*

*La aplicación de métodos como notificación espontánea, evaluación de casos, evaluación de la causalidad, identificación de señales y técnicas de comunicación lo seguirán mejorando, pero lo preocupante es la falta de recurso que tenemos para dar cumplimiento a lo establecido.*

*Ecuador a través de sus autoridades mantiene una idea muy clara en que el captar nuevas RAM, de manera directa ágil y fácil, con páginas web, formularios digitales con los principales organismos sanitarios, hospitales, colegios, profesionales de la salud, sociedades, organizaciones de Seguridad del Paciente entre otros, mejorará y fortalecerá el sistema nacional de FV. Sin embargo nos ha resultado muy difícil alinearnos completamente a normas internacionales reconocidas y adoptadas mundialmente (...)*”.

El Dr. Mauricio Heredia, Gerente del Hospital Carlos Andrade Marín – IESS, comenta que *“a partir del 2015 se implementó un área técnica de Farmacovigilancia con personal capacitado para optimizar los procesos operativos de farmacovigilancia, y hasta el momento cuenta con un equipo que se acerca a los médicos, que cada vez están más conscientes de la importancia de Farmacovigilancia levantan los reportes y dan seguimiento hacia el ente rector. El personal de Farmacovigilancia del hospital trabaja las 24/7 realizando acompañamiento a los médicos, residentes, pacientes y farmacéuticos a levantar el reporte; además brindan capacitaciones continuas, dispone de material audiovisual permanente, de sistemas comunicacionales que determinen la concientización del médico con el afán de llegar a un cambio cultural del reporte, que se vea a la Farmacovigilancia como lo que es, para implementar seguridad tanto para el médico como para el paciente. Esta recopilación de sospechas de eventos adversos a medicamentos, se basa en un trabajo en equipo que brinda la asesoría técnica correspondiente, el personal realiza un análisis técnico de cada uno de los casos de acuerdo a su gravedad de las sospecha de RAM, finalmente todos los reportes son enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia”*.

Desde el 2015, el Establecimiento Hospitalario comenzó con 12 reportes; el 2017 registró 564 notificaciones de eventos adversos; en enero 2018, culminó con 48 reportes. La Comisión de Farmacovigilancia continuará fortaleciendo la cultura de notificación.

El Dr. Widmark Enrique Báez Morales, Docente de Farmacología en la Universidad Técnica del Norte-Ibarra comenta: *“Empezamos formalmente de cero como institución, nos dimos cuenta que la Farmacovigilancia en la parte teórica ya estaba instaurada porque dentro de un pensum o de una malla curricular se estudia pero es una revisión bibliográfica. Nos dimos cuenta que los proveedores de salud tenían nociones sobre la parte teórica pero en la parte práctica visualizamos que no se hacía casi nada. Con nuestros estudiantes realizamos una encuesta a los profesionales de la salud enfocándonos en médicos, enfermeras, odontólogos y farmacéuticos de la provincia de Imbabura sobre la Farmacovigilancia con la finalidad de crear conciencia en los estudiantes para que se den cuenta de la transcendencia de lo teórico a lo práctico dentro de la Farmacovigilancia. Dentro de los resultados evidenciamos que los profesionales conocen lo que es la Farmacovigilancia pero no todos la aplican (...)”*.

La Arcsa a través de la Dirección Técnica de Elaboración, Evaluación y Mejora Continua de Normativa, Protocolos y Procedimientos con el Centro Nacional de Farmacovigilancia elaboran los diferentes Instructivos Externos sobre las diferentes actividades relacionadas al área de Farmacovigilancia los



mismos que son dirigidos a los Establecimientos de Salud, Titulares de Registro Sanitario y ciudadanía en general con el objetivo de establecer lineamientos estandarizados de los procesos que se ejecutan. Todos los Instructivos Externos y Normativas son previamente sometidos a consulta pública a través de la página web de la agencia con el propósito de que los interesados realicen las observaciones respectivas, posteriormente la Agencia en un procedimiento interno analizará las observaciones y/o comentarios emitidos.

Entre los Instructivos Externos que se encuentran vigentes y son de conocimiento público los siguientes:

- Notificación de Eventos Adversos a Medicamentos para Establecimientos de la Red Pública Integral de Salud, Red Privada, Profesionales de Salud y Pacientes versión 3.0
- Instructivo Externo de Reporte de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) versión 1.0
- Elaboración de Informes Periódicos de Seguridad IPS (PSUR)/ Informes Periódicos de Evaluación de Beneficio –Riesgo (PBRER) versión 3.0

Desde que entró en vigencia la Normativa 020 de Farmacovigilancia, la Arca a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia, ha motivado a las instituciones de salud, establecimientos farmacéuticos, profesionales de la salud y pacientes para que sean los principales actores de la notificación de las reacciones adversas a medicamentos, con el propósito de contribuir con medicamentos más seguros y eficaces.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia culmina el año 2017 con los siguientes resultados:

- 12.477 Profesionales de salud en 281 Establecimientos de Salud y Farmacéuticos
- 3.023 notificaciones ingresadas al CNFV de las cuales 1.788 fueron compartidas con la Base de datos del Uppsala Monitoring Centre;
- 198 Informes técnicos de respuesta a los notificadores de los Hospitales.
- 54 alertas procedentes.
- 19 Notialertas y 7 Reportes de Seguridad publicados en la página web de la Agencia.

- 35 notificaciones de Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (Esavi).

## **Objetivos del CNFV en el 2018**

Para el 2018 la Arcsa a través del CNFV tiene como principales objetivos:

- Continuar con la concientización de los ecuatorianos sobre la importancia de la notificación de los eventos adversos relacionados a los medicamentos.
- Incrementar el número de reportes de Eventos Supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización (ESAVI).
- Iniciar un Plan piloto de notificación online (e-Reporting) en los Establecimientos de Salud que posean una Comisión de Farmacovigilancia fortalecida, por el momento están participando de este proyecto el Hospital Metropolitano, Hospital Carlos Andrade Marín ambos de la ciudad de Quito.
- Fortalecer la transmisión electrónica E2B de los ICSR (Reportes de Seguridad de Casos Individuales) con los Titulares de Registro Sanitario.
- Ejecutar las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en los Establecimientos Farmacéuticos (Laboratorios, Distribuidoras y Casas de representación Farmacéuticas) y para los Establecimientos de Salud Nivel 2 y 3 de atención Hospitalaria.

La Arcsa a través de su página web [www.controlsanitario.gob.ec](http://www.controlsanitario.gob.ec) y redes sociales oficiales mantiene informada a la ciudadanía sobre las Alertas sanitarias procedentes en el país, así como también dar a conocer los diferentes Reportes de Seguridad de los medicamentos a los profesionales sanitarios con el objetivo de precautelar la salud de los ecuatorianos. En este contexto, a partir del 2018 la Agencia puso a disposición de la ciudadanía el aplicativo para celular Arcsa móvil por medio del cual las personas pueden corroborar el estatus del Registro Sanitario (vigente, suspendido o cancelado) de los Medicamentos; de encontrar alguna inconsistencia se procederá a realizar la respectiva denuncia a la Agencia en tiempo real.

Del 24 al 26 de septiembre de 2018 se llevará a cabo en la ciudad de Guayaquil el Sexto Curso de Farmacovigilancia ISO-P-UMC el cual tiene como misión contribuir a un mejor conocimiento y comprensión del uso seguro y eficaz de los medicamentos, antes y después de la comercialización.

La Arcsa por medio del CNFV se compromete con los ciudadanos a vigilar el perfil de seguridad de los medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos que contengan sustancias catalogadas como sujetas a fiscalización, productos naturales procesados de uso medicinal que posean Registro Sanitario ecuatoriano, fabricados y comercializados en el país; así como aquellos autorizados por excepción, y los que ingresan del extranjero por homologación como parte de nuestra misión de *“Contribuir a la protección de la salud de la población, a través de la gestión del riesgo de los productos de uso y consumo humano, así como de los establecimientos sujetos a vigilancia y control sanitario, facilitando a la vez el desarrollo del sector productivo nacional, entregando una atención ágil y expedita a los usuarios individuales e institucionales”*.

## **Bibliografía**

- . <http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/12/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD.pdf>
- . <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnvc/archivos/Regla.%20Sugmi.pdf>
- . <http://www.hgp.gob.ec/index.html/images/documentos/normas/2%20REGLAMENTO%20PARA%20EI%20FUNCIONAMIENTO%20DEL%20SISTEMA%20NACIONAL%20DE%20FARMACOVIGILANCIA.pdf>
- . <http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/12/DECRETO-EJECUTIVO-1290.pdf>
- . [http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/12/RESOLUCI%C3%93N\\_ARCSA\\_DE\\_020\\_2016\\_YMIH\\_FARMACOVIGILANCIA-1.pdf](http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/12/RESOLUCI%C3%93N_ARCSA_DE_020_2016_YMIH_FARMACOVIGILANCIA-1.pdf)
- . <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
- . <http://www.controlsanitario.gob.ec/sistemafarmacovigilancia/>
- . <http://www.controlsanitario.gob.ec/documentos-vigentes/>
- . <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>
- . <https://www.who-umc.org/education-training/event-calendar/>
- . <http://www.controlsanitario.gob.ec/protocolo-de-uso-de-aplicativo-arcsa-movil/>

## 9 / EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

ABRIL MARCELA HERRERA SOLORIO  
HILDA DURÁN ÁLVAREZ

Los sistemas de farmacovigilancia se establecieron con el propósito de verificar la seguridad de los medicamentos autorizados, basándose en la notificación espontánea de las reacciones adversas y estableciendo la vigilancia obligatoria de todos los medicamentos a fin de efectuar seguimiento a la eficacia terapéutica, evitar su uso en indicaciones no autorizadas, prevenir las reacciones adversas, detectar y gestionar cualquier cambio en el balance riesgo-beneficio del producto farmacéutico, promoviendo así la protección de la salud pública mediante el uso seguro de medicamentos. Su función primordial es la de proteger a la población usuaria de los medicamentos al detectar eventos adversos de baja frecuencia así como aumentos o disminuciones de los ya conocidos, obtener y proveer información que ratifique el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas actualmente comercializadas, determinar si existe o no relación causal de efectos adversos asociados al uso de medicamentos, eliminar del mercado productos no seguros para la población, generar señales que den origen a la investigación poscomercialización del fármaco empleado y, en caso necesario, promover las modificaciones pertinentes al Registro Sanitario.

Los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia (SNFV) están constituidos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), por un Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) el cual tiene como finalidad gestionar el SNFV definiendo procesos para la ejecución de sus actividades y actuar como centro de referencia en materia de farmacovigilancia en el país. México cuenta con una estructura sólida que permite hacer frente a las necesidades y demandas de la salud pública, siendo la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y del CNFV los responsables de llevar a cabo las actividades de farmacovigilancia en el país.

La COFEPRIS fue creada el 5 de junio de 2001 mediante la publicación del “Decreto de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios” en el Diario Oficial de la Federación, estableciendo así el ordenamiento y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud,

con autonomía administrativa, técnica y operativa, conformada por siete unidades administrativas estratégicas denominadas Comisiones, responsables del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitarios en los términos de la Ley General de Salud (Artículo 17 bis), el cual estipula que la COFEPRIS ejercerá:

1. El manejo de los residuos peligrosos.
2. El control y vigilancia de los establecimientos de salud, medicamentos y otros insumos para la salud.
3. El control sanitario de la disposición y trasplante de órganos, tejidos y células de seres humanos y sus componentes.
4. Proponer la política nacional de protección para productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materias primas y aditivos que intervengan en su elaboración.
5. La prevención y el control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre.
6. La salud ocupacional y el saneamiento básico.
7. El control y vigilancia sanitaria en materia de importación y exportación de productos, así como de los establecimientos dedicados al proceso de los productos y los establecimientos de salud.
8. Participar en la instrumentación de acciones de prevención y control de enfermedades, así como de la vigilancia epidemiológica.
9. El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
10. El control sanitario de la publicidad de las actividades, productos y servicios.
11. La sanidad internacional.

En 2003 se constituyó el Sistema Federal Sanitario (SFS) con el propósito de transferir hacia las entidades federativas facultades y atribuciones de competencia exclusiva del Gobierno Federal, teniendo como objetivo organizar, armonizar y homologar un área especializada en materia de Riesgos Sanitarios en cada entidad federativa, creando Comisiones Estatales de Protección contra Riesgos Sanitarios (COESPRIS), estructuradas acorde con los lineamientos de la COFEPRIS logrando así que de manera coordinada, y como

autoridades sanitarias; dichas atribuciones sean ejercidas por la Federación y los Estados, siendo conducidas a nivel nacional por la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS.

El CNFV, a través del programa permanente farmacovigilancia (PPFV), tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el país en colaboración con las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud de las diferentes Entidades Federativas del país, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario, distribuidores y comercializadores. Como resultado de las actividades que realiza, es capaz de brindar aportes científicos para la utilización racional de los medicamentos con base en el análisis de toda la información proveniente de las diferentes actividades de farmacovigilancia y establecer políticas y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional y basándose en la apreciación de la relación beneficio-riesgo y costo-beneficio del uso de los medicamentos a través de la modificación y publicación de las Normas Oficiales Mexicanas (NOM).

Dentro de las funciones del CNFV, se encuentran establecer y difundir las políticas, lineamientos, criterios, metodologías, programas, manuales, procedimientos, guías, así como los requerimientos y formatos en materia de farmacovigilancia, promover acciones en materia de seguridad que contribuyan al bienestar de los pacientes y al uso racional de los medicamentos y vacunas, en apego al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos de la OMS, recibir notificaciones de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM), Reacción Adversa a un Medicamento (RAM), Evento Adverso (EA), Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. México ha implementado diversos mecanismos de notificación y actualmente dichos reportes llegan al CNFV a través del sistema de notificación en línea NotiReporta, una herramienta electrónica unificada y estandarizada bajo el formato de reporte ICH-E2B, el cual incorpora el diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) que permite la captura de la información relativa a las notificaciones de sospechas de SRAM.

Otras de sus funciones es verificar la información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas emitido por el titular o su representante legal en México y retroalimentarlo con la finalidad de que los titulares del

registro sanitario tomen las acciones correctivas y preventivas pertinentes. Además es responsable de obtener, analizar y emitir opiniones derivadas de la información presentada en los Reportes Periódicos de Seguridad (RPS), los cuales proporcionan información relacionada con los beneficios y riesgos de un medicamento o vacuna en la práctica médica diaria y el uso a largo plazo en la etapa posterior a la autorización en poblaciones especiales, o bien de aspectos que no pudieron ser evaluados en los estudios clínicos realizados previos a la autorización. Evaluar y aprobar los protocolos de estudios de farmacovigilancia, solicitar la finalización anticipada o suspensión de un estudio clínico cuando se identifique que los riesgos superan los beneficios de continuar con el estudio.

Finalmente, también se encarga de la evaluación y aprobación de los Planes de Gestión de Riesgos (PGR) de medicamentos y vacunas con el propósito de garantizar la seguridad del paciente que usa el medicamento de acuerdo con las condiciones reales de uso así como de atender las actividades de farmacovigilancia en coordinación con otras agencias internacionales regulatorias y de seguridad en medicamentos y vacunas.

Otros de los participantes de las actividades de farmacovigilancia en el país son:

- Los Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV) son instancias Estatales encargadas de la ejecución de las actividades de FV de manera coordinada con el CNFV en el centro estatal; están encargadas de fomentar y promover la calidad de la notificación con los profesionales de la salud y la población así como de notificar al CNFV los casos recibidos de SRAM, EA, RAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas en la entidad federativa de que se trate, además de coordinar las actividades de las unidades de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud dentro de su entidad federativa.
- El Centro Institucional Coordinador de Farmacovigilancia (CICFV), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) o los Institutos de Salud coordinan las actividades de las diversas Unidades de Farmacovigilancia de una institución, y son los responsables de incentivar y promover la calidad de la notificación con los profesionales de la salud en las instituciones, notificar al CNFV los casos recibidos de toda SRAM, EA, RAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de

los medicamentos y vacunas, además, participar coordinadamente con el CNFV y los titulares del registro sanitario o sus representantes legales en los estudios de farmacovigilancia aprobados por el CNFV.

- Las Unidades de Farmacovigilancia (UFV) son las encargadas fomentar, llevar a cabo la recepción, registro y notificación de los reportes de casos individuales de SRAM, RAM, ESAVI y EA o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas haciendo énfasis en garantizar la calidad de la información requerida para notificar así como de la implementación y desarrollo de las actividades de farmacovigilancia.
- Los Titulares de Registro Sanitario (TARC) o sus representantes legales son los responsables de elaborar los RPS, PGR y reportes de seguridad en estudios clínicos enviados al CNFV, informar al CNFV sobre las alertas de seguridad nacionales o internacionales de productos comercializados o en proceso de solicitud de registro sanitario así como de la última versión de la IPPA (Información para Prescribir Amplia) o bien, actualizar la IPPA cada vez que existan cambios en cualquier sección que afecte el perfil de seguridad de los medicamentos y vacunas.
- El Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) es la UFV de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa en la ejecución de las actividades de farmacovigilancia.
- Las instituciones o establecimientos donde se realice investigación para la salud deberán solicitar al CNFV la aprobación y asignación del patrón de codificación de notificación individual para todos los protocolos de los estudios de FV, además de elaborar y enviar los reportes de seguridad en estudios de FV al CNFV.
- Distribuidores/comercializadores (puntos de venta) llevan a cabo la recepción, registro y notificación de los reportes de casos de SRAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.
- Profesionales de la salud deben mantenerse informados y actualizados sobre el perfil de seguridad de las vacunas y medicamentos que prescriban, dispensen o administren así como de retroalimentar a sus pacientes con información de la seguridad de los medicamentos y vacunas que consumen, además de indicarles, en caso de presentar cualquier EA, SRAM, ESAVI y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas la conducta a seguir.



- Pacientes o consumidores deben notificar al CNFV o a cualquier otro integrante de la farmacovigilancia cualquier SRAM y/o ESAVI que se presente durante y después de la administración de los medicamentos y vacunas, incluyendo aquellas relacionadas con el mal uso, abuso, sobredosis, falta de efectividad o errores de medicación que se presenten durante y después de la administración de los medicamentos (prescritos o no por un médico) y vacunas.

Las actividades de farmacovigilancia en México se encuentran sustentadas por un marco jurídico-normativo que establece:

1. “Todas las personas tienen derecho a la protección de la salud” (Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Artículo 4, párrafo cuarto).
2. Se debe informar a las autoridades sanitarias los efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos, insumos para la salud o por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos (Ley General de Salud –LGS–, artículo 58).
3. La Secretaría de Salud concederá la autorización de los medicamentos cuando se demuestre que las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad y eficacia exigidas (Ley General de Salud, artículo 222).
4. Deben hacerse de conocimiento inmediato las RAM u otros insumos que se presenten por el uso de estos (Reglamento de Insumos para la Salud (Reglamento de Insumos para la Salud, artículo 38).

La organización del Sistema Mexicano de Salud, junto con la publicación de las Normas Oficiales en materia de farmacovigilancia (NOM), establecen marcos regulatorios para las dependencias y entidades federativas, las personas que formen parte del Sistema Nacional de Salud, titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas para mejorar la protección de la salud y el uso seguro de los medicamentos.

México es en la actualidad un referente, no sólo en América Latina, sino también a nivel mundial dado su gran compromiso de proteger la salud de la población contra cualquier daño que pueda ocasionar el uso de los medicamentos. Es así, que el 2 de julio de 2012, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) reconoció a la COFEPRIS como parte del programa de cooperación técnica de la organi-

zación como Autoridad Nacional Reguladora de Referencia Regional en Medicamentos y Vacunas, validando como competente y eficiente su desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos (Agencia Nivel IV), formando parte, junto con la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria en Brasil (ANVISA), la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT), el Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos de Colombia (INVIMA), el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos en Cuba (CECMED), Health Canada en Canadá (HC), el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), Food and Drug Administration en los Estados Unidos de América (US-FDA) de las ocho agencias reconocidas por la OPS/OMS como Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia Regional de Medicamentos y productos biológicos.

## **Bibliografía**

- . Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
- . Ley General de Salud.
- . Reglamento de Insumos para la Salud.
- . Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- . NOM-220-SSA1-2016. Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- . Aguilar Durán H E y Medina Mondragón L. “¿Qué es la Farmacovigilancia?”, *Revista COFEPRIS Protección y Salud*.  
<http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no2/expertos.html>
- . [http://www.ssm.gob.mx/portal/index.php/programas/59-programa-permanente-de-farmacovigilancia\)](http://www.ssm.gob.mx/portal/index.php/programas/59-programa-permanente-de-farmacovigilancia)
- . [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1615&Itemid=1179&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615&Itemid=1179&lang=es)
- . <http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Documents/QueEsCOFEPRIS/PAE%20180315.pdf>
- . <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/directorio-del-sistema-federal-sanitario-2018>



## 10 / HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN PARAGUAY

MARÍA AUXILIADORA VARGAS DE DENTICE  
JOSÉ CARDOZO - CINTHIA OJEDA

### I. Creación de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS)

- En el 1975, el Departamento de Química y Farmacia inicia sus funciones dentro de las instalaciones del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS), que posteriormente ascendió a la categoría de Dirección, denominado Dirección de Vigilancia Sanitaria de Drogas, Medicamentos y Afines, Oficina Técnica creada por resolución ministerial en el mes de marzo del 1989.
- En el año 1997 fue creada la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), por Ley N° 1.119/97, “De productos para la salud y otros”, de fecha 10 de octubre.

#### Artículo 3°:

1. Como organismo ejecutor créase la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, con autarquía administrativa y financiera.
  2. La DNVS dispondrá de la estructura que se le asigne la reglamentación derivada de la presente ley y de cantidad suficiente de recursos humanos idóneos para el cargo.
  3. A los efectos de cumplir con los objetivos de asegurar a la población el consumo de productos de calidad, seguridad y eficacia, la DNVS establecerá un Programa Nacional de Control y Vigilancia Sanitaria que contará con tres unidades normativas y operativas, que son: de Evaluación, Autorización y Registro Sanitario, de Inspección y de Análisis Laboratorial.
- En el mismo documento hace mención a la farmacovigilancia, donde en su capítulo IX menciona los siguientes:

#### Artículo 36°.

1. Los profesionales del área de la salud tienen el deber de comunicar con celeridad a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que

aquellos designe los efectos inesperados, tóxicos o reacciones adversas que pudieran haber sido causadas por medicamentos.

2. Los fabricantes y representantes, titulares de registro sanitarios de medicamentos también están obligados a declarar a las autoridades sanitarias las reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican, importan o comercializan.

3. La autoridad sanitaria nacional reglamentará, implementará y coordinará un sistema nacional de farmacovigilancia a través de una Comisión Nacional de Farmacovigilancia constituida con representantes de las administraciones sanitarias y expertos calificados designados por aquella.

4. La autoridad sanitaria nacional evaluará la información recibida y la integrará a los programas internacionales de farmacovigilancia cuando corresponda.

5. En el sistema de farmacovigilancia estarán obligados a colaborar todos los profesionales de la salud.

6. Los datos obtenidos de los sistemas de farmacovigilancia no tendrán carácter global y definitorio en tanto no sean fehacientemente evaluados por la autoridad sanitaria nacional.

7. La autoridad sanitaria nacional implementará un Centro Nacional de Información del Medicamento a todos los sectores involucrados en la presente ley.

## II. Creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en Paraguay

- Con el fin de reglamentar el Capítulo IX de la Farmacovigilancia de la Ley N° 1.119/97, en el 2010, se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la Resolución S.G. N° 95/10, “Por la cual se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se conforma la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y se designan la instituciones y organizaciones que la integran”.
- Seis años más tarde se modifica su Artículo 2° a través de la Resolución S.G. N° 045/16, reorganizando las instituciones que conforman la Comisión Nacional de Farmacovigilancia. En la actualidad se encuentra conformada por representantes del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social y la Universidad Nacional de Asunción (**Tabla N° 1**) que se reúnen de forma periódica para tratar temas sobre seguridad de medicamentos y otras tecnologías sanitarias.

**Tabla N° 1:**

1	Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
	Dirección General de Desarrollo de Servicios y Redes de Salud
	Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud
	Dirección General de Programas de Salud
	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
2	Universidad Nacional de Asunción
	Facultad de Ciencias Médicas
	Facultad de Ciencias Químicas
	Facultad de Odontología

### **III. Creación del Departamento de Farmacovigilancia**

- El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS) en su función de ejercer la administración general de la Institución y regular la actividad de los diversos programas, dependencias y servicios, reglamentar su organización y determinar sus funciones, en el 2013 aprueba la Resolución S.G. N° 314/13 “Por la cual se aprueba el nuevo organigrama funcional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social”, de implementación inmediata, creándose el Departamento de Farmacovigilancia dentro de la DNVS.
- En la actualidad, el Departamento de Farmacovigilancia depende de la Dirección de Evaluación y Autorización de Registros Sanitarios (DEARS), y posee una Sección de Centro de Información.

### **IV. Legislaciones vigentes sobre farmacovigilancia**

- **Resolución S.G. N° 048/16**, “Por la cual se establece la aplicación obligatoria del documento técnico número 5 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica ‘Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas’, de la Organización Panamericana de la Salud, como guía para la implementación de la farmacovigilancia”.

**Artículo 2°.** Disponer que las actualizaciones realizadas al citado Documento, por la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), de la Organización Panamericana de la Salud, una vez aprobadas y publicadas, sean de incorporación inmediata al mismo.

Hasta la fecha esta guía es utilizada por establecimientos farmacéuticos que desean implementar un sistema de farmacovigilancia, con el objetivo de contar con los parámetros básicos y herramientas para su conformación y funcionamiento.

- **Resolución S.G. N° 050/16**, “Por la cual se dispone que los Directores Técnicos y/o Regentes de las empresas titulares de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas, serán responsables del monitoreo de la seguridad post comercialización de sus productos (farmacovigilancia)”.

Las empresas titulares de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas comunican al Departamento de Farmacovigilancia, a través de un formulario, los datos de la persona encargada de velar por la seguridad de los medicamentos, así como también los datos de la persona que quedará en carácter de reemplazante, a fin de contactar con la persona designada en caso de detectarse problemas en el mercado de algún producto de la firma.

## **V. Situaciones relevantes**

- En el 2013, hubo informes de sobredosificación o intoxicación accidental (en su mayoría niños), incluidas unas pocas muertes por la administración de Dextrometorfan bromhidrato, motivo por el cual se emite la Resolución N° 131/13, “Por el cual se prohíbe la elaboración, comercialización, distribución, dispensación, prescripción y uso de especialidades farmacéuticas que contengan principio activo Dextrometorfan bromhidrato, como monodroga o asociada.

La OPS/OMS envió a nuestro país, mil ampollas de antídoto Naloxona contra la intoxicación por Dextrometorfano bromhidrato, droga eficaz para revertir la toxicidad. La sobredosificación se ha asociado también a abuso, por lo que se recomendó un uso adecuado del producto y siempre bajo vigilancia médica. Esta misma organización hizo llegar 5 gramos del patrón de levometorfano donados por la Farmacopea de los Estados Unidos, el cual se utilizó para las comparaciones con la posible sustancia nociva presente en los productos señalados.

## **VI. Medidas regulatorias que tuvieron origen desde el Departamento de Farmacovigilancia**

- En el 2013 se suspendió como medida de seguridad sanitaria, la importación, fabricación, distribución, comercialización y dispensación de las

especialidades farmacéuticas o fórmulas magistrales que contenían en su fórmula aislada o asociada la sustancia Ketoconazol por vía de administración oral (comprimidos y gotas), a través de la Resolución S.G. N° 321/13 y se dispuso un plazo de 30 días, a partir de la fecha de emisión de la Resolución, el retiro de estos productos en todo el territorio nacional.

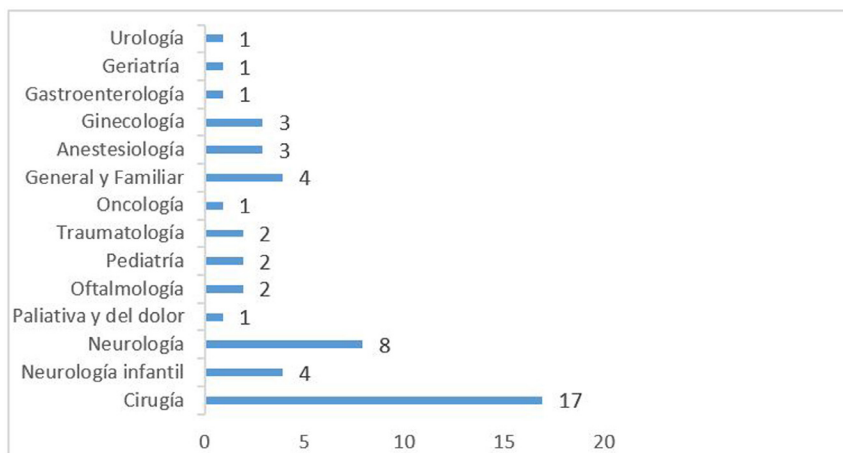
- Desde el 2016, el Departamento del Farmacovigilancia es el responsable de llevar a cabo el control, verificar el uso racional y efectuar farmacovigilancia intensiva del principio activo Misoprostol, el cual puede ser prescripto para el tratamiento ginecoobstétrico, según las siguientes indicaciones: 1) interrupción del embarazo con feto muerto y retenido, 2) aborto incompleto, 3) hemorragia postparto, 4) inducción del parto con feto vivo, según indicación médica, 5) corioamnionitis, 6) embarazo post término y huevo anembrionado; según Resolución S.G. N° 471/16, “Por la cual se reglamentan el uso, control y manejo del principio activo misoprostol en los establecimientos de salud”; y se abrogan las resoluciones S.G. N° 662/13, de fecha 03 de julio de 2013, y 445/15 de fecha 08 de julio de 2015”.
- En base a conclusiones realizadas por el subgrupo de trabajo “Medicamentos Retirados” de la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia y con el objetivo de prevenir potenciales riesgos para la salud, en el 2017, Paraguay, a través de la Resolución S.G. N° 614/17, adopta la medida de suspender de forma preventiva la elaboración, comercialización, importación, exportación, distribución, dispensación y uso de materia prima y productos que contengan fenacetina y/o acetanilida como principio activo y/o excipiente, y se ordena el retiro de los mismos del mercado nacional.
- En el 2017 se aprueba la Ley N° 6007/17 donde crea el Programa Nacional para el Estudio y la Investigación Médica y Científica del Uso Medicinal de la planta Cannabis y sus derivados (PROINCUMEC), la cual se encuentra en proceso de reglamentación; la misma designa a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria como autoridad de aplicación, en términos de administración e implementación del programa.
- Teniendo en cuenta el material de partida de este producto, la DNVS tomó la determinación de establecer un sistema de control especial, a través del Departamento de Farmacovigilancia.
- A la fecha existen dos productos a base de cannabis aprobados, uno conteniendo exclusivamente cannabidiol (CBD) y otro conteniendo CBD y no más de 0,4% de tetrahidrocannabinol (THC), los mismos fueron autorizados



en base a lo establecido en el Art. 24° de la Ley N° 1119/97 que hace referencia a medicamentos especiales. En la actualidad se dispensan con la condición de venta de receta cuadruplicada (RC) en un solo establecimiento, y para su prescripción los profesionales médicos deben registrarse ante la DNVS presentando copias de sus documentos de identidad, de su Registro Profesional y los formularios correspondientes a la solicitud para el registro que consiste en: 1) Registro de Médico: nombre, especialidad, teléfono de contacto y correo electrónico. 2) Solicitud de recetario cuadruplicado, que consiste en un talonario de 50 recetas cuadruplicadas de uso exclusivo para la prescripción del aceite de cannabis. Anterior a esta ley y a la autorización de las dos variedades de aceite de cannabis, los pacientes accedían a los mismos bajo la figura de “uso compasivo”.

Entre julio del 2017 y mayo del 2018 se han inscripto aproximadamente 50 médicos.

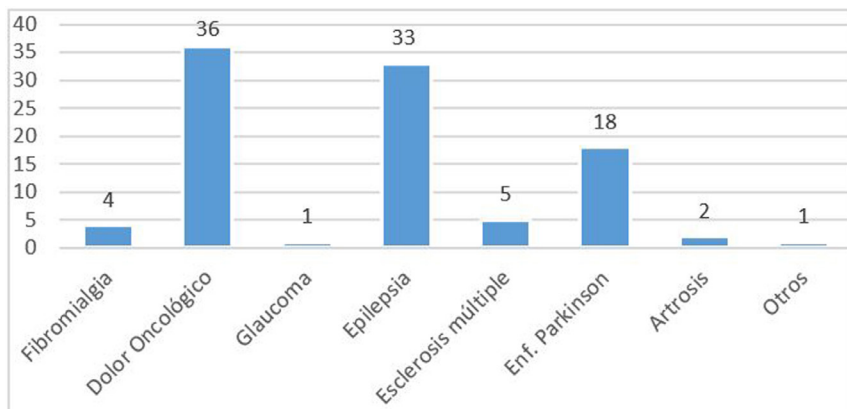
**Gráfico 1: Registro de médicos por especialidad. N=50**



Desde la autorización de uso de aceite de cannabis, en julio del 2017, pacientes con diversas patologías recibieron el producto durante su tratamiento y, en base a las recetas recibidas por parte de la farmacia autorizada para la dispensación de estos productos pudimos acceder a informaciones de consumo de los mismos; en los gráficos siguientes se muestran por mes los porcentajes de las patologías de los pacientes:

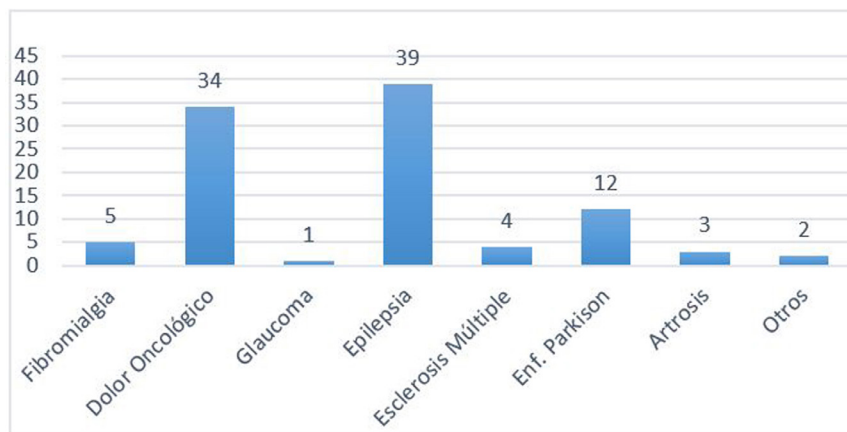
### Gráfico 2:

Patologías de pacientes que recibieron el aceite de cannabis en su tratamiento.  
Agosto 2017. N=125

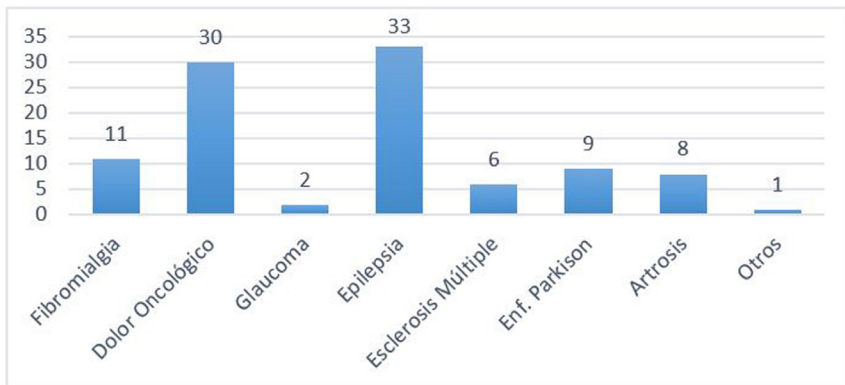


### Gráfico N° 3:

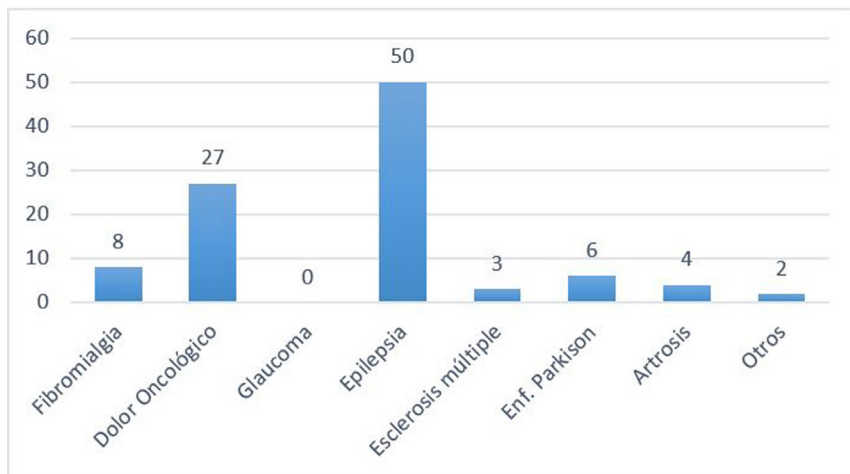
Patologías de pacientes que recibieron el aceite de cannabis en su tratamiento.  
Septiembre 2017. N=93



**Gráfico N° 4:**  
**Patologías de pacientes que recibieron el aceite de cannabis en su tratamiento.**  
**Octubre 2017. N=170**

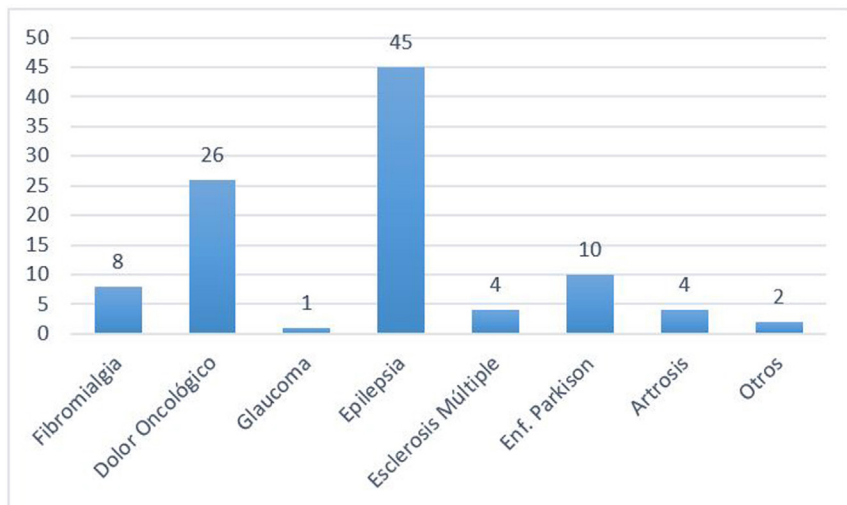


**Gráfico N° 5:**  
**Patologías de pacientes que recibieron el aceite de cannabis en su tratamiento.**  
**Noviembre 2017. N=87**



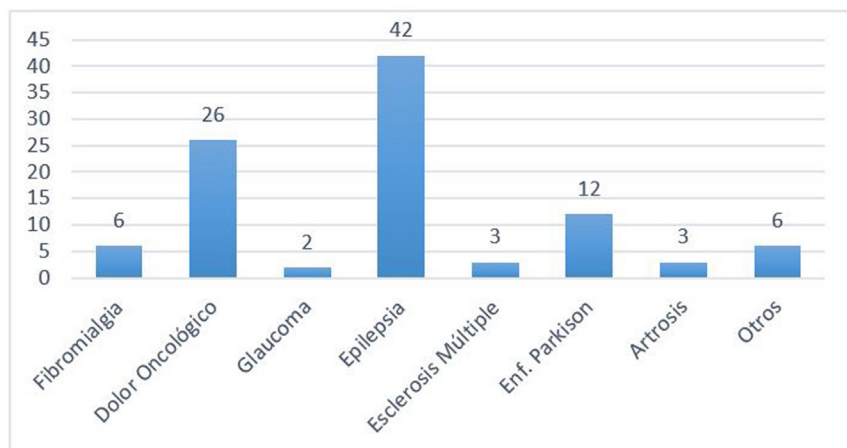
### Gráfico N° 6:

Patologías de pacientes que recibieron el aceite de cannabis en su tratamiento.  
Diciembre 2017. N= 91



### Gráfico N° 7:

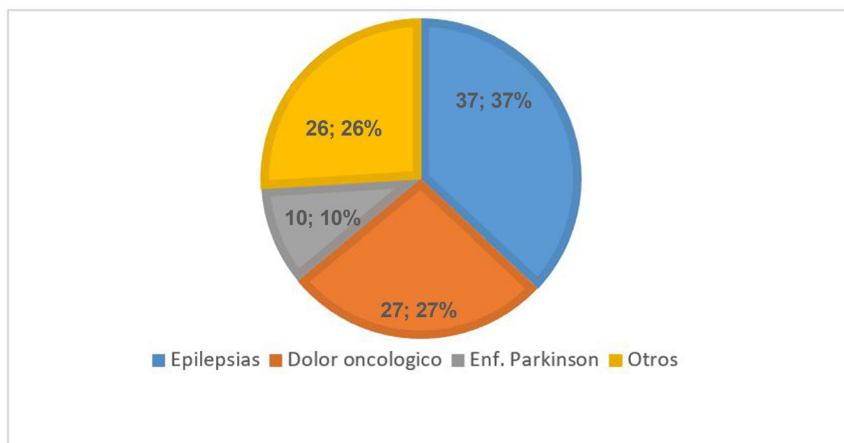
Patologías de pacientes que recibieron el aceite de cannabis en su tratamiento.  
Enero 2018. N= 95



A continuación se muestra un gráfico de prescripción según patologías de pacientes en seis meses (agosto 2017 a enero 2018 inclusive), el cual indica que el aceite de cannabis es prescripto en su mayoría para pacientes con epilepsias, dolor oncológico y enfermedad de Parkinson.

### Gráfico N° 8:

#### Prescripción según patologías de pacientes en seis meses



Datos internacionales indican que alrededor de 65 millones de personas están afectadas por epilepsia, se diagnostican aproximadamente entre 20 y 70 casos por cada 10.000 personas al año. Un 30% de los pacientes son resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales. Los pacientes más vulnerables son los niños y jóvenes.

Es por todo lo citado que surge la alternativa terapéutica como coadyuvante de la medicación los derivados del cannabis. Algunos estudios han podido demostrar una efectividad del CBD para reducir el 50% de convulsiones en la mitad de los pacientes tratados.

Otros estudios indican que los efectos de los derivados del cannabis se dividen en proporciones de 1/3: mejora, prácticamente igual, empeora.

Los efectos adversos más frecuentes fueron clasificados como leves a moderados:

- Somnolencia.
- Disminución del apetito.

- Diarrea.
- Fatiga.
- Convulsiones.
- Alteración de la marcha.
- Sedación.

## **VII. Paraguay, miembro del Programa de la OMS para la Vigilancia Internacional de Medicamentos**

- En el 2017, Paraguay se incorpora al Programa de la OMS para la Vigilancia Internacional de Medicamentos, esto gracias al asesoramiento y apoyo de la oficina regional de OPS Paraguay, de esta manera se constituye en miembro N° 129 (miembro pleno) a partir del 2018.

Las metas por cumplir por parte del Departamento de farmacovigilancia son: incentivar a los profesionales de salud y otros usuarios de medicamentos en la generación de reportes de reacciones adversas a los mismos, crear sistemas de trabajo con la Red de Hospitales Centinela y fortalecer la red de trabajo en conjunto que se está realizando con el Programa Nacional de Control de SIDA y Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, Programa Nacional de Sangre, Programa Ampliado de Inmunizaciones.

Desde el 2018 Paraguay se encuentra interconectado con el Uppsala Monitoring Centre (UMC) mediante la adquisición del software VigiFlow lo cual permite remitir datos del país a la base de datos internacional sobre reacciones adversas a medicamentos así también permite tener acceso a la información global sobre los medicamentos, a través de VigiBase.

Desde el 2014 hasta la fecha, este Departamento se encuentra participando activamente en diversas redes de trabajo como son: la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas, la Red de Comité Farmacoterapéutico, Observatorio Regional de Ilegalidad para medicamentos comercializados por internet, entre otras.

## Bibliografía

- . Ley N° 1119/97 “De Productos para la Salud y Otros”.
- . Resolución S.G. N° 95/10 “Por la cual se crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se conforma la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y se designan las instituciones y organizaciones que la integran”.
- . Resolución S.G. N° 314/13 “Por la cual se aprueba el nuevo organigrama funcional de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social”.
- . Resolución S.G. N° 045/16 “ Por la cual se modifica el artículo 2° de la Resolución S.G. N° 95/10 de fecha 11 de marzo de 2010”.
- . Resolución S.G. N° 048/16 “Por la cual se establece la aplicación obligatoria del documento técnico número 5 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica ‘Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas’ de la Organización Panamericana de la Salud, como guía para la implementación de la farmacovigilancia”.
- . Resolución S.G. N° 050/16 “Por la cual se dispone que los Directores Técnicos y/o Regentes de las empresas titulares de registros sanitarios de especialidades farmacéuticas, serán responsables del monitoreo de la seguridad post comercialización de sus productos (farmacovigilancia)”.
- . Resolución S.G. N° 131/13 “Por el cual se prohíbe la elaboración, comercialización, distribución, dispensación, prescripción y uso de especialidades farmacéuticas que contengan principio activo Dextrometorfan bromhidrato, como monodroga o asociado”.
- . Resolución S.G. N° 321/13 “Por la cual se suspende como medida de seguridad sanitaria, la importación, fabricación, distribución, comercialización y dispensación de las especialidades farmacéuticas o fórmulas magistrales que contienen en su fórmula aislada o asociada, la sustancia Ketoconazol por vía de administración oral (comprimidos y gotas).
- . Resolución S.G. N° 471/16 “Por la cual se reglamentan el uso, control y manejo del principio activo misoprostol en los establecimientos de salud” y se abrogan las resoluciones S.G. N° 662/13 de fecha 03 de julio de 2013, y 445/15 de fecha 8 de julio de 2015”.
- . Resolución S.G. N° 0614/17 “Por la cual se dispone la suspensión preventiva de la elaboración, comercialización, importación, exportación, distribución, dispensación y uso de materia prima y productos que contengan fenacetina y/o Acetanilida como principio activo y/o excipiente, y se ordena el retiro de los mismos del mercado nacional”.
- . Ley N° 6007/17 “Que crea el Programa Nacional para el estudio y la investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados”.

## 11 / HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN EL PERÚ

CECILIA BELTRÁN NOBLEGA

Los primeros indicios de actividad farmacovigilante en el Perú se remontan al año 1979, cuando en el I Congreso Farmacológico de la seguridad social (ahora Seguro Social de Salud del Perú conocido como ESSALUD) se planteó que todo centro hospitalario contara con un centro de farmacovigilancia (FV). No fue sino hasta 1986 que se funda el Centro de FV del Hospital Guillermo Almenara, como respuesta perentoria de promover el uso racional de medicamentos. La idea y la necesidad de crear un Comité Nacional de FV y de una Política Nacional de Salud, en este rubro, se expresó de manera concluyente en la III Jornada Internacional de Farmacovigilancia, que se llevó a cabo en el colegio médico del Perú el año 1991, el mismo que contó con la participación del ponente internacional Dr. Sten Olsson quien era Senior Pharmaceutical officer WHO collaborating Centre for internacional drug monitoring –Suecia<sup>1</sup>. Tuvieron que pasar algunos años para que toda la idea estructural se consolide con la parte normativa y las bases legales del mismo.

### **Períodos de la FV en el Perú**

Es muy importante mencionar que a partir de la Ley General de Salud 26842 del año 1997 el país pasó por un proceso normativo y de acontecimientos importantes. Para explicarlo dividiremos la evolución de estos procesos en las siguientes etapas:

#### ***Primera etapa***

- Ley General de Salud (26842) del año 1997. En los artículos 34° y 73° de esta ley se menciona que los profesionales de la salud, productores y distribuidores de sus medicamentos que fabrican y comercializan que detecten reacciones adversas a medicamentos que sean graves están obligados a notificar a la Autoridad de Salud.

---

<sup>1</sup> Steen Olsen –UMC. Introducción de la UMC: historia, visión y misión y actividades. 3rd IFOP-UMC Training. Lima 2016. Primer día. Página 4.



- El Decreto Supremo N° 010-97-SA aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines. Trata el tema de la FV en el Título octavo del control y vigilancia sanitaria, capítulo III y artículo 136°. El artículo antes mencionado suscribe que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) conduce las acciones FV.

En los artículos 137° al 139° del mismo decreto se menciona que el médico tratante informará bajo responsabilidad al Director del establecimiento o a la dependencia desconcentrada de salud de nivel regional o subregional, según corresponda, las reacciones adversas a medicamentos que diagnostique en sus pacientes dentro de las setenta y dos (72) horas posteriores al diagnóstico; de igual forma el Director del establecimiento deberá poner en conocimiento a la Autoridad competente, dentro de las primeras cuarenta y ocho (48) horas, según corresponda; así también los fabricantes nacionales, importadores, distribuidores o dispensadores registrados en el Perú (ahora llamados Titulares de Registro Sanitario y del Certificado de Registro Sanitario) deberán informar a DIGEMID las reacciones adversas de sus productos farmacéuticos. En el anexo de este Decreto Supremo se define el concepto de FV.

- En la Resolución Ministerial N° 502-98/DM se conforma el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, integrado por siete (7) profesionales de la salud, cuatro (4) médicos cirujanos y tres (3) químicos farmacéuticos de los cuales dos (2) deberían pertenecer a la DIGEMID.
- Con Resolución Directoral N° 367 – 98 - DG-DIGEMID, se constituye el comité de alertas de DIGEMID, integrado también por un representante de farmacovigilancia.
- Con Resolución Directoral N° 354-99-DG-DIGEMID se aprueba el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, que señala las funciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia, y la conformación del Centro de Referencia e incluye los formatos de notificación para profesionales y para las empresas farmacéuticas, siendo esta Resolución el inicio formal y la partida de nacimiento de las actividades de FV a nivel nacional. Esta labor se inicia con la recolección de 6 reportes de sospechas de reacciones adversas en todo el Perú.
- Con Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID, se aprueba el “Algoritmo de decisión para la evaluación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos”, que es el instrumento base para la evaluación de las reacciones adversas. Sigue vigente hasta la fecha.

- El Perú desde el año 2002 es miembro del WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring – The Uppsala Monitoring Centre, que es la entidad de monitoreo internacional de medicamentos, que es promovido por la OMS, siendo nuestro país el miembro número sesenta y siete (67) en ser afiliado (año 2002). En la actualidad existen 131 países miembros a nivel mundial.
- En el 2003, se realizó la reunión técnica Red Nacional de Centros de Farmacovigilancia e información de Medicamentos con el objetivo de impulsar la farmacovigilancia, donde se desarrollaron talleres y se describieron las fortalezas, debilidades y amenazas para el desarrollo de la FV en la Dirección de Salud del Perú.
- En el 2004 se aprobó la Política Nacional de Medicamentos, la misma que incluyó en el lineamiento de regulación y calidad de medicamentos, el fortalecimiento del Sistema Nacional de FV.
- Desde el 2004 hasta la fecha se programan reuniones y visitas a las regiones con el fin de fortalecer la FV en el país.
- Desde el 2004 se viene trabajando coordinadamente con los diversos programas de Salud Pública tales como: Estrategias Sanitarias Nacionales de Tuberculosis, ITS VIH/SIDA, e Inmunizaciones y Metaxénicas, con la finalidad de sensibilizar en el tema FV y promover, bajo sus propias normas técnicas, la identificación y notificación de sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) a las Autoridades Regionales competentes, según sea el caso.
- En el año 2006 se realiza una reunión con el fin de diagnosticar la situación de las regiones y Hospitales del Perú, en el desarrollo de las actividades de FV. Esta reunión sirvió para la construcción de indicadores a fin de monitorizar eficientemente las acciones de FV en las regiones. Hasta la fecha se encuentran publicados los indicadores de FV que deben cumplir las regiones ahora llamadas Centros de Referencia Regional (CRR) como también la Policía Nacional, Essalud, Ejército Peruano, Fuerza Aérea del Perú cada cual con los ahora llamados Centros de Referencia Institucional (CRI). Toda esta información está disponible en la página web de DIGEMID.
- En el 2008 se publica el primer boletín de farmacovigilancia. Desde este año se publican dos (2) boletines al año, con diferentes temas de interés nacional y actividades relacionadas a la farmacovigilancia.

## ***Segunda etapa***

- Ley 29459: Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, promulgada el año 2009. Esta Ley en los artículos 35° y 36° hace mención del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia que es conducido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), y promueve la realización de estudios farmacoepidemiológicos necesarios para evaluar la seguridad de los medicamentos autorizados.

Esta Ley también menciona la obligación del Titular de Registro Sanitario de reportar toda sospecha de RAM de sus productos registrados a la ANM, así como también la obligación de los profesionales de la salud, en todo ámbito donde desarrollen sus actividades, a reportar a los órganos desconcentrados o autoridades regionales, según corresponda, las sospechas RAM de sus pacientes. Cabe mencionar que estos reportes son de carácter confidencial.

- El Decreto Supremo N° 014-2011-SA que aprueba el Reglamento de establecimientos farmacéuticos, menciona en los artículos 42°, 65°, 77°, 84° y 97° que el Director Técnico de las oficinas farmacéuticas (botica, farmacia), establecimientos farmacéuticos (droguería, almacén especializado, laboratorio y botiquín) tiene la responsabilidad de notificar todas las sospechas de reacciones a medicamentos que tengan conocimiento en el formato autorizado, en forma física o electrónica en los plazos establecidos.
- En el Decreto Supremo N° 016-2011-SA que aprueba el reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, el mismo que deroga al Decreto Supremo N° 010- 97, en el título V del capítulo primero, se menciona los aspectos generales de las actividades de prevención de riesgos asociados a los productos farmacéuticos y de la conducción de las acciones de farmacovigilancia. El segundo capítulo está relacionado al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, donde se menciona la finalidad de este. El tercer capítulo trata sobre otros aspectos relacionados a la farmacovigilancia en productos farmacéuticos de las estrategias sanitarias nacionales, la farmacovigilancia en ensayos clínicos, gestión de riesgo, acciones respecto a la información que implique riesgo para la salud pública, acciones por crisis, riesgos asociados al uso de productos farmacéuticos, estudios post autorización a productos farmacéuticos así como informes periódicos de seguridad.

- Del 22 al 25 de agosto de 2011 se realizó en Lima el Curso Internacional de Farmacovigilancia, con el auspicio del Colegio Químico Farmacéutico del Perú, Colegio Médico, COMSALUD, Cámara de Comercio, OPS, contando con ponentes internacionales como Elky Solebring (Uppsala – Suecia), Mariano Madurga y Ernesto Vera (AEMPS - España) y con la asistencia de 350 participantes que tuvieron la opción de ampliar sus conocimientos de FV.
- En noviembre de 2014 se realizó en Lima el XI Encuentro Internacional de Farmacovigilancia de las Américas. La organización estuvo a cargo del Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la DIGEMID (ahora Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia), y se contó con el apoyo de la Organización de la OPS y el Colegio Químico Farmacéutico del Perú (CQFP). El evento logró congregarse a más de 340 profesionales de la salud procedentes de todas las regiones del Perú y de otros países como Colombia, México, Chile, Argentina, Brasil, Costa Rica, Paraguay, Uruguay, El Salvador, Barbados, Suecia, Canadá, España y Estados Unidos. Para el desarrollo de los temas se contó con el apoyo de ponentes con amplia trayectoria y experiencia en temas relacionados a farmacovigilancia como José Luis Castro y Robin Rojas (OPS/OMS), Elki Sollenbring, Paula Alvarado y Pia Caduff (The Uppsala Monitoring Centre - WHO), Gloria Giraldo (Health Canada), Mariano Madurga Sanz (AEMPS - España), Gerald Dal Pan (FDA - Estados Unidos), María del Carmen Becerril Martínez (COFEPRIS - México), Andrés Brandolini (ANMAT - Argentina), Andrés Luna (INVIMA - Colombia), Carmen Lobos Saldías (ANAMED - ISP Chile), Maryam Hinds (Drug Service - Barbados), Magaly Tito Yépez (DIGEMID - Perú), Gladys Turpo Mamani (Dirección General de Epidemiología - Perú) y María Esther Castillo Díaz (Instituto Nacional de Salud del Niño - Perú).
- En el 2015 el CENAFyT lanza el programa de farmacias notificadoras, donde realizó 5 charlas informativas a las oficinas farmacéuticas de Lima capacitando a un total de 208 participantes.
- El 26 y 27 de abril de 2016 se realizó la Reunión técnica Farmacovigilancia y la seguridad de medicamentos que tuvo como ponente al experto internacional de la Fundación Instituto Catalán de Farmacología de España, Dr. Albert Figueras, médico docente especialista en Farmacología Clínica, profesor asociado del Departamento de Farmacología de la Universidad

Autónoma de Barcelona. Asimismo participaron como ponentes la Q.F. Susana Vásquez Lezcano, Directora Ejecutiva de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos y otras Tecnologías Sanitarias (DAUS), la Q.F. Kelly Serrano Mestanza del CENAFyT y de la Q.F. Roselly Robles del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM), evento al que asistieron los responsables de FV de hospitales e institutos de LIMA así como los de los CRR y CRI.

- En el año 2016 se lanza la transmisión electrónica para el envío de las notificaciones de sospechas de RAM al CENAFyT por parte de los profesionales de Salud y TRS bajo dos modalidades: 1) Transmisión electrónica en formato XML, que permite que las empresas farmacéuticas que cuentan con una base de datos de reacciones adversas bajo los estándares de la ICH E2B, envíen directamente las sospechas de RAMs la base de datos nacional del CENAFyT (VigiFlow). 2) E-reporting, sistema online con un link abierto proporcionado por el CENAFyT que facilita a los profesionales de la salud y empresas farmacéuticas el envío de notificaciones de casos individuales de sospechas de RAMs. En el marco de la implementación del reporte electrónico se realizaron, durante 2017, las primeras reuniones con los responsables de farmacovigilancia de los establecimientos de salud y empresas farmacéuticas, para capacitarlos en el envío de las notificaciones de sospechas de RAMs bajo estas dos modalidades.

Actualmente, son 41 empresas farmacéuticas que han optado por la modalidad de la notificación electrónica “eReporting” y 11 por la modalidad de transmisión electrónica en formato XML.

- Con Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA se aprueba la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: “Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica”, que en el punto 4.2.10 menciona que *“las sospechas de reacciones adversas que puedan presentar los pacientes con el uso de los medicamentos o productos farmacéuticos deben ser registradas de forma obligatoria en la historia clínica, y reportadas en el formato de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los profesionales de la salud responsables de la atención; y, finalmente remitida al responsable de farmacovigilancia y tecnovigilancia o al Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS en los plazos establecidos en la normatividad vigente”*. Esta última disposición da un soporte y refuerza la actividad de la notificación obligatoria del profesional de la salud.

## **La farmacovigilancia en el Perú en la actualidad**

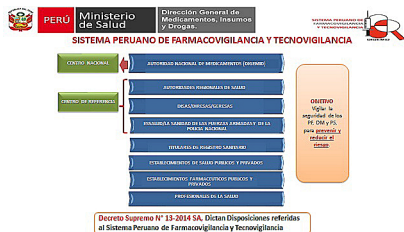
Siguiendo el proceso evolutivo de la farmacovigilancia en el Perú, fue necesaria una plataforma legal que reformulara y fortaleciera, desde estamentos mayores, la estructura orgánica nacional y la base funcional de la misma que se hizo efectiva con las dos normas legales vigentes del año 2014 y 2016, que mencionaremos a continuación.

### **1. Decreto Supremo N° 013-2014 –SA**

Dicta disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y es firmado por el Presidente de la República en curso, el mismo que deroga a la RD. N° 354.99-DG-DIGEMID y documentos afines que se opongan a la presente. Este documento renueva el sistema de farmacovigilancia, que integra la tecnovigilancia y estipula, de forma concreta, la conformación de los integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (ANM, Órganos desconcentrados, las autoridades regionales, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia CENAFyT, CRR, CRI, Establecimientos de Salud, Establecimientos farmacéuticos y profesionales de la Salud) que se resumen en Cuadro N° 1. Este documento menciona los siguientes objetivos:

1. Contribuir al uso, cuidado y la seguridad de los pacientes de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
2. Contribuir a la salud pública en relación al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
3. Promover los estándares respecto a la seguridad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.
4. Contribuir al uso seguro y racional de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, analizando la relación beneficio-riesgo.
5. Minimizar el riesgo asociado al uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios mediante la recolección, evaluación y difusión de la información sobre reacciones adversas e incidentes adversos.
6. Contribuir en la evaluación del beneficio y riesgo de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios con la realización de estudios epidemiológicos.

# Cuadro 1: Tito Magaly. Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.



Reunión Técnica de Centros de Referencia Regional e Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Reunión y Eventos 2017. Página 16.  
 Disponible en [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/reunionesEventos/SISTEMA\\_NACIONAL\\_DE\\_FARMACOVIGILANCIA\\_Q.F\\_Magaly\\_Tito.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/reunionesEventos/SISTEMA_NACIONAL_DE_FARMACOVIGILANCIA_Q.F_Magaly_Tito.pdf)

## 1. Resolución Ministerial N° 539.2016-SA

Aprueba la Norma Técnica N° 123.MINSA/DIGEMID V° 01 que regula las actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Aquí se detallan las actividades propias de cada integrante del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Se resaltan las siguientes características no menos importantes de esta norma técnica: a) Los establecimientos de Salud con internación deberán contar obligatoriamente con un comité de farmacovigilancia y tecnovigilancia. b) Los establecimientos de salud sin internación deberán contar con un responsable de farmacovigilancia y tecnovigilancia. c) Los titulares de registro sanitario y del certificado de registro sanitario designarán a un responsable de farmacovigilancia y tecnovigilancia debidamente capacitado en el país. d) Los tiempos establecidos para notificar las sospechas de RAM tanto para profesionales de la salud y Titulares de Registro Sanitario.

El CENAFyT el año 2016 recibió 7993 notificaciones por parte de los profesionales de Salud y Titulares de Registro Sanitario.

## Bibliografía

- . [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/reunionesEventos/SISTEMA\\_NACIONAL\\_DE\\_FARMACOVIGILANCIA\\_QE\\_Magaly\\_Tito.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/reunionesEventos/SISTEMA_NACIONAL_DE_FARMACOVIGILANCIA_QE_Magaly_Tito.pdf) Consultado: 15/03/2018.
- . <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/images/files/ponencias/2SistemaPeruanoFVTV2016.pdf> Consultado 15/03/2018.
- . Ley General de Salud 26842 disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Ley26842.pdf> Consultado: 15/03/2018.
- . Decreto Supremo N° 010-97-SA disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DECRETOSUPREMON010-97-SA.pdf> Consultado: 15/03/2018.
- . Resolución Ministerial N° 502-98/DM, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RM502-98-SA.pdf> Consultado: 16/03/2018.
- . Resolución Directoral N° 367 – 98 - DG-DIGEMID, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RESOLUCIONDIRECTORALN367-98-DG-DIGEMID.pdf> Consultado: 16/03/2018.
- . Resolución Directoral N° 354-99-DG-DIGEMID, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD354-99-DG.pdf> Consultado: 16/03/2018.
- . Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD813-2000-DG.pdf> Consultado: 16/03/2018.
- . Ley 29459, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ley29459.pdf> Consultado: 16/03/2018.
- . Decreto Supremo N° 014-2011-SA, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS014-2011-MINSA.pdf> Consultado: 18/03/2018.
- . Decreto Supremo N° 016-2011-SA, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS016-2011-MINSA.pdf> Consultado: 18/3/2018.
- . Decreto Supremo N° 013-2014 –SA, disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/DS013-2014.pdf> Consultado: 18/03/2018.
- . Resolución Ministerial N° 539-2016-SA, disponible en [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2016/RM\\_539-2016-MINSA.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2016/RM_539-2016-MINSA.pdf) Consultado: 18/03/2018.
- . Boletín de Farmacovigilancia N° 1, disponible en [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2008\\_01.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2008_01.pdf) Consultado: 16/03/2018.



. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia N° 2, 8, 11 y 14, disponible en [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2011\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2011_02.pdf) Consultado: 16/03/2018.

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2014\\_08.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2014_08.pdf) Consultado: 16/03/2018.

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2015\\_11.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2015_11.pdf) Consultado: 16/03/2018.

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10\\_2017\\_14.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2017_14.pdf) Consultado: 16/03/2018.

## 12 / ORGANIZACIONES INTERNACIONALES EN FARMACOVIGILANCIA

MARIANO MADURGA SANZ

### Introducción

La farmacovigilancia se define como “la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos” [OMS, 2002]. La farmacovigilancia se generó como disciplina vinculada a la farmacología para identificar, estudiar y explicar los efectos adversos que los medicamentos pueden ocasionar en las poblaciones.

Actualmente, la comunidad científica suele aceptar que la farmacovigilancia es una actividad relativamente nueva, si como tal entendemos la evaluación sistemática de la seguridad de los medicamentos, y que comenzó como disciplina tras el desastre de la talidomida, a comienzos de los años sesenta del siglo XX. Por lo tanto, en 2018, son casi más de 50 años de trayectoria. Es en este período cuando se ha desarrollado la actividad de farmacovigilancia en todos sus aspectos: científico, metodológico, regulador, procedimental, organizativo y normativo. No debemos olvidar que la farmacovigilancia se cimienta en cuatro pilares básicos: **a) método científico** sustentado por la farmacoepidemiología; **b) regulación**, dado que hoy la farmacovigilancia es una parte de las normativas reguladoras que se exigen para la autorización de comercialización de un medicamento, por parte de las autoridades sanitarias competentes; **c) recursos** necesarios, tanto individuales profesionales como materiales, que permitan el adecuado desarrollo de la farmacovigilancia; y **d) colaboración** de las autoridades reguladoras con otras autoridades sanitarias, hospitales, centros de atención primaria, instituciones de seguro social, departamentos universitarios, organismos de prestación de asistencia sanitaria, incluso con aduanas y la judicatura. Y esta colaboración no debe cerrarse al ámbito geográfico de la autoridad reguladora de medicamentos; también debe haber colaboración con similares autoridades de los países de la región y del resto del mundo. La farmacovigilancia debe ser una actividad “global”. Y como tal debe plantearse, con colaboración máxima para facilitar el acceso a nuevos datos de seguridad y el intercambio de acciones regu-

ladoras, utilizando las “Nuevas tecnologías” e “Internet”, las tecnologías de la **información y comunicación**, las TIC. Pero la globalización no rendirá beneficios a las poblaciones si no se acompaña de una regulación fuerte con normas, inspecciones y sanciones relativas a la cadena terapéutica: registro de medicamentos (y genéricos), políticas de uso racional de medicamentos y de farmacovigilancia, normas de correcta manufactura y control de calidad de lotes liberados, con laboratorios oficiales de control para asegurar el permanente cumplimiento, del control de la publicidad y la promoción, prescripción, dispensación, y el fomento de la información independiente de medicamentos. Cuanta mayor sea la integración de los dos elementos, **información y regulación fuerte**, mayor éxito en el uso seguro de los medicamentos, de la farmacovigilancia y en la seguridad del paciente.

A continuación se describen distintos tipos de colaboración internacional en farmacovigilancia.

### **OMS: Programa Internacional de Farmacovigilancia**

Si enfocamos las actividades de farmacovigilancia en el prisma de la colaboración, debemos dirigir nuestra primera mirada al episodio de la talidomida en los años 1958 a 1961: un grave acontecimiento mundial. Fueron más de 10.000 casos de malformaciones congénitas provocadas por este fármaco teratogéno lo que motivó la organización de sistemas de recolección de información sobre efectos adversos de los medicamentos, un seguimiento continuado de los efectos indeseados. Es entonces cuando se ponen en marcha en diversos países los programas de notificación espontánea para no cometer los mismos errores, para rentabilizar los esfuerzos reguladores, para detectar nuevas reacciones adversas de nuevos medicamentos, para identificar reacciones adversas a medicamentos (RAM) distintas -en naturaleza o en frecuencia- en poblaciones con diferentes polimorfismos y, por lo tanto, con diferentes respuestas.

En 1962, en la Asamblea Mundial de la Salud (WHA) se solicitó al Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estudiara vías para alcanzar una mayor seguridad de los medicamentos, mediante una “transmisión rápida y segura a las Autoridades Sanitarias nacionales de las nuevas informaciones sobre efectos adversos graves de los productos farmacéuticos”. Simultáneamente, se fueron creando sistemas nacionales de notificación espontánea de sospechas de RAM, como en 1961 en Estados

Unidos de América (EUA), conocido como AERS, *Adverse Event Reporting System*, o en 1964 en el Reino Unido, conocido como *Yellow Card Scheme*, entre otros. En 1968 culminaría el programa de la OMS con la decisión de unir los esfuerzos de los 10 primeros países que habían creado ya un sistema nacional de notificación espontánea (Alemania, Australia, Canadá, Checoslovaquia, EUA, Holanda, Irlanda, Nueva Zelanda, Reino Unido, Suecia) en un programa internacional, bajo los auspicios de la OMS. En 1971 se genera una primera base de datos internacional en la sede central de la OMS en Ginebra; y en 1978 se crea un Centro Colaborador para el Programa Internacional, en Uppsala (Suecia), con apoyo del gobierno sueco. Esta colaboración gubernamental se mantiene hasta 1999, y es a partir del año 2000 cuando se conforma como fundación. Actualmente, después de 50 años de puesta en marcha del Programa Internacional de Farmacovigilancia (PIDM por sus siglas en inglés) se han alcanzado diversos hitos: participan en la red 131 países miembros (en marzo de 2018, se incorporó Papúa Nueva Guinea, como 131º estado miembro) y otros 26 países como “estados asociados” en fase de incorporación. Esta red permite ir reuniendo las notificaciones de sospechas de RAM, conocidas en inglés como ICSR (*Individual Case Safety Reports*), en una base de datos global, VigiBase®, con casi 17 millones de ICSR. La administración y gestión de VigiBase® y el resto de actividades de coordinación se llevan a cabo desde el Centro Colaborador para el PIDM, conocido como *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*. Las tareas del UMC, como centro técnico del PIDM, son diversas:

**1. Administrador de la base de datos VigiBase®:** el cúmulo de estos casos se genera desde 1968 a partir de las notificaciones que los profesionales de la salud y los ciudadanos comunican directamente a los sistemas nacionales de farmacovigilancia en cada uno de estos países miembros. También las que se comunican a los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización (TAC) de los medicamentos que se sospecha sean la causa de la RAM. También se incorporan los ICSR que se detectan durante la realización de estudios farmacoepidemiológicos con medicamentos ya autorizados, o estudios en fase IV. Todos los ICSR se reúnen en VigiBase®, pero con su etiqueta distintiva del país de origen de cada una de estas notificaciones o ICSR. Los ICSR se almacenan en VigiBase®, de forma estructurada y jerárquica para permitir una recuperación y un

análisis fácil y flexible. El UMC ofrece acceso público a los datos, a través de la página web [www.vigiaccess.org](http://www.vigiaccess.org), con datos de las RAM asociadas a fármacos, agregadas en órganos o sistemas de MedDRA. VigiBase® es la fuente de datos más grande y completa en el mundo, que contiene desde 1968 las sospechas de casos (ICSR) con RAM.

2. Diccionario WHO-ART (*WHO-Adverse Reactions Terminology*): desde el inicio de actividades del UMC se desarrolló el primer diccionario de RAM, de unos 7.000 términos, que sirvió desde los años 70 para codificar, clasificar y buscar en VigiBase® las RAM, de manera individual o agregada en agrupaciones superiores como “órganos o sistemas corporales”. Desde 2017 ya no se mantiene este diccionario. En su lugar se emplea MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), cuya utilización es obligatoria para las actividades regulatorias en las tres zonas de ICH (*International Conference of Harmonization*), como EUA, la UE y Japón. Es obligatoria su utilización para codificar, describir y agrupar las RAM en las fichas técnicas y en los informes periódicos de seguridad (IPS o PSUR de sus siglas en inglés).
3. Desarrollo de procesos o algoritmos para optimizar las tareas, siendo los más importantes:
  - *VigiMatch*®: algoritmo para detectar duplicados en bases de datos con ICSR (VigiBase®).
  - *VigiRank*®: algoritmo que combina varios aspectos sobre la fuerza de evidencia en ICSR, como la cantidad, la calidad y el contenido de los ICSR, para ordenar combinaciones de fármaco-RAM y poder priorizar en la detección de señales de farmacovigilancia.
  - *Signal*: existe un proceso en el UMC, apoyado por un Panel de expertos internacionales, de identificación de “señales”, o nuevos riesgos asociados a los medicamentos que se desconocían hasta el momento, bien por su naturaleza, bien por su frecuencia o gravedad, a partir de los datos de VigiBase®. Se publican en el boletín *Signal*, de distribución restringida a los Centros Nacionales, para su conocimiento y gestión. Se incorporan las opiniones de los laboratorios titulares de los medicamentos sospechosos de tales señales.
  - Publicaciones: las señales identificadas y discutidas en *Signal*, posteriormente se publican de manera resumida en el boletín *WHO-Pharmaceuticals Newsletter*, ya con acceso público en la página web de la OMS. En la web de

la OMS se dispone del resto de publicaciones periódicas de medicamentos, como el *WHO Drug Information* y publicaciones sobre farmacovigilancia, por ejemplo, *WHO Pharmacovigilance Indicators*, y manuales de farmacovigilancia activa en Programas de Salud Pública, de Malaria, Tuberculosis y VIH/SIDA, entre otros, en la sección *Medicines Safety Publications*.

4. Formación, asesoría, estancias y cursos: cada año el UMC organiza en Uppsala un curso de farmacovigilancia y farmacoepidemiología, de 2 semanas de duración; así como cursos locales en diversas regiones del mundo. Toda esta información junto con otras convocatorias mundiales se pueden ver en su página web. Algunos cursos se planifican de forma conjunta entre el UMC y la ISoP (*International Society of Pharmacovigilance*). Así, en 2017 se realizó el ISoP-UMC *Training Course*, en Panamá, del 4 al 6 de septiembre. Y en 2018 se celebrará en Guayaquil, Ecuador, el 6th ISoP-UMC *Training Course*, del 24 al 26 de septiembre. El UMC publica las sesiones de los cursos y de los webinarios monográficos (i.e., sobre VigiLyze®) en su canal de YouTube.
5. WHO Drug Global: es un diccionario internacional de medicamentos, tanto principios activos químicos, como biológicos y plantas medicinales, con sus datos de sustancias activas y grupos ATC, para su clasificación jerárquica, procedentes de más de 140 países. Lo mantiene el UMC. Su uso permite consultar los ICSR en VigiBase®, bien por sustancias activas, bien por grupos ATC.

En marzo de 2018, los países iberoamericanos que pertenecen como Estados Miembros al PIDM de la OMS, son los siguientes (con su año de su incorporación al PIDM): Argentina (1994), Bolivia (2013), Brasil (2001), Chile (1996), Colombia (2004), Costa Rica (1991), Cuba (1994), Guatemala (2002), El Salvador (2017), México (1999), Panamá (2016), Paraguay (2018), Perú (2002), Uruguay (2001), Venezuela, República Bolivariana (1995). En estos momentos están pendientes de incorporarse Belice, Honduras, Nicaragua y República Dominicana del área iberoamericana. Pendientes también están algunos países caribeños de habla inglesa y Haití.

## **Recursos y beneficios para los miembros del Programa de la OMS**

Todos los países que integran el PIDM pueden acceder a los recursos y a los beneficios como miembro del Programa de la OMS. En síntesis, son los siguientes:

- Acceso gratuito sin restricciones a VigiBase®, con usuario individual (ver VigiLyze®).
- Información temprana sobre riesgos de seguridad potenciales compartidos informalmente entre los miembros del equipo de detección de señales del UMC, mediante documento “Signal”.
- Herramientas electrónicas:
  - Para notificar, almacenar, estructurar los ICSR: el UMC ofrece la plataforma VigiFlow®, a un coste fijo anual, a los países miembros del PIDM que no dispongan de base de datos local nacional para reunir sus ICSR nacionales y desde la que enviarlos a VigiBase®.
  - Para buscar y analizar datos en VigiBase®, se ofrece a los países el acceso gratuito a VigiLyze®, con accesos individuales, tantos como el Centro Nacional necesite.
- Primera ayuda de soporte, capacitación, directrices y recursos, como cursos y publicaciones, del UMC y de otras instancias. Sencillamente, solicitando apoyo por e-mail: [vigibase@who-umc.org](mailto:vigibase@who-umc.org).
- Participación en las relaciones y actividades de la red del PIDM, mediante acceso a la plataforma web VigiMed® y asistencia a las reuniones anuales de los Centros Nacionales. En 2018 se celebrará “*The 41st Annual Meeting of Representatives of the National Pharmacovigilance Centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM)*”, en Ginebra (Suiza), en el 50º Aniversario del Programa (PIDM).
- Participación en la configuración de la política internacional de farmacovigilancia.
- Acceso a las guías y los documentos de ayuda e información sobre FV disponibles en su web; algunos de los más importantes son:
  - “*Minimum requirements for setting up a functional national pharmacovigilance system*”.
  - “*Aide Memoire*” (en español).
  - “*Guía para establecer un nuevo centro de farmacovigilancia*” (español: <https://www.who-umc.org/media/1707/24751.pdf> )
  - “*The form of the form is a UMC guide with good examples and best practice for designing a reporting form*” (inglés: <https://www.who-umc.org/media/1481/creating-adr-report.pdf>).
  - “*Expecting the Worst. UMC’s practical guide to the knowledge and skills of crisis management*” (inglés y pronto en español).
  - *Reactions Weekly*®: publicación semanal de la editorial Adis, desde 1980,

con nuevas RAM que se difunden en más de 2.500 revistas, y de reuniones científicas, de comunicados de prensa, sitios web y boletines de las agencias reguladoras nacionales. La suscripción on-line se ofrece, a un coste reducido, a los Centros Nacionales miembros del PIDM.

### **Obligaciones de los miembros del Programa de la OMS**

A los países miembros del PIDM se les solicita su colaboración permanente, en beneficio de toda la red, para garantizar que los datos internacionales estén lo más actualizados posible en la base de datos VigiBase®. Así, se solicita a los países miembros del PIDM.

- Enviar sus ICSR al UMC, al menos cada trimestre, preferiblemente con mayor frecuencia.
- Enviar sus ICSR en formato compatible con la estructura de datos ICH E2B, prestando especial atención tanto a la calidad como a la integridad de los datos. Actualmente se solicita el formato ISO ICSR E2B (R2) o el R3, de reciente introducción en 2017.
- Aportar datos administrativos del registro de los medicamentos autorizados y comercializados en su país, para actualizar el diccionario de medicamentos, el diccionario WHO-Drug, que utiliza el UMC para clasificar los medicamentos de forma unívoca en VigiBase® y facilitar sus búsquedas.

### **Centros Colaboradores del PIDM de la OMS**

Por último, describiremos el resto de los centros colaboradores de la OMS que participan en el PIDM: **a)** en Ámsterdam, Lareb, es el Centro Nacional de Holanda y actúa como *WHO Collaborating Centre for Pharmacovigilance in Education and Patient Reporting*, desde 2013; **b)** en Rabat, Marruecos, su centro nacional, el *Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance*, es desde 2011, el *WHO Collaborating Centre for Strengthening Pharmacovigilance Practice* en la región francófona y árabe en África; **c)** en Oslo, Noruega, desde 1982, funciona el *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, responsable mundial del mantenimiento de las DDD (Dosis Diaria Definidas) y de la clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) de todos los fármacos; **d)** en Accra, en su Facultad de Medicina de la Universidad de Ghana, desde 2009, se encuentra el *WHO Collaborating Centre for Advocacy and Training in Pharmacovigilance*, de influencia en países de habla inglesa en África; y **e)** en la India se ubica el último centro colaborador, desde 2017, el *WHO*



*Collaborating Centre for Pharmacovigilance in public health programmes and regulatory services*, una vez que en 2010 se creó en la India su sistema nacional de farmacovigilancia. Otro Centro Colaborador de la OMS, de entre los cientos que existen (<http://www.who.int/whocc/>), con acuerdos renovables cada 4 años y que está relacionado con farmacovigilancia, es el Instituto Catalán de Farmacología, como Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Farmacoepidemiología, desde 1994. Su actividad es básica en el desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana, desde los años 80 del siglo pasado. También participa en el programa europeo EU2P, *European education and training programme in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology*, que oferta cursos, módulos, másteres y doctorados en farmacoepidemiología y farmacovigilancia ([www.eu2p.org](http://www.eu2p.org)).

## **Organización Panamericana de la Salud**

La OMS se estructura a nivel mundial en oficinas regionales. Para la región de las Américas existe la Organización Panamericana de la Salud, OPS (o PAHO de sus siglas en inglés), si bien se creó antes de la OMS, exactamente en 1902. Actualmente asiste a 52 países de la región en materia de salud pública.

En 2000, se creó la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Red PARF, integrando a 35 estados miembros de la región de las Américas, desde Alaska hasta la Patagonia. Entre las diferentes redes creadas como líneas de trabajo específicas de la Red PARF, existe la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia (Red PFFV). Esta red se estructura con varios grupos de trabajo, formados entre los puntos focales de farmacovigilancia y expertos externos en seguridad de medicamentos. Así, hay un grupo de trabajo enfocado en la armonización de la evaluación de los informes periódicos de seguridad (IPS); otro grupo de trabajo orientado a la revisión de fármacos retirados en el mundo por problemas de su seguridad y que permanecen en algunos países de América Latina; otro, un grupo de trabajo para la armonización de bases de datos para farmacovigilancia; otro grupo de trabajo que generó el documento de “Señales en Farmacovigilancia para las Américas”.

Una de las actividades que patrocina la OPS en materia de FV son los congresos anuales, en colaboración con la Universidad Nacional de Colombia (UNAL). En sus inicios fue la UNAL junto con el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia los promotores de los Encuentros

Internacionales de Farmacovigilancia de las Américas. Después de las primeras ocho convocatorias anuales se decidió que países de América Latina organizaran los encuentros, de manera alternativa con Colombia. Así en 2012 se celebró en Brasilia el IX Encuentro Internacional; volviendo a Barranquilla, Colombia, en 2013; para continuar en 2014 con el XI Encuentro en Lima, Perú; en 2015, la edición XII, de nuevo en Colombia (en Medellín); la edición XIII del Encuentro fue en la ciudad de Panamá en 2016; y volvió a Bogotá, Colombia, en 2017 con su edición XIV. En 2018 será en Chile. Una actividad divulgadora y formativa de puertas abiertas, en la que la OPS brinda su apoyo. También se programan sesiones restringidas a los miembros de la Red PFFV, lo que permite avanzar en los trabajos. La OPS mantiene con la Red PFFV reuniones mensuales en sesiones virtuales, con plataforma de conferencias web (WebEx®). Se intercambia información, se tratan temas diversos y se mantienen los trabajos en red.

También se han ofertado varias ediciones gratuitas de cursos de farmacovigilancia, mediante el Campus Virtual de Salud Pública de la OPS (<https://www.campusvirtualsp.org/es/aula-virtual>). En 2017, la OPS ofreció la segunda edición del Curso Regional Básico de Autoaprendizaje en Farmacovigilancia OPS/OMS, mediante su Aula Virtual (<https://www.campusvirtualsp.org/es/cursos-autoaprendizaje>). En la actualidad (abril 2018) se oferta el Curso Virtual de Regulación de Productos Biológicos y Biotecnológicos –edición 2018, para autoridades reguladoras y profesionales adscritos a farmacovigilancia.

## **Red EAMI**

Desde 1997, las diferentes autoridades reguladoras iberoamericanas competentes en medicamentos han mantenido vínculos de colaboración. Se han plasmado en encuentros periódicos, últimamente cada dos años, los Encuentros de Autoridades competentes en Medicamento Iberoamericanas (EAMI). La Red EAMI ([www.redeami.net](http://www.redeami.net)) está formada por las Agencias o Direcciones Nacionales de Medicamentos vinculadas a los Ministerios de Salud o instituciones de investigación en salud pública, de 22 países iberoamericanos: Andorra, Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Portugal, República Dominicana, Uruguay y Venezuela. Los participantes de cada país se responsabilizan, entre

otras materias, de compartir información técnica, legislativa, organizativa y mejores experiencias en el campo de la regulación de medicamentos y dispositivos médicos, con fin de mejorar la excelencia del funcionamiento de las instituciones. Existe una Secretariado de la Red EAMI como elemento principal de coordinación, comunicación y seguimiento de los países que forman parte, contribuyendo en el ámbito de sus orientaciones estratégicas y en la consecución de los objetivos de la Red. El secretariado lo conforman la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, España) y el Instituto de Farmacia y Medicamentos (Infarmed, Portugal) de manera permanente, junto a otras dos autoridades que van rotando. Las autoridades reguladoras de los países iberoamericanos organizan actividades de formación para contribuir al desarrollo de sus competencias. Muchas de estas actividades reciben el apoyo técnico de la AEMPS, organismos internacionales como la OPS y OMS, entre otras autoridades de regulación nacionales. Cada dos años se celebran sus Encuentros entre las autoridades de los 22 países, el último en 2016, se reunió en Cuba. El Centro de Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba, en coordinación con la AEMPS, organizaron el XI Encuentro de la Red EAMI. La Red EAMI reúne sus actividades en diversas líneas de trabajo, como se ve en su memoria anual: una sobre la creación de un Formulario Iberoamericano con fórmulas magistrales de todos los países de la Red, otra sobre intercambio de información de medicamentos falsificados o fraudulentos, con la plataforma FALFRA, ejemplo mundial para este problema global. Todo como una actividad de intercambio de información ofreciendo la plataforma como repositorio para compartir las alertas de calidad, de falsificados, de fraudulentos y de seguridad de todos los 22 países mediante un “buscador” en su página web. Y en particular, otra línea de trabajo importante se ha enfocado en el fortalecimiento de la red subregional de farmacovigilancia, con la red FACEDRA, en el Sistema de Integración Centroamericana (SICA).

### **FACEDRA: red de farmacovigilancia de Centroamérica**

El Sistema de la Integración Centroamericana (SICA) funciona desde 1991, para integrar las actividades de la subregión. En 2000 se incorporó Belice y en 2013 la República Dominicana. Así, en la actualidad lo conforman ocho países: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicara-

gua, Panamá, República Dominicana. En el ámbito de la Salud Pública su integración se cimienta en los acuerdos de Consejos de Ministros de Salud Centroamericanos (COMISCA). Las Autoridades Reguladoras Nacionales de Referencia regional (ARNr) enfrentan grandes desafíos para ejercer su función reguladora con eficiencia y aspiran a desarrollar un nivel mayor de desempeño. La Secretaría Ejecutiva (SE-COMISCA) que articula y conduce las acciones políticas y estratégicas que se consideran prioritarias en el Sector Salud, es el espacio favorable para generar y articular procesos que contribuyan al desarrollo de un marco regulatorio, fortaleciendo el trabajo conjunto entre las ARNr.

Aprovechando las iniciativas comunes como la de negociación conjunta para la compra de medicamentos de alto costo se han avanzado estrategias de trabajo conjunto en materia de farmacovigilancia. Así, para fortalecer y apoyar el Programa Subregional de Farmacovigilancia (PSFV) desde la AEMPS se llevaron a cabo los pasos siguientes:

- 2008-2010: diagnóstico de situación y plan de trabajo para el PSFV,
- 2011-2012: asesoría técnica al PSFV para el fortalecimiento de capacidades técnicas por medio de capacitaciones presenciales y virtuales, de la mano de AEMPS y con el apoyo de OPS,
- 2013-2014: propuesta de traslación tecnológica de FEDRA a FACEDRA, identificación de líneas de trabajo en Centroamérica y República Dominicana, firma del memorando colaborativo entre la AEMPS y SE-COMISCA, orientado a la consolidación del PSFV,
- 2014-2016: replanteamiento del trabajo del PSFV,
- 2017-2018: lanzamiento del formulario electrónico Noti-FACEDRA para profesionales de la salud y ciudadanos; arranque del piloto con tres países y puesta en marcha del Catálogo Centroamericano de Medicamentos (CCM), una herramienta necesaria para el buen funcionamiento de FACEDRA, base de datos con todos los ICSR de los países que irán paulatinamente incorporándose a la red.

La red de proceso de datos de farmacovigilancia se conforma con:

- FACEDRA (Farmacovigilancia Centroamericana, Datos de Reacciones Adversas) la base de datos con los ICSR de todos los 8 países, con estructura compatible con ISO ICSR E2B (R3).
- Formulario electrónico para notificar: web Noti-FACEDRA.

- Diccionario médico MedDRA para codificar las RAM y todos los términos médicos.
- Catálogo Centroamericano de Medicamentos (CCM).

Todo ello se combinará con las siguientes actividades y procesos en marcha:

- Creación del Sistema Subregional de Farmacovigilancia (SSFV).
- Establecimiento de requerimientos mínimos de organización y funcionamiento de los Centros Nacionales de FV.
- Oficialización del Sistema de Información para apoyar el Registro de Medicamentos en cada país.
- Creación del sistema de comunicación y difusión del SSFV.
- Implementación del Sistema de Generación de Alertas Regionales de Farmacovigilancia.
- Mecanismos consensuados de trabajo colaborativo para el desarrollo de competencia técnicas.
- Manejo e intercambio de información de ICSR entre los CNFV – PSFV – UMC (Uppsala).
- Definición de un Sistema Único de Información de Farmacovigilancia que incluye FACEDRA.

Un futuro común, entre 8 países vecinos en el entorno global de la farmacovigilancia. Un ejemplo de la necesaria “colaboración” en las actividades de farmacovigilancia y modelo de integración, sin igual, en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Larga vida a FACEDRA.

### **Red Europea de Farmacovigilancia**

La Unión Europea integra a 28 países (más tres del Espacio Económico Europeo o EEE: Islandia, Liechtenstein y Noruega), que reúnen a más de 500 millones de habitantes, en una estructura supranacional. En materia de registro y control de medicamentos actúa de manera colaborativa entre las 28 autoridades nacionales responsables de medicamentos, con un total 32 agencias o administraciones para medicamentos y biológicos, tanto de uso humano como veterinario. Todo ello coordinado, desde 1995, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés), ubicada en Londres y pronto en Ámsterdam, Holanda. Si bien la EMA ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) coordina los trabajos de los responsables nacionales del registro, control y farmacovigilan-

cia de todo tipo de medicamentos y biológicos de “registro centralizado”, se complementa con la Red de Jefes de Agencias Nacionales (*Heads of Medicines Agencies*, [www.hma.eu](http://www.hma.eu)) para gestionar el resto de medicamentos que no son de registro centralizado. Desde esta red se gestionan aspectos como la evaluación coordinada de los IPS/PSUR de todos los medicamentos en uso en la Unión Europea, que se mantienen con la autorización nacional otorgada por cada país, con el objetivo de trabajar en colaboración sin repetir esfuerzos. Es el conocido como *PSUR Work Sharing and Nationally Authorised Products with a DLP Synchronised* en el que una vez designada una única fecha de primera autorización, se van programando los períodos de presentación de IPS/PSUR para que su evaluación se haga entre las agencias de las 28 autoridades nacionales, de manera colaborativa. Entonces, con sólo una evaluación tendrá vigencia para toda la Unión Europea: *List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports PSURs*.

La EMA coordina la autorización de nuevos medicamentos europeos, integrando las actividades de los sistemas nacionales de los 28 estados miembros, más tres del EEE. Así, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, integrado por expertos de las agencias nacionales, lleva a cabo la evaluación científica de la solicitud de registro y formula una recomendación final, con votación si es necesario, sobre si el medicamento puede o no comercializarse. Entonces, una vez que la Comisión Europea concede la autorización solicitada por el procedimiento centralizado, ésta tiene validez en todos los estados miembros, así como en los tres países del EEE.

Para llevar a cabo, la coordinación de la farmacovigilancia, la EMA utiliza las nuevas normas legales que van entrando en vigor desde julio de 2012, junto con las directrices reunidas en las *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), que en su mayoría son adaptaciones de las directrices ICH (ver **ICH**).

El Sistema Europeo de Farmacovigilancia se compone de:

- a) El nuevo Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) que evalúa mensualmente las “señales” de nuevos riesgos, los IPS/PSUR según los períodos asignados, y los Planes de gestión de Riesgos vinculados; los “arbitrajes” (*referrals*) que se acuerdan ante problemas de seguridad puntuales y que deben evaluarse en plazo para la toma de decisión entre todos los países; los estudios observacionales de seguridad, y además publica la lista mensual de nuevos

fármacos a los que asignar el pictograma triángulo negro (▼) invertido delante del nombre de marca, en la ficha técnica, en el prospecto y en los materiales de difusión y de minimización de riesgos.

- b) EudraVigilance: el nuevo diseño de la base de datos EudraVigilance, con el estándar ISO ICSR E2B (R3) de estructura de datos, y con nuevos flujos de intercambio de información: los laboratorios envían los ICSR que recolecten directamente a EudraVigilance, y luego se re-direccionan electrónicamente al país de origen del ICSR. Y las agencias nacionales envían electrónicamente a EudraVigilance los ICSR recibidos por tarjeta amarilla, en papel o electrónica (en España: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)) tanto de profesionales de la salud como de ciudadanos, una vez evaluados y asignada su causalidad en los centros regionales del SEFV-H. Desde noviembre de 2017 se ha inaugurado esta modificación en el intercambio de ICSR (ver “EMA. 2017 Annual Report on EudraVigilance”). Así mismo, se han iniciado procedimientos de acceso de los laboratorios farmacéuticos a EudraVigilance, a determinados datos de los ICSR de sus fármacos de los que son titulares. Una muestra de la responsabilidad compartida entre los laboratorios y las agencias reguladoras orientado al fin último de la farmacovigilancia: la “identificación de señales”.

La EMA publica las sesiones informativas o *Info Days* y jornadas sobre distintas materias de farmacovigilancia en un canal de YouTube, dadas las nuevas normativas que se van poniendo en marcha desde 2012 en materia de farmacovigilancia.

## CIOMS

CIOMS es el acrónimo de Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, entidad en la esfera de la OMS (Organización Mundial de la Salud), una organización internacional, no gubernamental y sin fines de lucro establecida conjuntamente por la OMS y la UNESCO en 1949. La misión de CIOMS (<https://cioms.ch/>) es mejorar la salud pública a través de la orientación en investigación de la salud, incluida la ética, el desarrollo de productos médicos y su seguridad. El importante trabajo de CIOMS sobre farmacovigilancia se originó a partir de su programa sobre Desarrollo y Uso de Medicamentos a finales de los años ochenta. En ese momento se llamaba “*The Monitoring and Terminology of Adverse Drug Reactions*”. Como

primer paso, el CIOMS convocó a un grupo de expertos representantes de universidades, agencias reguladoras y fabricantes de medicamentos, y su informe “*Monitoring and Assessment of Adverse Drug Effects*”, fue publicado en 1986. Es conocido como “CIOMS-1”, el formato del formulario para notificar las sospechas de RAM. Esto fue seguido por una serie de más de 12 publicaciones CIOMS en el área de farmacovigilancia (<https://cioms.ch/shop/>). Los lineamientos de los Grupos de trabajo CIOMS (WG) han servido también como base para varias directrices de ICH (*International Conference Harmonization*). Por ejemplo, las siguientes:

- **ICH-E2A** (1994): gestión de datos clínicos de seguridad: las definiciones y estándares para notificaciones se basaron en los informes de los grupos de trabajo CIOMS I y II (CIOMS, 1990 y 1992).
- **CIOMS IA Working Group** (1992): fue la base de **ICH E2B**.
- **ICH-E2C** (1996): gestión de datos clínicos de seguridad: los informes periódicos de evaluación de riesgo-beneficio (PBRER) se basaron en el trabajo anterior llevado a cabo por los CIOMS Working Groups II y III (CIOMS, 1992, 1995).
- **ICH-E2D** (2003): gestión de seguridad posterior a la aprobación: las definiciones y estándares se basaron en el trabajo anterior realizado por CIOMS WG V (CIOMS, 2001).
- **ICH-E2F** (2010): los Informes actualizados en materia de seguridad del desarrollo se basaron en el informe CIOMS VIII (CIOMS, 2006).
- **Grupo de trabajo MedDRA** sobre consultas médicas estandarizadas (SMQ) basado en la terminología MedDRA es, por el momento, el grupo de trabajo “más antiguo” del CIOMS que comenzó en 2003. Posteriormente fue modificado en 2008 y se convirtió en un Grupo de Trabajo de Implementación (IWG) en 2011. Este IWG produjo los “Libros rojos”, la última actualización de la publicación de “*SMQs Development and Rational Use of Standardised MedDRA Queries*” en 2016.
- **Grupo de trabajo VIII** publicó en 2010 sobre “señales”: *Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance*.

## ICH

El Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) es único al reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para debatir sobre



los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Desde su creación en 1990, ICH ha evolucionado gradualmente, para responder al aspecto cada vez más global del desarrollo de fármacos. La misión de ICH (<https://www.ich.org>) es lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que los medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad se desarrollen y registren de la manera más eficiente en cuanto a los recursos. A partir de los resultados de los Grupos de Trabajo CIOMS (ver CIOMS) se han consensado directrices ICH de aplicación en farmacovigilancia. Algunas ya son normas internacionales ISO (*International Organization for Standardization*) como la ISO ICSR E2B (R3) y las relativas al *M5 Expert Working Group* (EWG) para desarrollar los requisitos de ICH para la estandarización de los identificadores de medicamentos y la terminología relacionada, y así facilitar el intercambio electrónico de ICSR dentro y a través de las regiones ICH utilizando el formato ISO ICSR E2B en farmacovigilancia.

### **Asociaciones profesionales de farmacovigilancia y para el uso seguro de los medicamentos:**

- **ISoP:** la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia ([ISoP; https://iso-online.org](https://iso-online.org)) es una organización científica internacional, sin ánimo de lucro, cuyo objetivo es fomentar la farmacovigilancia a nivel científico y educativo, y mejorar todos los aspectos sobre el uso seguro y adecuado de los medicamentos a nivel global. Su órgano de difusión es la revista “*Drug Safety*”.
- **ISPE:** la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología ([ISPE; https://www.pharmacoepi.org](https://www.pharmacoepi.org)) es una organización internacional dedicada a proporcionar un foro global para el intercambio de información científica y para el desarrollo de políticas, educación y defensa en el campo de la farmacoepidemiología, incluyendo áreas como la farmacovigilancia, la investigación de la utilización de medicamentos, la revisión comparativa de la efectividad y la gestión del riesgo terapéutico. Su órgano de difusión es la revista “*Pharmacoepidemiology & Drug Safety*”.
- **Asociación Mexicana de Farmacovigilancia:** se fundó en mayo de 2005 como foro de los profesionales de la salud, del Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud, Industria Farmacéutica, académicos, estudiantes y sociedad en general relacionada con la seguridad de los medicamentos comercializados. Su misión es contribuir al establecimiento de

la farmacovigilancia y la tecnovigilancia como una práctica ética habitual en México (<https://www.amfv.org.mx>).

- **Asociación Colombiana de Farmacovigilancia:** creada el 19 de febrero de 2016 por un grupo de ciudadanos, líderes, profesionales, académicos e investigadores apasionados por la farmacovigilancia, que se reunieron para iniciar la conformación de la Asociación. Su misión es ser un referente nacional e internacional para todas las partes interesadas en la seguridad de los pacientes y en el uso adecuado y eficiente de los medicamentos, siendo reconocidos por la única vez su independencia, experiencia y conocimiento en investigación, educación, entrenamiento y por su contribución al desarrollo y aprendizaje de la farmacovigilancia en Colombia (<http://www.asofarmacovigilancia.org>).
- **Red Latinoamericana de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia:** es una asociación creada en México en septiembre de 2015, a modo de foro de intercambio de iniciativas educativas y formativas en fármaco y tecnovigilancia (<https://www.redlatamfv.org>).
- **Red Latinoamericana para el Uso Seguro de los Medicamentos:** se crea esta Red el día 9 de abril de 2014, en una reunión celebrada durante el I Congreso Internacional de la Seguridad de los Pacientes/ V Foro Internacional sobre la Seguridad del Paciente: errores de medicación, en la ciudad de Ouro Preto, Brasil, por parte de un grupo de profesionales reafirmando la necesidad de ampliar y profundizar el trabajo sobre el uso seguro de los medicamentos en los países de América Latina (<http://www.redlusm.org>).

## Bibliografía

- . Castro Pastrana LI, Salas Rojas, SG (compil.). *Farmacovigilancia. La seguridad de los medicamentos en el siglo XXI*. Univ. de las Américas, Puebla, México, 2015.
- . De Abajo FJ. *Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting*. Int J Pharm Med 2005; 19 (4):209-18.
- . “Drug Safety”, revista periódica: <http://www.springer.com/adis/journal/40264>.
- . EMA. Acerca de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf).
- . EMA. 2017 *Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission*. Reporting period: 1 January to 31 December 2017. Disponible en la web: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2018/03/WC500245914.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/03/WC500245914.pdf).

- . EMA. Canal de YouTube: <https://www.youtube.com/user/emainfo>
- . EMA. *Good pharmacovigilance Practices (GVP)*. Disponible en la web: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c).
- . EMA. *List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports PSURs*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2012/10/WC500133159.xls](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133159.xls).
- . EMA. PRAC: *Agendas, minutes and highlights*.  
Disponible en la web: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf).
- . HMA. *PSUR Work Sharing and Synchronisation Project*.  
Disponible en la web: <http://www.hma.eu/348.html?&L=0>.
- . Instituto Catalán de Farmacología. Centro Colaborador de la OMS: [www.icf.uab.cat/es](http://www.icf.uab.cat/es)
- . Laporte JR. *Fifty years of pharmacovigilance – Medicines safety and public health*. *Pharmacol Drug Saf* 2016 DOI: 10.1002/pds.3967.
- . McBride WG. *Thalidomide and congenital abnormalities*. *Lancet* 1961; 2: 1358.
- . Noti-FACEDRA: web para notificación espontánea en Centroamérica: [www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)
- . Olsson, S. *The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts*. *Drug Saf* 1998; 19: 1. <https://doi.org/10.2165/00002018-199819010-00001>.
- . OMS. “*Medicines Safety Publications*”: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/saf\\_pub/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/saf_pub/en/)
- . OMS. “*WHO-Pharmaceuticals Newsletter*”: [www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/](http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/)
- . OMS. *WHO Drug Global*: <https://who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-global/>
- . OMS. “*WHO Drug Information*”: <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>
- . OMS. “*WHO Pharmacovigilance Indicators*”: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf)
- . OPS/PAHO. “*Señales en Farmacovigilancia para las Américas*”: [www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=7080&Itemid=40982&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=7080&Itemid=40982&lang=es).
- . “*Pharmacoepidemiology & Drug Safety*”, revista periódica: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10991557>

- . “*Reactions Weekly*”, revista periódica: <https://link.springer.com/journal/40278>
- . Red EAMI. *Memoria Anual 2016*: <https://www.redeami.net/docs/docs/emi/Memoria-anual-EAMI-2016.pdf>
- . Red EAMI. *Buscador de los 4 tipos de alertas*: <https://www.redeami.net/alertas/BuscadorAlertas.do>
- . Routledge P. *150 years of pharmacovigilance*. *Lancet* 1998;351 (9110): 1200-1.
- . Tsintis P, La Mache E. *CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications*. *Drug Saf* 2004; 27 (8): 509-17.
- . UMC. *Uppsala Monitoring Centre*: [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)
- . UMC. Canal de YouTube: <https://www.youtube.com/channel/UC1SmOUUe6noAWVY4P2jEljw/featured>
- . UMC. *Guías y documentos de referencias*: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/resources-and-support/>



## 13 / PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

ELKI SOLLENBRING

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS está conformado por un grupo de más de 150 países que comparten la visión de un uso más seguro y efectivo de los medicamentos. Ellos trabajan a nivel nacional y colaboran internacionalmente para monitorear e identificar el daño causado por los medicamentos, para reducir los riesgos de los pacientes y establecer sistemas y estándares globales.

El Programa de la OMS fue creado en 1968 para asegurar que la evidencia sobre el daño a los pacientes fuese recolectada a través de todas las fuentes posibles. Esto permitiría alertar a los países individuales sobre los patrones de daño que estaban surgiendo a nivel mundial y que no podían ser evidenciados solamente con datos locales.

Uppsala Monitoring Centre (UMC) en su rol de centro colaborador del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS ha sido el responsable de los aspectos técnicos y operacionales del Programa desde 1978.

UMC es una fundación independiente sin fines de lucro, que involucra a las partes interesadas que comparten su visión para colaborar en la construcción de una cultura global de seguridad del paciente. Como líder en la investigación y desarrollo de nuevos métodos científicos ofrece productos y servicios utilizados por las autoridades de salud y empresas de ciencias biológicas en todo el mundo. Su experiencia los conforma como una organización con capacidad de transformar la seguridad del paciente de una ambición a una realidad.

Los ministerios de salud de cada país establecen un centro nacional de farmacovigilancia con la responsabilidad de velar por la seguridad de los medicamentos y por mantener contacto con la OMS en este campo. Estos centros de farmacovigilancia tienen acceso a los recursos del Programa para apoyarse en su trabajo diario. Ellos disfrutan de muchos beneficios por ser miembros de la comunidad global pero también hay obligaciones, como compartir los datos nacionales, específicamente las notificaciones de seguridad de casos individuales (ICSR), con la base de datos global VigiBase.

Los países miembros también difunden decisiones sobre las causas de daño que han sufrido sus pacientes y comparten apoyo, consejos y experiencias.

La información sobre los casos enviados a VigiBase por los miembros del Programa de la OMS se examina de forma regular, tanto en UMC como en cada uno de los países miembros del Programa, para detectar posibles señales de cualquier problema inducido por medicamentos y ocasionados en los pacientes, y que en ese momento aún no han sido identificados. Los resultados de los análisis intensivos por parte de UMC se ponen a disposición de los centros nacionales, como un informe restringido titulado SIGNAL, y en la publicación de libre acceso llamada WHO Pharmaceuticals Newsletter.

## **Herramientas que ofrece el Programa de la OMS**

### ***VigiBase - Conocimiento global – todo en un solo lugar***

VigiBase es la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de notificaciones de seguridad de casos individuales (ICSRs, por sus siglas en inglés). Esta es la base de datos más grande del mundo en su naturaleza, con más de 17 millones de notificaciones de sospechas de efectos adversos a los medicamentos, recolectadas desde su inicio en 1968 por más de 130 países miembros del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Esta base se mantiene actualizada continuamente con notificaciones que ingresan diariamente. La base de datos incluye sospechas de efectos adversos de medicamentos convencionales, medicinas tradicionales (plantas medicinales), así como medicamentos biológicos, incluyendo las vacunas.

Junto a las herramientas de gestión de datos y garantía de seguridad, el sistema VigiBase está vinculado a diccionarios médicos y de medicamentos como lo son MedDRA y WHODrug. Estas herramientas permiten estructurar el ingreso de los datos, recuperar y analizar a diferentes niveles de precisión y segmentación, lo cual es vital para permitir un análisis más efectivo y preciso.

Los datos en VigiBase están disponibles para diferentes actores a través de una gama de servicios que van desde el análisis estadístico hasta la recuperación de notificaciones individuales. La diversidad y distribución geográfica de los datos de VigiBase la hace valiosa en diferentes contextos, como los Reportes Periódicos Actualizados de Seguridad (PSURs, de sus siglas en inglés) para complementar los datos de las compañías con datos globales confiables o como datos de referencia para realizar minería de datos y análisis de desproporcionalidad, pero también considerando siempre los desafíos debi-

do a la heterogeneidad de la base de datos. Es importante que los receptores de los datos provenientes de VigiBase cuenten con la experiencia necesaria relevante para entender la naturaleza de los datos y considerar todas las limitaciones cuando usen los datos obtenidos de VigiBase para su análisis.

El acceso a servicios y herramientas basados en los datos recolectados en VigiBase se pueden ofrecer a diferentes actores para promover la salud pública, siguiendo procesos estrictos de solicitud. Existen diferentes opciones dependiendo del propósito del requerimiento y la naturaleza del solicitante interesado.

### ***VigiAccess***

El monitoreo de efectos secundarios a los medicamentos ha contribuido, por mucho tiempo, a mejorar la seguridad del paciente. Todos nosotros podemos contribuir con esta actividad crucial siendo más conscientes de cómo nuestro cuerpo interactúa con los medicamentos que tomamos e informando a nuestros médicos y demás profesionales de la salud sobre cualquier efecto indeseado.

Informar sobre las sospechas de efectos adversos ofrece la oportunidad de identificar e investigar más a fondo los efectos secundarios previamente desconocidos o pobremente descritos. Esto es de suma importancia para ayudar a garantizar el uso seguro de los medicamentos y es esencial mientras un medicamento permanezca en el mercado. Hoy están disponibles nuevas iniciativas para ayudarnos a comprender mejor la relación entre los medicamentos y nuestro propio bienestar dentro de una perspectiva global.

VigiAccess es una interfaz, fácil de usar, que permite que todos puedan buscar en VigiBase, la base de datos global de eventos adversos de la OMS, y obtener datos estadísticos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos compartidos con el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. VigiAccess contiene un resumen estadístico basado en un número limitado de elementos de datos anónimos. El mismo nivel de datos también se puede acceder como archivos de texto o como una interfaz de programación de aplicaciones (API, de sus siglas en inglés), pero esta opción requiere más experiencia y un propósito más claro del destinatario.

VigiAccess nos permite aprender más sobre los posibles efectos secundarios. Cuanto más sepamos sobre las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos y más información compartamos, más podemos contribuir a mejorar los efectos de los tratamientos y a nuestro bienestar.



El formato de la interfaz muestra información fácil de entender y nos ayuda a ver si nuestra sospecha de evento adverso ha sido notificada previamente como una supuesta reacción adversa al medicamento que estamos tomando. El posible acceso a más información nos dará conocimiento para mejorar el diálogo con nuestros profesionales de la salud.

VigiAccess respeta la confidencialidad del paciente y la protección de datos, por lo cual la información está disponible solamente a nivel de continente y no a nivel de país. VigiBase contiene notificaciones de sospechas de relación sospechadas entre un medicamento y una reacción adversa, pero es importante entender que la relación causal no ha sido confirmada. Además, no se reportan todos los efectos secundarios, pues muchos países se enfrentan a grandes desafíos en salud pública con poca conciencia de las reacciones adversas asociadas a los medicamentos entre la población y también pueden faltar los mecanismos que apoyen a una función de notificación más activa.

Los esfuerzos de UMC como centro colaborador de la OMS han ayudado a desarrollar la capacidad global de farmacovigilancia y motivado a iniciativas locales y regionales a través de proporcionar acceso a recursos y apoyo personalizado. VigiAccess es la herramienta más reciente desarrollada por el Programa de la OMS para promover la farmacovigilancia y mejorar la seguridad del paciente. Lo más importante es que está disponible para el público en general.

El acceso a VigiAccess es a través del sitio web público: [www.vigiaccess.org](http://www.vigiaccess.org)

### ***Búsquedas personalizadas***

Es un servicio ofrecido por expertos en recuperación de datos de UMC para, por ejemplo, centros nacionales de farmacovigilancia, autoridades sanitarias, academia e industria farmacéutica. Es un servicio flexible en términos de preguntas y presentación de resultados. Requiere que los receptores tengan una pregunta específica y experiencia relevante para interpretar los datos.

Para más información consulte nuestra página web:

<https://www.who-umc.org/vigibase/services/vigibase-custom-searches/>

### ***VigiLyze***

VigiLyze es una herramienta en línea de búsqueda y análisis de uso exclusivo, de manera gratuita, para los centros nacionales de farmacovigilancia y organizaciones afiliadas al Programa Internacional de Farmacovigilancia de

la OMS. *VigiLyze* proporciona una visión general rápida y clara del conjunto de datos en *Vigibase*.

La infranotificación es un problema ampliamente conocido en farmacovigilancia y el complementar el número pequeño de casos de una base de datos nacional con la base de datos global es un argumento válido para los países, con el fin de conocer más sobre los posibles problemas de seguridad.

*VigiLyze* ofrece una visión global, regional y nacional de sospechas de efectos adversos y puede ser usada para identificar y monitorear datos internacionales de seguridad de pacientes, para encontrar evidencia cuando por ejemplo se evalúan las propias notificaciones de casos de un país, para detectar signos de cualquier problema inducido por medicamentos y ocasionados en los pacientes, y que en ese momento aún no han sido identificados, o para ver cómo los datos del país apoyan la farmacovigilancia global. Esta también proporciona información sobre las sospechas de efectos adversos para medicamentos que todavía no han sido aprobados en el mercado nacional, pero que están disponibles en otras partes del mundo.

*VigiLyze* está diseñada para ser fácil de aprender y usar, y utiliza los estándares internacionales, *WHODrug* y *MedDRA*, para la búsqueda y el análisis. Las búsquedas generalmente comienzan de manera amplia, y desde la primera vista muestra todos los datos disponibles, presentados en gráficos y tablas. Con los filtros, es fácil desglosar o presionar directamente en los gráficos para reducir la búsqueda de acuerdo con las necesidades específicas de la búsqueda. Los resultados se ofrecen al instante, tanto en formato gráfico como tabular.

### ***VigiFlow***

Es una herramienta informática basada en *torno web*, destinada a funcionar como un sistema completo de gestión de las notificaciones y como base de datos nacional de *ICSR*. Este sistema está disponible para todos los centros nacionales del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS que no cuenten con una base de datos nacional propia basada en el formato estandarizado internacional, *ICH E2B*. *VigiFlow* es compatible con el estándar internacional *ICH E2B* y es mantenido por *UMC*. *UMC* cobra una tarifa de licencia por *VigiFlow*, determinada por el método *Atlas* del Banco Mundial.

VigiFlow apoya la recolección, procesamiento e intercambio de los datos de los ICSR para facilitar el análisis efectivo de los estos. El ingreso de datos se puede realizar con el apoyo de terminologías internacionales integradas (últimas versiones) como WHODrug y MedDRA.

Los datos de los ICSR pueden ser compartidos e intercambiados (tanto importar como exportar) con actores externos, como compañías farmacéuticas y programas de salud pública a través de un formato armonizado (como archivo ICH E2B XML) y también con la base de datos global de ICSR, Vigibase, de manera electrónica.

Puesto que VigiFlow es un sistema basado en entorno web no son necesarias instalaciones locales, copias de seguridad ni mantenimiento, sin embargo, esto significa que el acceso a internet es un requisito puesto que no hay disponible una solución fuera de línea. El acceso a internet es encriptado y todos los datos guardados en VigiFlow están disponibles solo para los usuarios autorizados.

### **Para más información sobre nuestros servicios:**

<https://www.who-umc.org/>

Uppsala Monitoring Centre  
WHO Collaborating Centre for  
International Drug Monitoring  
Box 1051  
SE-751 40 Uppsala  
Sweden  
Tel: +46 (0)18 65 60 60  
Fax: +46 (0)18 65 60 88  
E-mail: [info@who-umc.org](mailto:info@who-umc.org)

### **Bibliografía**

- . Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, Centro colaborador UMC: <https://www.who-umc.org/>
- . *Uppsala Monitoring Centre: Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS*, abril 2014, <http://who-umc.org/graphics/28121.pdf>

## 14 / REGULACIONES EN LA REGIÓN LATINOAMERICANA: PRINCIPALES DESAFÍOS

LILIANA MICHIELETTO - GABRIELA GARCÍA AGNONE

Podría considerarse que los desafíos de las regulaciones de farmacovigilancia a nivel regional constituyen un compendio multifactorial no solo vinculado a cuestiones operativas intrínsecas de la ciencia de la farmacovigilancia sino también a nuestras realidades geopolíticas, socioeconómicas y culturales. El presente capítulo intenta mostrar con algunos ejemplos las diferencias en las regulaciones de la Región Latinoamericana, haciendo foco en los requerimientos para los titulares de registro y hacer un abordaje a las variables que podrían tener algún impacto si determinadas acciones se implementan sobre ellas.

### **Posicionamiento estratégico**

Con sus más de 50 años de historia, la farmacovigilancia sigue siendo una disciplina científica clínica muy dinámica. Esta ciencia resulta imprescindible para afrontar los problemas que podría plantear un arsenal medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia. Todo fármaco encierra un inevitable y, a veces, impredecible potencial dañino. Por ello es tan necesario que, cuando surjan efectos adversos o toxicidad, sobre todo si aún no están descritos, se notifiquen y evalúen, para luego comunicarlo adecuadamente a un público que sepa cómo interpretar esa información. Es fundamental su conocimiento para evaluar la ecuación eficacia (grado en el que resulta beneficioso su uso en el contexto experimental del ensayo clínico) y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribir un determinado principio activo.

Los productos farmacéuticos se aprueban y lanzan al mercado después de que las autoridades regulatorias hayan examinado una gran cantidad de datos de estudios preclínicos y clínicos y hayan encontrado que el fármaco es suficientemente efectivo y adecuadamente seguro en indicaciones específicas. La noción popular es que las drogas se estudian minuciosamente antes de comercializarse, de modo que se conoce todo sobre la misma al momento del lanzamiento. Pocos se dan cuenta de que muchos de los conocimientos profundos que tenemos sobre productos bien establecidos se obtienen una

vez iniciada la comercialización del medicamento y cientos de miles de pacientes han estado expuestos al mismo. Los estudios clínicos precomercialización son esenciales para demostrar la eficacia y efectividad de un medicamento, pero están inevitablemente limitados en generalización, ya que la extrapolación de los resultados solo puede ser a pacientes incluidos en condiciones controladas (criterios estrictos de inclusión y exclusión, medicación concomitante controlada, cumplimiento monitoreado, duración limitada, etc.). En el mundo real, ningún paciente puede ser excluido; incluso mujeres embarazadas y lactantes, aquellas con disfunción hepatorenal, en tratamiento con múltiples medicamentos concomitantes para afecciones clínicas concomitantes. Los estudios de precomercialización (Fases 0 a III) en general no registran eventos adversos de baja incidencia o de lento desarrollo, pues se realizan en poblaciones controladas, reducidas y tienen duración limitada.

Un ejemplo bien conocido es el de la talidomida, que se comercializó hacia fines de la década del 50, como un fármaco con efectos sedativos y para tratar los vómitos matinales durante el embarazo. Fue muy promocionado por su rápida acción sin efecto residual y su aparente seguridad, siendo utilizado en todo el mundo. Pocos años más tarde se retiró del mercado al comprobarse su gran poder teratógeno, tan impresionante que alcanzaba una sola dosis administrada durante los días 35 a 50 del embarazo para generar malformaciones en el recién nacido. Estas consistían, en su mayoría, en defectos en las extremidades (focomelia), en orejas, ojos y tracto gastrointestinal. Se estima que alrededor de 10.000 recién nacidos fueron afectados. Estos hechos pusieron en evidencia la necesidad de reevaluar los ensayos preclínicos y clínicos (Fases 0 a III) ya existentes, como también la creación de una “herramienta de control” al momento en que el medicamento se encuentra disponible en el mercado. Desde ese momento comenzaron a organizarse sistemas de monitoreo permanente en distintos países, centralizados en Uppsala (Suecia), dependiendo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La farmacovigilancia es una práctica esencial para la detección de este tipo de eventos y para el monitoreo del perfil de seguridad de los productos a lo largo de todo su ciclo de vida. La farmacovigilancia es también una herramienta útil para establecer usos clínicos, distintos a los contemplados al momento de aprobación y comercialización del fármaco. La farmacovigilancia es una actividad de salud pública. Sin embargo, existen barreras para el desarrollo de la actividad de manera efectiva. Entre los mayores factores identificados

se encuentran: la falta de educación en farmacovigilancia (76%), el inadecuado financiamiento (73%), la falta de interés por parte de los profesionales de la salud (71%), la falta de interés político (67%) y la falta de leyes o políticas federales (61%). Es indudable que es necesario incrementar la concientización a nivel gubernamental sobre la importancia de esta actividad de salud pública para garantizar la generación y/o el cumplimiento efectivo de las políticas correspondientes, asegurando con este posicionamiento el financiamiento adecuado y provisión de suficientes recursos calificados.

### **La educación y divulgación para el cambio cultural**

Uno de los grandes desafíos que enfrentan las regulaciones regionales es, tal vez, no contar con la divulgación y educación necesaria para poder asegurar su adecuado cumplimiento.

La notificación espontánea de eventos adversos es una de las herramientas fundamentales para garantizar el análisis del perfil de seguridad de un producto en su fase de comercialización y a lo largo de toda su vida útil. Comprende el principal método de detección de señales en farmacovigilancia, pues es efectiva para la identificación de reacciones adversas a medicamentos graves e inesperadas, errores de medicación, inefectividad terapéutica y desvíos de la calidad de medicamentos, además de ser un método de bajo costo. Esto último, especialmente si se compara con otra de las herramientas habituales para el monitoreo del perfil de seguridad en la fase de mercado como son los estudios poscomercialización. Se estima que solo entre el 5% y el 10% de las reacciones adversas son notificadas. De este modo, la principal limitación del método pasivo del análisis de la seguridad de medicamentos es el subregistro de los casos, el cual disminuye la sensibilidad de detección de eventos adversos medicamentosos, dificulta la estimación de la frecuencia en que ocurren, así como la evaluación de la gravedad y del impacto sobre la salud de los usuarios de medicamentos. El subregistro es una realidad mundial.

En muchos países de Latinoamérica es complejo lograr el reporte de eventos adversos, especialmente por parte de profesionales de la salud. En algunos casos, porque se lo vincula con una actividad burocrática y que demanda tiempo, en otros, porque el profesional teme que la conducta médica adoptada sea cuestionada. Según una revisión sistemática sobre las causas del subregistro de los eventos adversos de medicamentos que incluyó tanto a médicos como farmacéuticos las principales causas relacionadas a la subnotificación observadas

fueron: la ignorancia, la inseguridad y la indiferencia (Varallo 2014). En cualquiera de las instancias lo que se evidencia es un desconocimiento del proceso y de la importancia que ello conlleva para el uso racional de los medicamentos en resguardo de la seguridad de los pacientes. La notificación por parte de profesionales médicos es invaluable ya que, por su conocimiento del paciente, de la droga prescrita y de la patología en cuestión, son los que probablemente aporten la información de mayor calidad y garanticen un análisis de causalidad apropiado.

Sin embargo, salvo excepciones, en la mayoría de las carreras de grado en salud no se encuentra “Farmacovigilancia” como una materia curricular de peso, más allá de contenidos básicos dispersos. Esta disciplina científica se dedica a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. Tiene como finalidad favorecer que el futuro egresado comprenda con bases científicas el uso racional de los medicamentos y le permita educar a sus pacientes para evitar la automedicación y el empleo no necesario de fármacos. La enseñanza médica tradicional, donde se forma el futuro prescriptor, se centra demasiado en la acumulación cuantitativa de hechos, más que en la enseñanza a los estudiantes de técnicas para resolución de problemas y de elección racional entre distintas opciones medicamentosas. Esto influye de manera negativa en la habilidad de evaluar con sentido crítico cualquier nuevo medicamento que aparezca en el futuro.

Es importante privilegiar también el aporte de los profesionales farmacéuticos. En este sentido resulta de interés el trabajo de investigación de tipo proyectivo-descriptivo realizado para diagnosticar el nivel de conocimientos de los farmacéuticos de farmacias del área Metropolitana de Caracas sobre la farmacovigilancia (Magaldi 2004). Este trabajo utilizó como instrumento para medir el conocimiento sobre farmacovigilancia un cuestionario de 20 preguntas basadas en aspectos como: concepto y clasificación de reacciones adversas a los medicamentos (RAM), concepto, contenidos y uso de la farmacovigilancia, concepto y funciones de los centros de farmacovigilancia y el papel del farmacéutico en la práctica de la farmacovigilancia. Los resultados obtenidos revelaron que solo un 21 por ciento de los farmacéuticos encuestados tenían un nivel bueno de conocimientos sobre la farmacovigilancia. El 54 por ciento y el 25 por ciento de estos profesionales tenían un nivel regular y deficiente, respectivamente. Estos resultados determinaron accionar la elaboración de un manual informativo sobre farmacovigilancia dirigido al farmacéutico sin excluir a otros profesionales de la salud que pudieran beneficiarse del mismo.

Poder contar con mayor cantidad de estadísticas y publicaciones para Latinoamérica específicamente permitiría tener visibilidad de las necesidades en tiempo real, generar acciones concretas y evaluar la efectividad de los resultados. Acciones de divulgación se impulsan en todos los países de la región, pero no es tarea fácil y requiere muchas veces de un trabajo en soledad y realizado con recursos mínimos.

Por otro lado, es cada vez más relevante el rol activo que tiene el paciente no solo a la hora de investigar su patología y evaluar con su médico las posibilidades terapéuticas, sino también a la hora de reportar eventos adversos. En muchos casos incluso es notablemente mayor el volumen de notificaciones espontáneas provenientes de los pacientes que de los profesionales de la salud. Sin embargo, la mayor limitación en estos casos es que se cuenta con información insuficiente para la evaluación, redundando en reportes de baja calidad, con información parcial que impiden realizar una evaluación médica adecuada.

Por el contrario, otros creen firmemente que la participación directa del paciente en la presentación de los problemas relacionados con las drogas puede incrementar la eficiencia del sistema de farmacovigilancia y compensar algunas de las deficiencias de los sistemas basados en informes de solo profesionales de la salud. Hay estudios que indican que los sistemas para el registro de las preocupaciones del paciente podrían identificar nuevas señales de seguridad de los medicamentos, antes de lo que lo hacen los sistemas de notificación que convocan solo a profesionales. Una fuente importante de notificaciones de eventos adversos o situaciones de interés como por ejemplo medicamentos empleados durante el embarazo, son actualmente las redes sociales, donde los pacientes o familiares de pacientes comparten no solo información sobre efectividad de un medicamento sino también los efectos adversos que experimentaron.

Por lo tanto, la educación y divulgación a la población sobre la importancia de reportar efectos adversos aumentarían la calidad de los reportes y generarían concientización sobre esta actividad fundamental para asegurar el bienestar de los pacientes y la población en general.

Existen varios ejemplos en la Región de actividades que fomentan la difusión del reporte de eventos adversos y de información de interés en materia de farmacovigilancia, uno de ellos son los Boletines de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile. Estos boletines están destinados a todos los profesionales del área de salud, en especial a todos los que contribuyen al programa nacional de farmacovigilancia con sus constantes notifi-



caciones de sospechas de RAM y ESAVI (Evento Supuestamente Atribuido a Vacunación o Inmunización), y a la población en general. En ellos se tratan tópicos como estadísticas nacionales de sospechas de RAM, farmacovigilancia en temas o programas específicos, notas informativas, notas y alertas internacionales, y análisis de casos clínicos de interés. Este boletín es de libre acceso a través de la página web del Instituto de Salud Pública (ISP).

Otro ejemplo es el de la FDA (Autoridad Regulatoria de Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés), mediante sus programas on-line de capacitación a través de CDERLearn (Centro para la evaluación e investigación de drogas, por sus siglas en inglés) dirigidos a profesionales de la salud y consumidores en diferentes temas de seguridad de medicamentos y en la importancia del reporte de eventos adversos. La FDA, a través de MedWatch, promueve el reporte de reacciones graves y problemas de calidad de los productos, inequivalencia o fallas terapéuticas y errores con el uso de los productos médicos para humanos, incluyendo medicamentos, productos biológicos, aparatos médicos, suplementos dietéticos, fórmula para bebés y cosméticos. El formulario de reporte del consumidor FDA3500B está disponible en la página web de la FDA. Una vez que los consumidores reportan reciben un acuse de recibo y son contactados por el personal de FDA en caso de necesitar información adicional. Los reportes también pueden hacerse por vía telefónica al 1-800-FDA-1088. En el caso de los cursos dirigidos a los profesionales de la salud es de destacar la formación en la importancia de realizar una buena comunicación al paciente sobre su condición y tratamiento.

Otro ejemplo de educación a pacientes para concientizar sobre la importancia de reportar eventos adversos son las iniciativas de la OMS-UMC (OMS - Organización Mundial de la Salud; UMC; Centro de Monitoreo de Uppsala por sus siglas en inglés) en su programa Take&Tell. En este caso, se promueve que el paciente informe a su médico sobre los problemas que presenta luego de iniciar un tratamiento médico, mediante material de educación disponible en la página de la UMC. Asimismo, es muy importante el trabajo coordinado y permanente con las universidades de Ciencias de la Salud a fin de que se incorpore la farmacovigilancia como parte de la formación académica de los profesionales de la salud con un enfoque que permita desarrollar un criterio analítico integral. Lograr una formación temprana y divulgación continua enfocada en los principios e importancia de la farmacovigilancia podría permitir modificar parámetros culturales y facilitar el cumplimiento de las regulaciones garantizando el uso racional

de los medicamentos y la seguridad de los pacientes. Seguramente, optimizar el desarrollo de planes de acción mancomunados como región redundaría en resultados a mayor escala permitiendo a su vez ahorrar recursos y esfuerzos.

### **¿Convergencia o armonización?**

En la era de la “globalización” donde se ve cada vez más la necesidad de alinear y simplificar procedimientos, regulaciones nacionales e internacionales con el fin de mejorar las condiciones de competitividad y seguridad jurídica se observa sin embargo una falta de estandarización/armonización en los requerimientos regulatorios a lo largo de la región de las Américas.

La mayoría de las regulaciones implican actualmente la notificación obligatoria para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercialización de medicamentos, así como para lo relativo a investigación clínica. Si bien estas regulaciones se basan en pilares fundamentalmente similares, como los requerimientos para el reporte de casos individuales, requerimientos para la confección y presentación de informes periódicos de actualización de seguridad y planes de manejo de riesgo, no necesariamente son consistentes en términos de tiempos, formatos y vías de presentación, criterios mínimos de reporte y contenidos requeridos.

Esta situación es más llamativa aun si se considera que la mayoría de los países de la región son actualmente miembros del Programa Internacional de Monitoreo de Drogas de la OMS con su centro colaborador independiente, el Uppsala Monitoring Center y de la Red PARF (Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica).

Es importante mencionar que mientras Canadá, Estados Unidos (dos de los diez socios fundadores del Programa) y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitoreo de medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas décadas. Actualmente de los 131 países que son miembros del Programa de Monitoreo de Drogas de la OMS, se identifican todos los de la Región Américas con excepción de algunos pocos que se encuentran entre los 29 países asociados que están aún formando sus centros de farmacovigilancia (Haití, Dominica, Guyana y algunas islas del Caribe).

Los países miembros del Programa de Monitoreo de Drogas de la OMS pertenecen a una comunidad global de farmacovigilancia que les permite ingresar los casos individuales de eventos adversos en la base de datos global de la OMS

(VigiBase) y acceder a la información compartida por los países miembros respecto a seguridad de productos y señales tempranas de seguridad mediante el acceso a Vigiflow y Vigilyze, además de asistir a los cursos de capacitación realizados por el UMC, contribuir en la revisión de las políticas internacionales de farmacovigilancia y participar de los foros de discusión a través de Vigimed, una plataforma web cerrada creada por el UMC que facilita el rápido intercambio de información entre los centros de farmacovigilancia nacionales. Al mismo tiempo los países miembros a través de sus centros de farmacovigilancia tienen la obligación de enviar regularmente los casos individuales de reacciones adversas al UMC para mantener la base de datos actualizada, en formato ICH- E2B, procurando el envío de casos con mayor información posible (más completos) y con buena calidad de la misma que faciliten el análisis médico de los datos.

Todo lo explicado llevaría a pensar que deberían accionarse procesos similares desde cada país para poder cumplir con los mismos requerimientos. Por ejemplo, la calidad de la información, requisito fundamental para el correcto análisis médico, es muchas veces difícil de obtener de los centros de farmacovigilancia, dado que la mayoría de los reportes provienen de consumidores, así como también se dificulta la carga de información debido a los formatos digitales que tienen campos limitados para brindar la información completa obtenida por los titulares de registro.

Otro factor llamativo es que si bien en muchos de los países de la región las regulaciones siguen el modelo de autoridades sanitarias de referencia como FDA, EMA, MHRA esto tampoco parece haber contribuido a avanzar hacia la estandarización. En el cuadro 1, se resumen algunos requerimientos regulatorios de los países latinoamericanos para la notificación de reportes individuales poscomercialización y reportes agregados por parte de los titulares de registro. Como puede verse, en términos de tiempos de reporte de casos individuales, hay una gran variabilidad entre países, por ejemplo, algunas regulaciones regionales consideran que deben reportarse dentro de las 24 o 72 horas eventos adversos que para otras regulaciones pueden reportarse dentro de los 7/15 días en línea con lo requerido por autoridades extranjeras como FDA/EMA. También puede observarse que algunas autoridades sanitarias solicitan el reporte de reacciones medicamentosas promoviendo el uso de algoritmos para la evaluación de causalidad, mientras que otras piden todos los eventos adversos recibidos por el titular de registro, ya sea en forma de reporte individual o agregado. Si bien las formas de notificación también varían de país a país, el formato digital es cada

vez más frecuente, ya sea mediante el envío “online” en bases de datos provistas por las Autoridades Regulatorias Nacionales (ARN), o mediante la carga de datos en formatos predefinidos que se envían por correo electrónico aunque aún existen autoridades que mantienen la posibilidad de reporte en formato papel. La contribución de la tecnología ha sido fundamental para facilitar el reporte de notificaciones de reacciones o eventos adversos a las ARN, ya que además hace posible mantener y generar reportes de las notificaciones recibidas, facilitan el proceso de seguimiento de los casos y a la obtención de métricas que contribuyen a monitorear el cumplimiento de los tiempos regulatorios.

Respecto a los reportes agregados o informes periódicos de seguridad en general son requeridos por la mayoría de las regulaciones. Vemos diferencias en los requerimientos regulatorios en términos de las fechas de corte de estos informes. Algunas ARN aún consideran la fecha en que el producto se registró en el país correspondiente para estimar la fecha de corte del reporte mientras que la mayoría está alineada a ICH (Conferencia de Armonización Internacional, por sus siglas en inglés) que estipula tiempos de presentación desde la fecha en que el medicamento fue registrado por primera vez en un país (fecha internacional de nacimiento). Esta diferencia en períodos de corte de los reportes (fecha de nacimiento local vs. fecha internacional) hace que aquellas empresas titulares de registro que generan documentos conteniendo información internacional, deban adaptarse a las legislaciones locales y generar reportes agregados que cubran los períodos no cubiertos por los reportes agregados internacionales al momento de la notificación. Otras regulaciones solicitan información de seguridad adicional local, en formatos especiales generados por cada autoridad sanitaria. Los tiempos de reporte de los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) también varían de país en país, no habiendo un único modelo en la región.

Respecto a la presentación de los Planes de Manejo de Riesgo, también existen diferencias en los requerimientos regulatorios. La mayoría de las ARN los solicitan al momento del registro o aprobación de un producto innovador, otras solo lo requieren si se trata de productos biológicos o biotecnológicos y otras también los requieren para productos genéricos.

**Tabla 1. Requerimiento regulatorio para Titulares de Registro / Notificaciones individuales nacionales o locales EA (de Eventos Adversos) o RAM (reacciones adversas medicamentosas).**

País	Eventos Fatales	Eventos Serios	Eventos no Serios	Vacunas	Embarazo/ Otros	Formato	Idioma	PSUR/IPAS
Argentina	RAM 7 días calendario	RAM serias 15 días calendario	RAM no serias - reporte bimestral	AE-72 horas	Embarazo: 7 días calendario	ANMAT Formato on-line Formatos específicos	Español	Si, IPAS- PBRER+ Resumen Ejecutivo- ICH
Bolivia	RAM graves domésticas 24 horas	RAM graves domésticas 24 horas	RAM otras, domésticas 72 horas	ESAVIs	No especificado	Formulario amarillo	Español	Si, tiempos y formato no especificado
Uruguay	RAM graves domésticas fatal 24 horas	RAM grave doméstica no fatal 48 horas	RAM no serias domésticas 15 días laborales	ESAVIs	Error de medicación	Formato local via correo electrónico, telefónica o personalmente	Español	Si, con extensión de registro
Paraguay	RAM grave 24 horas	RAM grave 4 horas	RAM no serias 15-30 días	No especificado	No especificado	Formato amanillo	Español	No especificado
Brasil	EA 7 días calendario. Reportes de consumidores y profesionales de la salud.	EA 15 días calendario. Reportes de profesionales de la salud.	EA no serios 90 días calendario. Reportes de profesionales de la salud.	No especificado	No especificado	ANVISA formato on-line	Portugués	Si, PSUR y reportes adicionales + Resumen Ejecutivo – Fecha local de nacimiento de producto

País	Eventos Fatales	Eventos Serios	Eventos no Serios	Vácuas	Embarazo/Otros	Formato	Idioma	PSUR/IPAS
Chile	EA serio sospechoso o inesperado o con menos de 5 años de mercado en el mercado - 15 días calendario. Los EA que no cumplen estos requisitos se notifican mensualmente	EA serio sospechoso o inesperado o con menos de 5 años en el mercado - 15 días calendario. Los EA que no cumplen estos requisitos se notifican mensualmente	EA sospechoso o inesperado o con menos de 5 años en el mercado - 15 días calendario. Los EA que no cumplen estos requisitos se notifican mensualmente	No especificado	No especificado	ISP Formato on-line	Español	Si, a requerimiento de la autoridad sanitaria (ISP)
Colombia	EA Serio e Inesperado 72 horas. EA serio y esperado - bimensual	EA Serio e Inesperado 72 horas. EA serio y esperado bimensual	EA No serio esperado e inesperado - reporte bimensual	No especificado	No especificado	Formato INVIMA, FORAM o CIOMS	Español	Solo a requerimiento de la Autoridad Sanitaria (INVIMA)
México	EA Serio fatal 7 días calendario siempre que reúna los criterios mandatorios de reporte on-line	EA Serio - 15 días calendario siempre que reúna los criterios mandatorios de reporte on-line	EA No serios - 90 días	ESAVI tiempos similares a EA Serios y No Serios	Literatura: 30 días calendario Falta de Eficacia: 15 días calendario	Formato On-line	Español	Si, según Fecha Internacional de nacimiento
Perú	RAM - 24 horas	RAM - 24 horas	RAM leves y moderadas 20 días calendario	No especificado	Embarazo y lactancia (requerimientos de follow up)	Formato INVIMA, FORAM o CIOMS	Español	Si, sigue ICH

País	Eventos Fatales	Eventos Serios	Eventos no Serios	Vácuas	Embarazo/ Otros	Formato	Idioma	PSUR/IPAS
Ecuador	EA grave esperado o inesperado- 15 días calendario	EA grave esperado o inesperado – 15 días calendario	EA no grave 30 días calendario	ESAVIs, tiempos según gravedad	Falla terapéutica Error de Medicación que produjo un daño	Página Blanca Página amarilla, via correo electrónico	Español	Si, sigue ICH, IBD o fecha de registro en el país.
Guatemala	RAM Serias 15 días calendario	RAM Serias 15 días calendario	No requerido	No especificado	No especificado	Casos de Literatura	Español	Si, sigue ICH (IBD)
El Salvador	RAM Serias 72 horas	RAM Serias 72 horas	RAM no serias 10 días laborales	ESAVIs	No especificado	Formato on-line RAM ESAVI o XML	No especificado	Si, sigue ICH (fecha internacional de nacimiento del producto)
Nicaragua	RAM Serias 7 días laborales	RAM Serias 7 días laborales	RAM no serias - 30 días calendario	No especificado	No especificado	Formato local, envío por correo electrónico	No especificado	Si, tiempos no especificados
Panamá	RAM Serias 10 días laborales RAM Serias Internacionales 10 días laborales	RAM Serias 10 días laborales RAM Serias Internacionales listado	RAM no serias- 15 días laborales	No especificado	Falla farmacéutica o terapéutica	CIOMs o formato de la autoridad sanitaria, vía electrónica, fax y en físico.	Español	Si, según ICH. En inglés o español.

País	Eventos Fatales		Eventos Serios		Eventos no Serios		Vacunas		Embarazo/Otros		Formato		Idioma		PSUR/IPAS	
	RAM 24 horas	RAM 24 horas	RAM 24 horas	RAM 10 días laborales	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	Formato industria, vía correo electrónico, fax, telefónica y luego en formato físico	Español	Español	Si, según ICH, Se someten 70 días desde DLP primer año y luego 90 días el segundo año.	Si, según ICH, Español
Costa Rica	RAM 24 horas	RAM 24 horas	RAM 24 horas	RAM 10 días laborales	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	Formato industria, vía correo electrónico, fax, telefónica y luego en formato físico	Español	Español	Si, según ICH, Se someten 70 días desde DLP primer año y luego 90 días el segundo año.	Si, según ICH, Español	Si
República Dominicana	RAM - 72 horas RAM interacciona-les- tiempo no especificado	RAM -72 horas RAM internac- nales- tiempo no especificado	RAM -72 horas RAM internac- nales- tiempo no especificado	RAM no serías 90 días calendario	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	Formato DIGEMAPs o formato CIOMs	Español	Español	Si, según ICH, Español	Si, según ICH, Español	Si
Venezuela	RAM 7 días calendario	RAM 7 días calendario	RAM 7 días calendario	RAM no serías mensual	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	Formato local	Español	Español	Si	Si	Si



Glosario Tabla 1	
RAM	Reacción Adversa Medicamentosa
EA	Evento Adverso
IPAS/PSUR	Informe Periódico de Seguridad
PSUR	Informe Periódico de Seguridad, por sus siglas en inglés- “Periodic Safety Update Report”
PBRER	Informe Periódico de evaluación riesgo beneficio por sus siglas en inglés “Periodic Benefit-Risk Evaluation Report”
ICH	Conferencia Internacional de Armonización, por sus siglas en inglés “International Conference on Harmonization”
ESAVI	Evento Supuestamente Atribuido a Vacunación o Inmunización
ANVISA	Agencia Regulatoria Brazil- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ISP	Agencia Regulatoria Chile- Instituto de Salud Pública
INVIMA	Agencia Regulatoria Colombia- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamento
ANMAT	Agencia Regulatoria Argentina- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
CIOMs	Formato CIOMs, Formato del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, por sus siglas en inglés “Council for International Organization of Medical Sciences”
FORAM	Formato de Sospecha de Reacción Adversa
IBD	Fecha internacional de nacimiento de un medicamento, por sus siglas en inglés “International birth date”
DLP	Punto de corte de datos, por sus siglas en inglés “Data lock point”
DIGEMAP	Dirección Nacional de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios República Dominicana
XML	Metatexto que permite el intercambio de información entre diferentes plataformas, por sus siglas en inglés “eXtensive Markup Language”

Respecto a la terminología para Reacciones Adversas, MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias de Medicamentos) ha ido reemplazando en los últimos años al de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART) en los países desarrollados. Sin embargo, WHO-ART sigue siendo el pilar de la comunicación de reacciones adversas en la mayoría de los países en desarrollo.

## Red PARF, actividades para la armonización

La importancia de la armonización de las regulaciones en la Región de las Américas es un tema central en las conferencias de la Red PARF (Red

Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica). Esta Red es una iniciativa de las Autoridades Reguladoras Nacionales de la Región y la Organización Panamericana de la Salud que apoya los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica en las Américas, en el marco de las realidades y las políticas sanitarias nacionales y subregionales y el reconocimiento de las asimetrías preexistentes en la Región.

Desde su establecimiento, la Red PARF ha sido un foro regional para tratar temas de interés común entre países sobre la reglamentación farmacéutica. Por medio de grupos de trabajo se ha promovido el diálogo constructivo entre todos los sectores que participan en la elaboración de documentos técnicos de la Red. La participación de la industria, por medio de sus expertos, ha contribuido a este diálogo constructivo y al nivel técnico de las guías.

Los grupos de trabajo han generado múltiples documentos normativos para fortalecer la capacidad reguladora en los países por medio del desarrollo de los recursos humanos, el intercambio y la generación de conocimientos acerca de la reglamentación farmacéutica, el intercambio de experiencias entre las ARN y otros miembros de la Red y la implementación y adopción de las normas técnicas de la Red en el ámbito nacional.

Aunque no todos los países participan directamente en la elaboración de los documentos técnicos de la Red, todos participan en la decisión de adoptarlos. Uno de los Documentos Técnicos desarrollados con el propósito de armonizar las regulaciones de farmacovigilancia es el N° 5, “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas” aprobada por la V Conferencia de la Red PARF y validado en 2010.

Para la elaboración de este documento, el grupo de farmacovigilancia de la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) se basó en la perspectiva de la OPS/OMS, que considera que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública. Su objetivo fue promover el mejoramiento de los sistemas de farmacovigilancia en las Américas, así como fortalecer y promover la adopción de buenas prácticas para aumentar la seguridad del paciente y de la población de acuerdo con las necesidades de la región.

Las recomendaciones se basan en documentos de la OMS orientados a fortalecer no solo el sistema de notificación espontánea de eventos adversos, sino también a promover estudios de farmacovigilancia activa en la región de América Latina y el Caribe. Los países podían seleccionar, adaptar o mo-

dificar las recomendaciones según sus necesidades y su legislación de modo que se incluya a todas las partes involucradas.

Los resultados del estudio de adopción e implementación de las “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas” publicado en el Documento Técnico 14 de la Red PARF, basados en las respuestas de 19 países, mostró que sólo 3 países en la región adoptaron este documento en su totalidad (16%), 4 países lo adoptaron parcialmente (63%) y 4 países no lo adoptaron (21%). En todos los casos, las ARN consideraron otras iniciativas de armonización.

Además de la opción de utilizar los documentos técnicos de los grupos de Trabajo de la Red PARF, las conclusiones y recomendaciones de las Conferencias de esta Red también se esperan que sean utilizadas por los grupos de integración económica en sus procesos de armonización y por todos los países de la Región.

Así, en la VII Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización Regulatoria (CPANDRH) celebrada en Ottawa, Canadá, en setiembre de 2013 bajo el lema “16 años promoviendo las Buenas Prácticas Regulatorias en la Región de las Américas” los participantes acordaron en la necesidad de contar con un mecanismo de gobernanza que pueda responder efectivamente a los cambios que se presentan en la regulación sanitaria, impulsar la regulación a través de investigaciones innovadoras y llevar a cabo estrategias que promuevan el acceso a los medicamentos y tecnologías sanitarias de calidad, seguras y eficaces. Asimismo, se recalcó la importancia de generar mecanismos de intercambio de información que agilicen el trabajo de las agencias reguladoras mediante su participación activa y definición de estrategias en pos de la convergencia y la armonización regulatoria para así elevar los niveles de seguridad de los productos sanitarios mediante la cooperación continua entre países.

Algunas de las recomendaciones que surgieron de esta Conferencia, que impulsarían la convergencia/armonización regulatoria, fueron:

- Integrar el trabajo de la Red PARF a otras iniciativas internacionales de armonización/convergencia regulatoria, adaptando documentos producidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y otras iniciativas con un enfoque regional.
- Agilizar la cooperación, la comunicación y el intercambio de información entre los integrantes de la Red y con otros líderes en ciencia regulatoria mediante acuerdos bilaterales/multilaterales de intercambio de información entre las Autoridades Regulatorias Nacionales (ARN) y la generación de repositorios con los datos obtenidos de los procesos estandarizados

de evaluación de las ARN que permitan compartir productos y resultados para la toma de decisiones en la región.

En la VIII Conferencia la Red Panamericana para la Armonización Regulatoria (CPANDRH) celebrada en la ciudad de México, en octubre de 2016, cuyo lema central fue “Convergencia Regulatoria para la Salud. Fortaleciendo capacidades, ampliando acceso y facilitando la cooperación regulatoria en la Región de las Américas” se presentaron resultados parciales de las iniciativas propuestas en la Conferencia VII. Una de las iniciativas destacadas es la relacionada con el intercambio de información y evaluación de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS). Se elaboró un formato de evaluación de IPS y una prueba piloto de evaluación en las que participaron Chile, Brasil y Canadá.

En línea con las recomendaciones de la última conferencia de la Red PARF podríamos considerar el modelo autoridades sanitarias internacionales como el de la Unión Europea (UE), con el que podemos observar algunas similitudes con las acciones iniciadas y los objetivos planteados por la Red PARF para la Región Américas respecto a la interacción entre ARN, expertos e industria farmacéutica así como la reducción en la duplicidad de esfuerzos.

### **Sistema Europeo de Regulación de Medicamentos, un modelo posible**

El sistema europeo de regulación de medicamentos está basado en una red formada por unas 50 autoridades reguladoras de los 31 países del EEE – Espacio Económico Europeo (los 28 Estados miembros de la UE más Islandia, Liechtenstein y Noruega), la Comisión Europea y la EMA (Agencia de Medicamentos Europea por sus siglas en inglés) (**tabla 2**)

#### **Tabla 2.**

#### **Estados miembros de la Unión Europea (UE) formado por 28 países**

Alemania	Chipre	Eslovenia	Francia	Italia	Malta	Reino Unido
Austria	Croacia	España	Grecia	Letonia	Países Bajos	República Checa
Bélgica	Dinamarca	Estonia	Hungría	Lituania	Polonia	Rumanía
Bulgaria	Eslovaquia	Finlandia	Irlanda	Luxemburgo	Portugal	Suecia

Esta red hace que el sistema regulador de la UE sea único. La red está apoyada por un grupo de miles de expertos procedentes de toda Europa, de forma que dispone de los mejores conocimientos científicos posibles para la regulación de los medicamentos en la UE y puede brindar asesoramiento científico de alta calidad. La EMA y los Estados miembros colaboran y comparten conocimientos especializados para la evaluación de los nuevos medicamentos y de la nueva información de seguridad.

Mediante una estrecha colaboración, los Estados miembros reducen la duplicación, comparten la carga de trabajo y garantizan la regulación eficiente y efectiva de medicamentos en toda la Unión Europea.

También se apoyan mutuamente en la regulación de los mismos mediante el intercambio de información, por ejemplo, en cuanto a la notificación de efectos secundarios de los medicamentos, la supervisión de ensayos clínicos y la realización de inspecciones a los fabricantes y el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (GCP), las prácticas correctas de fabricación (GMP), las prácticas correctas de distribución (GDP) y las prácticas correctas de farmacovigilancia (GVP). Todo esto funciona porque la legislación de la UE obliga a cada Estado miembro a actuar conforme a las mismas normas y los mismos requisitos relativos a la autorización y vigilancia de los medicamentos. Los sistemas informáticos que conectan a todas las partes que integran la red facilitan el intercambio de información sobre aspectos como la vigilancia de la seguridad de los medicamentos, la autorización y supervisión de los ensayos clínicos o el cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y distribución. Este modelo se acompaña de la opción de un procedimiento centralizado de autorización de comercialización que es válida en toda la UE.

Por otro lado, la Comisión Europea desempeña un importante rol en la regulación de los medicamentos en la UE. Basándose en una evaluación científica efectuada por la EMA, la Comisión Europea concede o deniega, modifica o suspende autorizaciones de comercialización de medicamentos que se han presentado mediante el procedimiento centralizado. También puede tomar medidas a escala europea cuando se ha identificado una cuestión de seguridad con un producto autorizado en un país y cuando se consideran necesarias medidas reguladoras armonizadas en todos los Estados miembros tras la evaluación por su Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia o PRAC (comité dedicado a la seguridad de los me-

dicamentos de uso humano). Cuando surge una cuestión de seguridad con un medicamento autorizado en más de un Estado miembro, se adopta la misma medida reguladora en toda la UE, y los pacientes y profesionales sanitarios de todos los Estados miembros reciben la misma orientación. Todas las sospechas de efectos secundarios comunicadas por los pacientes y los profesionales sanitarios son cargadas en EudraVigilance (base de datos y sistema operado por la EMA que recoge y analiza los informes de sospechas de efectos secundarios de los medicamentos de los países del EEE). Estos datos son vigilados constantemente por la EMA y los Estados miembros para identificar cualquier nueva información sobre seguridad durante todo el ciclo de vida de un medicamento. Además, la EMA brinda acceso público a los informes de sospechas de efectos secundarios de los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado a través de la base de datos de informes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

## Conclusiones

En América Latina y el Caribe la farmacovigilancia presenta las mismas deficiencias que en los países desarrollados: subnotificación, falta de educación y falta de motivación por parte de los profesionales de la salud para cumplir con las notificaciones. Pero a esas deficiencias se añaden otras: sistemas de salud inequitativos y poco solidarios; elevados porcentajes de población sin acceso al sistema de salud ni a la asistencia sanitaria; escasa interacción directa entre los pacientes y los profesionales de la salud.

La región no posee aún una estructura regulatoria armonizada, lo cual ha permitido que algunos países se encuentren más rezagados que otros, no obstante esto, en los últimos años varias ARN han incorporado los lineamientos de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la OPS a su regulación local. En esencia, la mayoría tiene requerimientos similares, pero aún dispares en cuanto a contenidos, tiempos y formas de presentación, lo que dificulta el análisis de los datos para obtener conclusiones regionales.

Para incrementar la notificación espontánea, muchas ARN realizan actividades de educación a través de sus páginas web o facilitan el reporte directo de los consumidores mediante formatos disponibles online. Otras han iniciado actividades conjuntas con Universidades para difundir la importancia de la farmacovigilancia y del reporte de las reacciones adversas, pero aún queda mucho por hacer en esta materia, especialmente con los profesionales

de salud y con la población en general para crear conciencia de la contribución que tendrían sus notificaciones en el conocimiento del perfil de seguridad de los nuevos medicamentos y la prevención de riesgos potenciales.

Otro desafío que enfrentan nuestras regulaciones es el de no poseer estadísticas regionales. Al no contar con una base de datos regional que permita compartir información entre países o identificar riesgos propios de la región, las decisiones se basan en la información que brindan otras regiones. Respecto a esta limitante regional, la información que comparte la OMS a través de UMC es clave para la toma de decisiones de nuestras ARN. Una importante fuente de información sobre seguridad de producto la brindan empresas multinacionales que siguen lineamientos internacionales armonizados y deben cumplir con regulaciones como la de EMA o FDA, información que muchas veces debe ser adaptada para ser presentada a cada una de las diferentes ARN debido a los distintos requerimientos de formato o períodos de corte o tiempos de presentación.

Por otro lado, algunas ARN están iniciando acciones para contar con la tecnología necesaria para crear bases de datos que les permitan hacer más eficiente el sistema de notificación de reacciones adversas y obtener reportes de las mismas que les permitan un mejor análisis de los datos.

Contar con una regulación armonizada facilitaría el intercambio de información de seguridad entre los países de la región, acelerando la toma de decisiones, disminuyendo la carga de trabajo, los costos y el tiempo de las ARN y las empresas titulares de registro y llevaría a un uso más eficiente y colaborativo de los recursos.

Se requiere tal vez una mayor voluntad política de las autoridades gubernamentales para unificar esfuerzos y lograr legislaciones comunes entre los diferentes países. La alineación entre nuestros países nos permitiría optimizar esfuerzos, compartiendo las mejores experiencias para la implementación conjunta y evitar la duplicación de actividades innecesarias. Sin duda es un desafío enorme lograr la estandarización, pero seguramente conduzca a resultados mucho más efectivos.

## Bibliografía

- . Cool R, Herrington J. *Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory Multiple Myeloma*. Pharmacotherapy 2002; 22 (8): 1025-7.
- . Quilits R. *Thalidomide in Oncology: the Peril and the Promise*. Cancer Control J. 6 (5). Disponible en: URL: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v6n5/dept3.htm>
- . González JC, Einarson TR. *Encuesta sobre Programas de Farmacovigilancia en Latinoamérica*. Pharmaceutical Care España 2006; 8(3): 96-146.
- . Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL, et al. *The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement*. Jt Comm J Qual Improv. 1995;21(10):541-8.
- . Romero AV, Malone DC. *Accuracy of adverse drug event reports collected using an automated dispensing system*. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(13):137580.
- . Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. *WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: complementing spontaneous reporting systems*. Drug Saf. 2013;36(2):75-81.
- . Rossi Varallo F, de Oliveira Paim Guimarães S, Abjaude Rodrigues SA, de Carvalho Mastroianni P. *Causas del subregistro de los eventos adversos de medicamentos por los profesionales de la salud: revisión sistemática*. Rev Esc Enferm USP; 48(4): 739-747, 08/2014. graf.
- . Leidys Santos Muñoz, C. Ana Julia García Milian, Ana Karelia Ruiz Salvador, Pavel Bofill Gil, Ketty, Valenzuela López. *Farmacovigilancia en el programa de Farmacología de la carrera de Medicina*. Rev.Med.Electrón. vol.39 no.2 Matanzas mar.-abr. 2017.
- . Magaldi L. Chang J, Gómez P, Marín J. *Nivel de conocimiento sobre farmacovigilancia que poseen los farmacéuticos regentes del área Metropolitana de Caracas*. Rev. Inst. Nac. Hig; 35(1): 25-31, 2004. tab, graf.
- . Serie Red PARF-Documento Técnico N° 14- Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Plan de Desarrollo estratégico 2014-2020 de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF).
- . [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) “El Sistema Europeo de Medicamentos”.
- . Argentina. Disposición 5358, 2012. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. ANMAT Circular 015, Plan de Gestión de Riesgo.
- . Bolivia. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Documentos Técnicos Normativos, La Paz - Bolivia 2011.
- . Paraguay. Resolución SG-N048- 16. Incorporación del Documento Técnico de la OPS.
- . Uruguay. Ordenanza N° 798. Farmacovigilancia 12 diciembre 2014. Comunicado 2/08. Farmacovigilancia. Extensión del certificado de Registro.



- . Brasil. Resolution RDC N° 4/2009 (IDRAC 89028) Normas para los titulares de registro de drogas para uso humano. Normative Instruction 14 (IDRAC 96518) 27 Oct 2009 que complementa la RDC N° 4 con las siguientes guías:
  - Anexo I. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia e Inspecciones.
  - Anexo II. Informes Periódicos de Seguridad.
  - Anexo III. Farmacovigilancia y Planes de Manejo de Riesgo.
- . Colombia. INVIMA-Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.
- . Chile. ISP- Resolución 1287 (24/5/2012) que modifica el DS N° 3/2010.
- . México. NOM-220-SSA1-2016 – Instalación de la farmacovigilancia, 15 enero 2018.
  - México. 01 NOM 220. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgo, 11 enero 2018.
  - México. 02 NOM 220. Guía de Farmacovigilancia para la elaboración del Reporte Periódico de Seguridad, 21 marzo, 2018.
- . Norma Técnica de Salud N° 123 – MINSA/DIGEMID V.01 que regula las actividades de farmacovigilancia y tecnovigilancia en Perú, publicada 28 de julio 2016.
- . Ecuador. Normativa Sanitaria del Sistema Nacional de Farmacovigilancia- Resolución ARCSA N° 20, 6 de octubre de 2016.
- . Red PARF, Documento Técnico N° 5. Buenas Prácticas de FÁrmacovigilancia, diciembre 2010.
- . Guatemala. Programa de Farmacovigilancia, MSPAS, Guatemala. Acuerdo Gubernativo 712-99. Reglamento Control Sanitario Medicamentos y Afines.
- . El Salvador. Reglamento Técnico Salvadoreño RTS 11.02.02:1 6, Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso Humano. Farmacovigilancia. Lineamientos Técnicos para actividades de Farmacovigilancia, julio 2017.
- . Nicaragua. Normativa 063, Norma de Farmacovigilancia y Guía para la Notificación de sospechas de Reacciones Adversas Asociadas a Medicamentos, Segunda Edición, noviembre 2017.
- . Costa Rica. Decreto N° 35244-5 Reglamento Sistema Nacional de Farmacovigilancia Ley 9234. Ley Reguladora de Investigación Biomédica. Reformas y Adiciones al Decreto Ejecutivo N° 37006-5 “Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos/Decreto N° 39417-5. Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- . Panamá. Decreto Ejecutivo 147FV Industria. Resolución 119 de 20 de febrero de 2014 Line Listing. Decreto Ejecutivo N° 340, 27 agosto 2007.
- . República Dominicana. Decreto 246-06 Artículo N°74. Resolución 000018 Reglamento técnico para registro sanitario de medicamentos biotecnológicos innovadores y no

innovadores para uso humano, 3 agosto 2016. Resolución 000017 Reglamento técnico para la Farmacovigilancia, 20 septiembre 2017.

. Regulatory Summary. Clarivate Analytics. Pharmacovigilance & Risk Management (Brasil) IDRAC 24892, August 2017.

. Regulatory Summary. Clarivate Analytics. Pharmacovigilance & Risk Management (Argentina) IDRAC 27955, March 2018.



## 15 / COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN FARMACOVIGILANCIA

MIRA HARRISON-WOOLRYCH / PATRICK WALLER

*Agradecemos a Marie Lindquist  
por su generosa labor en la revisión de este capítulo.*

### **Introducción**

Los pacientes de todo el mundo utilizan especialidades farmacéuticas; por consiguiente, es necesario realizar actividades globales de farmacovigilancia para controlar la seguridad de los medicamentos en todos los países donde se comercializan. Existen muchas razones para explicar la aparente variación internacional en lo que respecta a la seguridad de los medicamentos. La población en la que se consume un medicamento puede ser diferente en cuanto a origen étnico, factores demográficos o indicaciones de uso. La necesidad de un medicamento específico y su forma de uso pueden diferir (por ejemplo, en función de su dosis o monitoreo), así como las percepciones con respecto a los riesgos y los beneficios relacionados con tratamientos alternativos. A pesar de la validez de todas esas posibles razones, las variaciones históricas en lo referente a recomendaciones y prácticas sobre seguridad indudablemente exceden toda posible explicación. Existen numerosos ejemplos de casos de fármacos retirados del mercado o restringidos en una parte del mundo que continúan a la venta en otras zonas sin ninguna razón lógica. Dicha irracionalidad en las variaciones internacionales puede deberse a incertidumbre en la información de relevancia y opiniones divergentes por parte de los expertos que asesoran en cuestiones de seguridad a las autoridades regulatorias. A fin de lograr la seguridad de los pacientes de todo el mundo, así como la coherencia en la práctica, se ha reconocido ampliamente que la armonización y la cooperación internacionales son aspectos de suma importancia en farmacovigilancia.

En los últimos años se han dado grandes pasos para lograr la cooperación internacional en el terreno de la farmacovigilancia. Con respecto a la regulación de los medicamentos, las autoridades de todo el mundo comunican cada vez más las cuestiones regulatorias internacionales y la industria farma-

cética ha solicitado proactivamente la armonización internacional de muchos procesos, incluso los informes de reacciones adversas. Organizaciones internacionales no gubernamentales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el Consejo Internacional sobre Armonización (ICH) continúan brindando importantes servicios y lineamientos sobre la práctica de la farmacovigilancia. Algunas asociaciones de profesionales, como la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP) y la Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE), han adquirido un carácter cada vez más internacional. En este capítulo se resumen las actividades y los roles de las principales organizaciones internacionales sobre farmacovigilancia y se describe cómo se formaron y de qué manera cooperan entre sí.

### **Cooperación internacional en cuestiones regulatorias**

Mediante procesos centralizados y armonizados, la Agencia Europea de Evaluación de Productos Farmacéuticos (EMA) resolvió varias diferencias en la práctica de la farmacovigilancia que se suscitaban entre distintos estados miembro; por ejemplo, productos que se habían retirado de la venta por motivos de seguridad en algunos países, pero no en otros. La EMA también desarrolló bases de datos centralizadas para los informes de reacciones adversas a medicamento (RAM), lineamientos europeos para la práctica de la farmacovigilancia y comités de asesores expertos con representantes de todos los estados miembros. De esta manera, logró incorporar la cooperación internacional en la práctica regulatoria activa.

Fuera de Europa, la mayoría de los países desarrollados —así como una gran cantidad de países emergentes y de ingresos bajos y medios— cuenta con su propio organismo regulatorio de medicamentos. Entre los países que tienen mayor representación en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (véase a continuación) por su tamaño poblacional, se incluyen países de África (por ej., Nigeria), Oriente Medio (por ej., Egipto), Asia (por ej., India, China y Japón), América Central (por ej., México), Sudamérica (por ej., Brasil) y la Federación de Rusia. En la mayor parte de los países, las actividades de farmacovigilancia son responsabilidad de la autoridad regulatoria nacional, que suele depender del Ministerio de Salud. Sin embargo, existen excepciones notables, como Japón, Corea, los Países Bajos y Nueva Zelanda, en los que el centro de farmacovigilancia no es injerencia

del organismo regulador gubernamental y recopila y brinda información para la autoridad nacional.

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE. UU. es la autoridad de regulación más antigua del mundo. Se creó en 1906 y sus competencias siempre fueron controlar la seguridad de los medicamentos y los alimentos. Esto constituye una diferencia fundamental entre la FDA y algunas otras autoridades regulatorias nacionales, incluso la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA), que no se ocupa de los alimentos, cuya supervisión corresponde a otra agencia gubernamental británica. No obstante, muchas otras autoridades regulatorias nacionales (incluso varias de Asia, como las FDA de China, Tailandia y Filipinas) controlan los alimentos además de los medicamentos. En el ámbito de competencia de la FDA de EE. UU. se incluyen las vacunas, los hemoderivados, los dispositivos médicos, los productos derivados del tabaco, los cosméticos y los productos veterinarios y, por lo tanto, tiene un alcance muy amplio.

Hasta 2010, la FDA de EE. UU. empleaba aproximadamente a 15.000 personas y, en 2012, su presupuesto anual fue superior a cuatro mil millones de dólares. Su tamaño y sus recursos le permitieron liderar el ámbito de la regulación de medicamentos a nivel mundial durante muchos años, especialmente la autorización de nuevos medicamentos. En la actualidad, la mayoría de los países tiene su propia autoridad regulatoria (como se mencionó anteriormente), pero muchos siguen aún los lineamientos elaborados en Europa o en EE. UU. Con respecto a la farmacovigilancia, la herramienta principal de la FDA es su programa de información espontánea “MedWatch” creado en 1993. En los últimos años, los requisitos de la FDA para la gestión de riesgos posteriores a la comercialización se incrementaron, al igual que en Europa. En 2007, se modificó la legislación de EE. UU., especialmente como consecuencia de inconvenientes con rofecoxib y, al año siguiente, la FDA lanzó la **Iniciativa Centinela** (<https://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/ucm149340.htm>), un sistema electrónico más proactivo de vigilancia posterior a la comercialización.

En 2014, la MHRA del Reino Unido y la FDA de EE. UU. mantuvieron conversaciones con el fin de crear una “autoridad regulatoria mundial” y esto dio lugar a la formación de la Coalición Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos (ICMRA). El objetivo de esta organización voluntaria es permitir que las autoridades reguladoras

nacionales de todo el mundo desarrollen un liderazgo estratégico conjunto para abordar los desafíos actuales y emergentes en cuestiones regulatorias internacionales, incluso los problemas de seguridad. Como ejemplo, en 2015 la ICMRA colaboró con la OMS para combatir el brote del virus del Ébola que afectó a varios países. La ICMRA creó varios grupos de trabajo para examinar cuestiones como intercambio rápido de información y medicamentos genéricos.

### **Organización Mundial de la Salud (OMS)**

El programa de cooperación internacional de la OMS sobre seguridad de los medicamentos se creó originalmente en 1968 y, desde 1978, el Centro de Vigilancia de Uppsala (UMC) de Suecia brinda liderazgo científico y asistencia técnica a esta red mundial sobre farmacovigilancia en expansión. El programa de la OMS se inició con solo unos pocos países participantes, pero, en 2016, la cantidad de países había aumentado a 153 (124 miembros plenos y 29 miembros asociados). Algunos centros nacionales, que contaban con experiencia en farmacovigilancia, se convirtieron en Centros Colaboradores de la OMS. Entre los Centros Colaboradores más recientes se encuentran Marruecos, India así como Lareb en los Países Bajos, que brinda conocimientos especializados complementarios en las áreas de información de los pacientes y elaboración de programas de farmacovigilancia.

Actualmente, las principales actividades del programa OMS-UMC son las siguientes:

#### ***i) Programa Internacional de Farmacovigilancia (PIDM, por sus siglas en inglés)***

Todos los países que participan del PIDM de la OMS comunican sus informes de seguridad de casos individuales posteriores a la comercialización al UMC, donde se ingresan los datos a la fuente de referencia mundial Vigibase. Hasta diciembre de 2015, había más de doce millones de informes en Vigibase, que se encontraban disponibles para todos los centros de farmacovigilancia nacionales por medio de la herramienta web de búsqueda y análisis del UMC, VigiLyze. También puede solicitar información cualquier persona con un interés legítimo en los informes contenidos en Vigibase, aunque podrían generarse cargos para quienes no forman parte de los centros nacionales.

## ***ii) Capacitación y asistencia a los estados participantes***

Tanto el UMC como los demás Centros Colaboradores ofrecen capacitación y asistencia a cualquier país nuevo que desee establecer y desarrollar un centro nacional de farmacovigilancia. Ejemplos de centros de reciente creación desde 2000 son Sri Lanka (2000), Gana (2001), Perú (2002), Sudán (2008), Jamaica (2012) y Suazilandia (2015); la lista completa se encuentra en el sitio web del UMC ([www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)). Muchos países —especialmente aquellos en desarrollo— comienzan con escasos recursos, poco personal y un reducido número de informes presentados pero, una vez que ingresan al programa de la OMS, muchos se convierten en centros más grandes y productivos.

Además de asistencia in situ, se brinda capacitación periódica y cursos de formación a los miembros del programa de la OMS. También se realiza en forma anual una reunión de centros nacionales de la OMS en distintos lugares del mundo. Algunas de estas reuniones anuales se celebran a continuación de la conferencia anual de la ISO-P (véase a continuación) y las sesiones conjuntas se realizan en un mismo día para lograr mayor cooperación internacional.

## ***iii) Prestación de productos y servicios comerciales***

Más de 70 miembros del programa de la OMS utilizan el sistema de gestión de datos web VigiFlow, desarrollado por el UMC. Entre los servicios comerciales brindados por el UMC se incluye el “Diccionario de medicamentos de la OMS” dirigido principalmente a organizaciones industriales y de investigación. El UMC ya no proporciona suscripción al Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART), pero continúa facilitando el puente entre WHO-ART y MedDRA destinado a ayudar a los países a adoptar MedDRA.

## ***iv) Análisis e investigación en materia de farmacovigilancia***

Para la detección de señales y la investigación, el UMC utiliza un enfoque de exploración de datos respaldado por algoritmos de selección y la evaluación clínica brindada por los expertos del UMC y un comité revisor. El departamento de investigación del UMC realiza la investigación metodológica, incluso la exploración de datos de las historias clínicas electrónicas y la evaluación estructurada del riesgo-beneficio.



### ***v) Comunicación de información sobre seguridad de medicamentos a nivel internacional***

La información se intercambia dentro de la red del programa de la OMS mediante la publicación de su boletín de medicamentos y, en forma electrónica, por medio del portal de cooperación VigiMed. El UMC distribuye el documento “Signal” (que contiene un resumen de las señales recientemente investigadas) y publica el “Uppsala Report” (una revista que brinda información sobre temas actuales en materia de farmacovigilancia y comunica noticias provenientes de los centros de todo el mundo).

### **Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)**

El CIOMS es una organización internacional, no gubernamental y sin fines de lucro creada conjuntamente por la OMS y la UNESCO en 1949. Ha actuado como foro de debate entre las autoridades regulatorias y la industria en temas varios de farmacovigilancia desde fines de la década de 1980 y los informes de los grupos de trabajo del CIOMS han tenido gran influencia en la formulación de leyes y lineamientos en todo el mundo. En 2013, el CIOMS estaba compuesto por 49 organizaciones internacionales miembro asociadas.

Las actividades del CIOMS pueden clasificarse básicamente en tres áreas:

- investigación sobre desarrollo de medicamentos
- ética humana (especialmente en el campo de la investigación médica)
- grupos de trabajo para formular lineamientos sobre cuestiones de seguridad de los medicamentos

Nos centraremos en los grupos de trabajo del CIOMS ya que tienen relevancia más directa con la farmacovigilancia. Entre 1990 y 2015, se conformaron diez grupos de trabajo formales cuyos temas y visiones generales se resumen a continuación:

#### ***CIOMS I:***

##### ***Informes internacionales de RAM (1990)***

Antes de mediados de la década de 1980, las autoridades regulatorias requerían casi exclusivamente la comunicación de casos de RAM producidos en el territorio nacional. Algunos países comenzaron después a re-

querir presentación de informes “extranjeros”. Este grupo de trabajo se reunió para debatir qué debía informarse y cómo. El resultado principal fue que los informes “extranjeros” debían corresponder a sospechas de reacciones que fueran graves e inesperadas (vale decir, no consignadas en la ficha técnica o prospecto del producto) y debían presentarse dentro de los 15 días.

Este grupo del CIOMS también creó un formulario para informes, el “formulario del CIOMS”, que se convirtió en el estándar internacional. En 1995, el grupo de trabajo volvió a reunirse (como CIOMS Ia) y propuso qué elementos debían incluirse en la transmisión electrónica de los informes. Actualmente, este formulario conocido como “formulario del CIOMS 1” continúa utilizándose para informar RAM, aunque el estándar internacional en vigencia es el formato E2B de la ICH (véase a continuación) que se creó en base a los elementos descritos en el CIOMS Ia.

## **CIOMS II:**

### ***Informe internacional de resúmenes periódicos de seguridad (1992)***

A partir de este informe, se formuló la propuesta original para el formato y el contenido de los Informes Periódicos de Seguridad (PSUR). Las condiciones para elaborar los PSUR se han implementado como requisito regulatorio a partir de 1992 y, actualmente, existe un módulo europeo sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP) que se ocupa de este tema. Se adoptó también una guía armonizada de conformidad con la Conferencia Internacional sobre Armonización (véase a continuación).

## **CIOMS III:**

### ***Lineamientos para la preparación de información fundamental sobre seguridad clínica de los medicamentos (1995)***

El informe del tercer CIOMS abordó el problema de las diferencias internacionales en el etiquetado sobre seguridad y propuso a los fabricantes desarrollar “información fundamental sobre seguridad clínica” que contenga la totalidad de la información de relevancia sobre seguridad que debe incluirse en todos los países donde se comercializa un medicamento. En efecto, se trata de un requisito mínimo —en algunos países es posible incluir información adicional— que también sirve como base para decidir si se debe incluir una reacción adversa específica (es decir, esperada).

## **CIOMS IV:**

### **Relación riesgo-beneficio de los medicamentos comercializados.**

#### **Evaluación de las señales de seguridad (1998)**

Este informe propuso el uso de un formato y un contenido estándares para el informe de evaluación del riesgo-beneficio y también estableció los principios para una toma de decisiones satisfactoria. El grupo de trabajo del CIOMS IV recomendó la utilización de una estrategia armonizada para las etapas de análisis, notificación y toma de decisión que conforman la reevaluación del riesgo-beneficio necesaria cuando surgen cuestiones sobre seguridad.

## **CIOMS V:**

### **Desafíos actuales en materia de farmacovigilancia.**

#### **Enfoques pragmáticos (2001)**

El CIOMS V abordó la gestión satisfactoria de casos de estudio y las buenas prácticas de información, tanto de casos individuales como de resúmenes. Se incluyeron recomendaciones específicas y su objetivo fue servir como manual de uso para los departamentos de farmacovigilancia. Un consejo general fue que el objetivo final fuera la obtención de un único conjunto de datos compartido a nivel mundial.

## **CIOMS VI:**

### **Gestión de la información sobre seguridad proveniente de ensayos clínicos (2005)**

El objetivo de este informe fue fortalecer la toma de conciencia en relación con las cuestiones éticas y técnicas asociadas a la seguridad en los ensayos clínicos. El grupo de trabajo propuso un enfoque sistemático para la gestión de la seguridad durante el desarrollo clínico y el informe del CIOMS VI tuvo gran alcance y cubrió temas éticos, métodos estadísticos para identificar riesgos y comunicación de información sobre seguridad proveniente de ensayos clínicos.

## **CIOMS VII:**

### **Informe de actualización de seguridad del desarrollo (DSUR). Armonización del formato y el contenido del informe periódico de seguridad durante ensayos clínicos (2006)**

Este informe propuso el contenido y el formato para los DSUR, una forma periódica y puntual de analizar, evaluar y comunicar la información sobre

seguridad durante el desarrollo clínico de los medicamentos. El grupo de trabajo sugirió unificar el DSUR y el PSUR en un único informe de seguridad armonizado que abarque todo el ciclo de vida de un producto.

## **CIOMS VIII:**

### **Aspectos prácticos de la detección de señales de farmacovigilancia (2010)**

Este grupo de trabajo examinó de qué manera la captura electrónica de datos generaba una acumulación de vastos conjuntos de datos con grandes posibilidades de análisis complejos. El informe del CIOMS VIII efectuó recomendaciones prácticas para gestionar dichas bases de datos a fin de detectar señales y reforzar los sistemas y las prácticas de farmacovigilancia.

## **CIOMS IX:**

### **Enfoques prácticos para la reducción de riesgos de los medicamentos (2014)**

El grupo de trabajo del CIOMS IX se creó en 2010 a fin de desarrollar una publicación práctica consensuada que incluyera una lista armonizada de herramientas para la gestión de riesgos de los medicamentos, así como consideraciones que rigieran la posible aplicación de estas herramientas. Tras analizar, redactar y dialogar más en profundidad, el informe del grupo se publicó en 2014.

## **CIOMS X:**

### **Metaanálisis**

El décimo grupo de trabajo del CIOMS se creó con el objetivo de considerar de qué manera podrían implementarse las prácticas de metaanálisis correctas a los datos clínicos de seguridad dentro del proceso regulatorio biofarmacéutico. El metaanálisis (véase el capítulo 3) se utiliza cada vez más para evaluar los riesgos y los beneficios de los medicamentos y el debate sobre el valor de este enfoque es continuo. Se esperaba la publicación del informe de este grupo de trabajo durante 2016.

## **Otras actividades de CIOMS**

Además de los proyectos mencionados con anterioridad, los grupos de trabajo del CIOMS también abordaron las siguientes cuestiones:

- farmacovigilancia de vacunas
- farmacogenética

- investigación y farmacovigilancia sobre desarrollo de medicamentos en países con escasos recursos

El CIOMS también colaboró en la formulación de las definiciones de los términos de las RAM y, en especial, las definiciones referidas a las frecuencias con que se informa la incidencia de estas RAM.

### **Consejo Internacional sobre Armonización (ICH)**

Creado en 1990 y conocido anteriormente como Conferencia Internacional sobre Armonización, la organización fue rebautizada “Consejo Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH)” en 2015. El objetivo de la ICH es reunir a las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. Se trata de un equipo más formal que el CIOMS (que, como se detalló anteriormente, es más un grupo de reflexión que produce informes) y su competencia en el área de armonización del proceso de desarrollo de medicamentos es mayor.

La ICH también ha cumplido un rol importante a la hora de determinar los requisitos regulatorios vigentes en cuestiones de farmacovigilancia, especialmente por medio de sus directrices (véase a continuación). Fue originalmente tripartito y cubrió las regiones de la UE, EE. UU. y Canadá y Japón, pero en la actualidad se encuentra abierto a cualquier país que cumpla con los requisitos establecidos en los estatutos de la ICH. Además de contar con representantes de las autoridades regulatorias y la industria, está conformado también por distintos observadores como la OMS y la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Productos Farmacéuticos. Su principal objetivo es armonizar las directrices existentes sobre el desarrollo y el registro de medicamentos.

Las directrices de la ICH siguen un proceso de desarrollo que consta de cinco pasos, a saber:

- **Paso 1.** Debate preliminar entre expertos en el tema y elaboración de un proyecto.
- **Paso 2.** Consideración y aprobación del proyecto por parte del Comité Directivo.
- **Paso 3.** Profundización del diálogo y revisión.
- **Paso 4.** Aprobación final del Comité Directivo.
- **Paso 5.** Implementación en la legislación y las directrices correspondientes.

En principio, las autoridades de cada territorio se comprometen a implementar las directrices de la ICH aunque, en la práctica, el tiempo y el alcance de la implementación varían.

Las directrices de la ICH se clasifican en cuatro grandes categorías, a saber:

**1) Calidad:** por ejemplo, directrices sobre la realización de estudios de estabilidad.

**2) Seguridad:** incluye riesgos preclínicos como genotoxicidad, toxicidad reproductiva y carcinogenicidad. Una importante directriz de la ICH sobre seguridad analizó estudios preclínicos con el objeto de evaluar el riesgo de prolongación del QT con el uso de determinados medicamentos.

**3) Eficacia:** estas directrices abarcan el diseño, la realización, la seguridad (cabe destacar que la ICH incluye farmacovigilancia en el grupo de directrices denominado ‘Eficacia’) y el informe de ensayos clínicos.

**4) Multidisciplinaria:** esta categoría cubre otros temas que no corresponden a ninguna de las tres categorías anteriores; por ejemplo, la terminología médica de la ICH (MedDRA), el Documento Técnico Común (CTD) y el desarrollo de estándares para la transmisión electrónica de información regulatoria (ESTRI).

En relación con la farmacovigilancia, las directrices fundamentales de la ICH son E2A-E2F (que se incluyen en el grupo Eficacia, mencionado anteriormente) y las fechas de implementación son:

- **E2A:** Definiciones y estándares para la transmisión expeditiva (1994).
- **E2B:** Transmisión electrónica de datos de notificaciones de seguridad de casos individuales (1997).
- **E2C:** Informes Periódicos de Seguridad de productos comercializados (1996).
- **E2D:** Gestión de datos de seguridad posterior a la aprobación (2003).
- **E2E:** Planificación de la farmacovigilancia (2005).
- **E2F:** Informe de actualización de seguridad del desarrollo (2010).

La directriz E2E de la ICH tuvo un impacto considerable en el ámbito internacional. Su mensaje central es que se requieren métodos adicionales para

informar en forma espontánea a fin de controlar adecuadamente la seguridad de los medicamentos en el período posterior a la comercialización. En los años siguientes a la publicación de la directriz E2E, la FDA de EE. UU. creó la Iniciativa Centinela con el fin de realizar un control adicional de los medicamentos (véase más arriba) y la UE trabajó en pos de la introducción de más requisitos regulatorios para la planificación de la gestión de riesgos.

### **Cooperación científica internacional**

Cabe destacar que la ciencia y la metodología de la farmacovigilancia han evolucionado considerablemente en los últimos años y que, en gran parte, se debió a los esfuerzos conjuntos internacionales. Además de la labor de los organismos de regulación y las organizaciones internacionales anteriormente mencionadas, instituciones académicas de todo el mundo llevaron a cabo una gran cantidad de trabajos de investigación sobre farmacovigilancia y farmacoepidemiología. Muchos de estos estudios fueron internacionales y multicéntricos, especialmente investigaciones que arrojaron resultados menos comunes, en los que se debió incluir a un número elevado de pacientes para obtener resultados significativos. Investigadores, académicos y médicos clínicos de todo el mundo cooperaron con los centros nacionales de farmacovigilancia, los centros de colaboración de la OMS y otras organizaciones no gubernamentales con el objeto de desarrollar métodos sólidos desde el punto de vista científico para la práctica de la farmacovigilancia.

### **Asociaciones profesionales internacionales**

Gran parte de la cooperación internacional en materia de farmacovigilancia proviene de las asociaciones profesionales que fomentan entre sus miembros el intercambio de información e ideas y promueven la investigación. Quienes trabajan en las distintas áreas en las que se practica la farmacovigilancia (por ejemplo, ámbitos regulatorio, industrial, académico o de investigación y clínico) valoran la creación de una red de contactos entre los colegiados que, durante muchos años, generó considerable cooperación profesional.

Existen varios organismos profesionales que nuclean a quienes trabajan en el área de la farmacovigilancia; algunos se basan en los títulos de sus miembros (por ej., asociaciones de farmacéuticos de distintos países) y otros en su función laboral (por ej., Sociedad de Profesionales de Asuntos Regulatorios). Existen tres sociedades profesionales internacionales más generales

(que no exigen títulos ni funciones laborales específicas como condición para asociarse), a saber:

### **Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP)**

La ISoP se creó en 1993 como la Sociedad Europea de Farmacovigilancia (ESoP) y, durante los primeros años, las actividades y las reuniones fueron principalmente para quienes trabajaban en Europa. Sin embargo, en 2001, ESoP se convirtió en ISoP y, desde entonces, se ha centrado especialmente en aumentar el alcance internacional de la sociedad. En la actualidad, la ISoP cuenta con varias secciones regionales como las del Pacífico occidental, Latinoamérica, Medio Oriente y África, además de diversas secciones europeas.

La ISoP organiza una conferencia anual sobre investigación (que se celebra en años alternos en Europa y fuera de Europa) y también ofrece cursos de capacitación para sus miembros durante todo el año. Los resúmenes de las conferencias se publican en la revista internacional *Drug Safety* (Seguridad de los medicamentos). La ISoP también dirige varios grupos de intereses específicos (SIG) como Comunicación de los riesgos y Medicamentos para mujeres. Se autodefine como una sociedad “profesional, independiente y sin fines de lucro abierta a cualquiera que tenga interés por la seguridad y la eficacia de los medicamentos”.

### **Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología (ISPE)**

La ISPE se creó en 1989 como una sociedad de Norteamérica y Europa e incluye a quienes trabajan en el campo más general de la farmacoepidemiología, además de la farmacovigilancia. Al igual que la ISoP, la ISPE se ha internacionalizado en los últimos años y cuenta con secciones regionales. Actualmente también celebra una conferencia anual sobre farmacoepidemiología en Asia, así como otras reuniones. Los resúmenes de las reuniones de la ISPE se publican en la revista internacional *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (Farmacoepidemiología y seguridad de los medicamentos).

También dirige varios SIG, como los que abarcan la investigación sobre la utilización de medicamentos, los dispositivos médicos y las vacunas. Es más grande que la ISoP, pero existe cooperación e interconexión entre ambas sociedades. Tanto la ISoP como la ISPE se relacionan con el CIOMS y la ICH y muchos trabajadores del área de farmacovigilancia del mundo son miembros de más de un grupo.



## **Asociación de Información sobre Medicamentos (DIA)**

La DIA fue fundada en 1964 como una “asociación internacional de miembros neutrales” que tenía por objeto proporcionar un foro a todos aquellos que trabajaban en el desarrollo de productos sanitarios (especialmente en industria y regulación) para debatir las cuestiones relevantes. Sus objetivos de comunicación y cooperación en el área del desarrollo farmacéutico no han cambiado y las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos y la evaluación de los beneficios aún siguen correspondiendo a la DIA. No obstante, es más probable que los miembros de la DIA trabajen en el desarrollo de medicamentos previo a la aprobación que en las áreas de farmacovigilancia y farmacoepidemiología posteriores a la comercialización.

## **Conclusiones**

La farmacovigilancia es una actividad internacional que requiere más que nunca de colaboración y comunicación a fin de controlar la seguridad de los productos que se comercializan en el mundo. Se están realizando muchos trabajos de investigación en farmacovigilancia y farmacoepidemiología a nivel internacional. Aunque EE. UU. y Europa continúan liderando en el área de regulación, investigación y desarrollo, otros países que no pertenecen a estas regiones tienen mucho para aportar en materia de vigilancia posterior a la comercialización.

La necesidad de ejercer una farmacovigilancia práctica es continua en todos los países donde se comercializan los medicamentos y el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS ya incluye más de 150 países. Otros organismos internacionales, como el CIOMS y la ICH, han contribuido significativamente con las directrices de farmacovigilancia y continúan generando foros para el debate internacional. Existen tres sociedades profesionales internacionales, ISoP, ISPE y DIA, que también brindan oportunidades para la comunicación, el debate sobre investigación y la cooperación a nivel mundial a sus miembros.

## Bibliografía

- . Iniciativa Centinela de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU.:  
<http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/ucm149340.htm>
- . Centro de Vigilancia de Uppsala de la Organización Mundial de la Salud:  
<http://www.who-umc.org/>
- . Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas:  
<http://www.cioms.ch/>
- . Consejo Internacional sobre Armonización:  
<http://www.ich.org/home.html>
- . Sociedad Internacional de Farmacovigilancia:  
<http://isoponline.org/about-isop/>
- . Sociedad Internacional de Farmacoepidemiología:  
<https://www.pharmacoepi.org/>
- . Asociación de Información sobre Medicamentos:  
<http://www.diaglobal.org/>

*Agradecemos a la Editorial Wiley su permiso para traducir y reproducir este capítulo del libro An Introduction to Pharmacovigilance, 2nd Edition Patrick Waller, Mira Harrison-Woolrych. “El uso adicional de cualquier otro contenido de Wiley está estrictamente prohibido sin el permiso de John Wiley & Sons, Inc. Cualquier duda póngase en contacto con el Departamento de Permisos de Wiley por correo electrónico o a [www.wiley.com/en-ar](http://www.wiley.com/en-ar) o use el servicio RightsLink haciendo clic en el enlace y solicitar permiso que acompaña a este artículo en la Biblioteca en línea de Wiley ([www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)).”*



### Introducción

Los fármacos han contribuido desde hace siglos a lograr grandes avances en la salud humana, mejorar el pronóstico de muchas enfermedades, mejorar el diagnóstico y prolongar la vida.

Pese a esto, no existen fármacos carentes de riesgos y prueba de ello es que cada vez hay más reportes y pruebas de que las reacciones adversas de los medicamentos son una causa frecuente y a menudo prevenible, de enfermedad, de discapacidad o incluso de muerte.

La polifarmacia, la idiosincrasia biológica de cada paciente, la sensibilidad particular de ciertos grupos poblacionales, la supervivencia de pacientes gravemente enfermos han potenciado la probabilidad de presentar eventos adversos y esto hace que en muchos países las reacciones adversas figuren entre las principales causas de enfermedad y muerte.

Se asume, en este punto, que el conocer el perfil de seguridad de un medicamento es una necesidad para: a) los pacientes, b) los prescriptores, c) las agencias reguladoras de los Estados, d) los laboratorios farmacéuticos.

El Estado en su rol de protector de la salud de la población no sólo debe asegurarse de que los medicamentos que se registran reúnan las condiciones pertinentes, sino debe estar vigilante, conocer los factores de riesgo de su población así como ofrecer información sobre el uso prudente y efectivo de los medicamentos tanto a los prescriptores como a la ciudadanía en general.

Con los avances de la medicina, se han suscitado nuevos desafíos tales como terapias avanzadas, complejas y/o para enfermedades huérfanas o graves donde el conocer de modo confiable y oportuno el perfil de seguridad de un medicamento contribuye al balance riesgo beneficio, balance crucial cuando se trata de las situaciones antes descritas que asimismo, en muchas ocasiones, redunda en un alto costo para el sistema sanitario.

La farmacovigilancia tiene como objetivo, pues, conocer el comportamiento de los fármacos por la necesidad de evaluar el uso, los efectos y la seguridad durante su comercialización, mejorar la farmacoterapia en la po-

blación, así como el mejor provecho de los recursos económicos tanto del sector privado como del estatal.

¿Qué aspectos especiales nos desafían cuando la farmacovigilancia se implementa en medicamentos no aprobados, es decir, cuando están en etapa de desarrollo, entiéndese, bajo ensayos clínicos?

- La información acerca de reacciones adversas, y de su uso en grupos de riesgo potencial (tales como niños, ancianos o mujeres embarazadas) e interacciones con otros fármacos, es reducida y en ocasiones no está disponible, dada la baja incidencia de investigación en estos grupos poblacionales.
- Los ensayos en animales tienen poco valor para predecir la seguridad en humanos, dado que muchos modelos de enfermedad así como de sensibilidad a los efectos tóxicos son específicos de especie.
- La información obtenida durante la fase anterior a la comercialización con respecto a las posibles reacciones adversas es inevitablemente incompleta. Tómese como ejemplo un fármaco de uso masivo como puede ser una quinolona fluorada, su capacidad de prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma puede tener una incidencia de 1/100.000 expuestos, con además otros factores concurrentes tales como edad avanzada, polimedicación, hipokalemia, cardiopatía previa. En este punto cabe destacarse que por ambicioso que fuera un programa de desarrollo, sería prácticamente imposible enrolar a 100.000 sujetos y sobre todo con las comorbilidades y concomitancias que ofrece la población general usuaria del producto.
- En los ensayos clínicos la población está rigurosamente seleccionada por lo que el contexto de uso difiere de aquel de la práctica clínica.

### **Farmacovigilancia durante los ensayos clínicos, la regulación en la Argentina**

La disposición ANMAT 6677/10 define la SECCIÓN A punto 3 su “ÁMBITO DE APLICACIÓN Y ALCANCES”

*El ámbito de aplicación del presente Régimen serán los estudios de farmacología clínica con fines registrales y/o reguladores en el país o en el extranjero, debiendo las personas de existencia física o ideal solicitar autorización a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) antes de su realización, dando cumplimiento a los requisitos establecidos en este Régimen. Se entenderán comprendidos los siguientes estudios:*

- (a) estudios de Fases I, II y III;*
- (b) estudios de productos ya registrados en ANMAT que evalúen una nueva indicación, nueva concentración si es mayor a la ya registrada, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro;*
- (c) todos los estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia.*

Según la Disp. ANMAT 6677/10 en su GLOSARIO se definen:

***Evento adverso (EA):***

Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de un ensayo clínico de un producto para la salud o procedimiento terapéutico y que no tiene una relación causal necesaria con este tratamiento. Un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado, incluyendo hallazgos anormales de laboratorio, síntomas o enfermedades asociadas temporalmente con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con éste.

***Evento adverso serio (EAS):***

Cualquier ocurrencia desfavorable el transcurso y en el contexto de una investigación sobre un producto o procedimiento diagnóstico o terapéutico que resulta en fallecimiento, amenaza a la vida, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, resulta en incapacidad o invalidez persistente o significativa, es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o es médicamente significativa según un criterio médico. Lo precedente se aplica sin que sea necesaria la existencia presumible de nexo causal entre la aplicación del producto o tratamiento y el evento adverso.

***Reacción adversa medicamentosa (RAM):***

Respuesta nociva y no intencional a un producto medicinal relacionada con cualquier dosis. En la experiencia clínica antes de la aprobación de un producto medicinal nuevo o de sus nuevos usos, particularmente cuando la dosis terapéutica no pueda establecerse, debe considerarse reacción adversa medicamentosa cualquier reacción que implique una relación causal entre un producto medicinal y un evento adverso como una posibilidad razonable, esto es, que la relación no puede ser descartada.

### ***Reacción adversa medicamentosa seria e inesperada (RAMSI):***

Es la reacción adversa que resulta en fallecimiento, amenaza a la vida, requiere hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente o produce incapacidad o invalidez persistente o significativa, y cuya naturaleza o severidad no es consistente con la información del producto descrita en la Monografía del Producto de Investigación (MPI) u otra documentación.

Y asimismo en la SECCIÓN B PUNTO 7 se establecen las siguientes obligaciones para el Patrocinador:

### ***Reacciones adversas medicamentosas serias e inesperadas***

**7.1.** El patrocinador debe informar a ANMAT toda reacción adversa medicamentosa seria e inesperada (RAMSI) relacionada al producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haber tomado conocimiento de ella. Las RAMSI causadas por un producto comparador ya registrado en ANMAT para comercialización en el país o aquellas relacionadas a placebo deberán comunicarse sólo al Sistema de Farmacovigilancia ANMAT.

**7.2.** En los estudios con tratamiento enmascarado, cuando el patrocinador reciba un informe de EAS deberá verificar el tratamiento que recibe el participante para establecer si se trata de una RAMSI según se define en 7.1, pero sin develar el enmascaramiento al investigador o las personas a cargo del análisis e interpretación de los datos.

**7.3.** La comunicación de RAMSI deberá incluir la siguiente información:

- (a)** denominación de la reacción adversa;
- (b)** producto en investigación: código, nombre de la Denominación Común Internacional (DCI) y/o nombre comercial;
- (c)** tipo de informe: inicial, actualización (número de actualización) o final;
- (d)** nombre del patrocinador;
- (e)** centro de investigación y nombre del investigador;
- (f)** número de Disposición ANMAT de autorización del estudio;
- (g)** nombre o título del estudio;
- (h)** código del participante, edad y sexo;
- (l)** fechas de aparición de la RAMSI, informe del investigador y recepción del patrocinador;

- (j) criterio de seriedad de la RAMSI;
- (k) breve descripción de la RAMSI;
- (l) información del producto en investigación: dosis diaria, vía de administración, fechas de inicio y de suspensión, duración de la terapia e indicación;
- (m) especificar si la reacción desapareció al suspender el tratamiento;
- (n) especificar si la reacción reapareció con la reintroducción del tratamiento;
- (ñ) medicamentos concomitantes: posología y fechas de inicio y fin;
- (o) antecedentes del participante relevantes para la RAMSI.

**7.4.** Con una frecuencia semestral a partir de la fecha de autorización de esta Administración del primer estudio con el producto en investigación, el patrocinador debe presentar un resumen único por producto en investigación de todas las RAMSI ocurridas en cualquiera de los centros durante el período correspondiente, indicando la siguiente información:

- (a) números de expedientes/disposiciones ANMAT relacionados al producto en investigación;
- (b) lista de RAMSI clasificadas por sistema orgánico y tipo de reacción, indicando código de participante, denominación de la reacción adversa, fecha de aparición y país de ocurrencia;
- (c) análisis riesgo-beneficio general para el producto en investigación y específico por tipo de reacción, incluyendo en el análisis todos los casos observados de la misma reacción.

**7.5.** Cuando en el transcurso de cualquiera de los ensayos con el producto en investigación se observe un incremento de los riesgos sobre los beneficios observados, deberá informarse a esta Administración en el plazo de 10 días hábiles administrativos del hallazgo.

Así como establece claramente las RESPONSABILIDADES de Investigadores y Patrocinadores en la notificación de informes de seguridad, tal como se expresa en la SECCIÓN B punto 9. INFORMES Y COMUNICACIONES.

**9.1.** El investigador debe comunicar de inmediato al patrocinador todos los eventos adversos serios (EAS), incluyendo anomalías de laboratorio relevantes, según los procedimientos y plazos que aquél establezca. En cuanto esté disponible, deberá proveer toda la información adicional que permita determinar la relación del EAS con el producto en investigación.



**9.2.** El investigador debe comunicar al CEI, en los plazos que éste establezca, todos los EAS y otros eventos que afecten significativamente el estudio y/o el riesgo para los participantes.

**9.3.** El investigador debe informar al CEI acerca del avance del estudio con una frecuencia mínima anual. El informe periódico debe contener, como mínimo, el número de participantes incorporados, en seguimiento y retirados, lista codificada de participantes, eventos adversos serios y su relación supuesta con el producto en investigación y las desviaciones al protocolo relevantes para la seguridad de los participantes observadas durante el período.

**9.4.** El patrocinador debe comunicar las RAMSI relacionadas a un producto en investigación a todos los investigadores de todos los estudios en curso del producto en un plazo de 14 días luego de haber tomado conocimiento de ellas. Los investigadores deben informar estas RAMSI al CEI correspondiente en los plazos que éste haya establecido.

**9.5.** El patrocinador es responsable de comunicar a ANMAT las RAMSI y otra información de seguridad de un producto en investigación en un plazo de 10 días hábiles administrativos a partir de haber tomado conocimiento de ellas, y de presentar oportunamente los informes del estudio.

## **Conclusiones**

A modo de conclusión, puede decirse que la farmacovigilancia implementada durante los ensayos clínicos tiene las siguientes dificultades y ventajas.

### ***Dificultades:***

- Nula o poca información del medicamento en desarrollo
- Dificultad para extrapolar información preclínica a uso clínico
- Población expuesta muy limitada en tamaño y muy seleccionada
- Dificultad para atribuir relación de causalidad dada la escasa información previa del producto
- Múltiples actores en la cadena de notificación
- Dificultad para implementar la ruptura del ciego en caso de estudios que así lo requieran.

### ***Ventajas:***

- Población bajo seguimiento profesional estrecho
- Notificadores altamente calificados (investigadores clínicos, laboratorios patrocinadores, comités de ética)
- Información analizada por múltiples actores de la Agencia Reguladora (comité de ética, patrocinador, comité de revisión de seguridad, monitores)

### **Bibliografía**

- . ICH-E6 Normas de la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)
- . Disposición ANMAT 6677/10.
- . Resolución Ministerial 1480/11.
- . Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos - La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos, WHO, octubre 2004.



## 17 / EMPODERAMIENTO DEL CASO INDIVIDUAL DE SEGURIDAD

ROMINA F. HEREDIA

Dentro de los sistemas de farmacovigilancia participan diversos actores, entre ellos podríamos considerar a los centros regionales y la industria farmacéutica (como principal responsable de los medicamentos que comercializa en el mercado) como subsistemas.

Cada uno de los participantes cuenta con características distintivas pero lo que debería primar es que dado que la farmacovigilancia es fundamental para determinar el perfil de seguridad de los medicamentos registrados y autorizados para su comercialización, entenderla y asumirla como una práctica diaria arrojaría mayores beneficios. Lo que no sucede cuando solo se la considera una mera normativa a cumplir.

Como consecuencia de esto, los esfuerzos por optimizar los resultados obtenidos se traducen en mejorar, como punto de partida, la calidad de los casos recibidos y reportados. De este modo, se contará con mejores herramientas para la toma de decisiones.

El abordaje infaltable en toda actividad de farmacovigilancia tradicional plantea la necesidad de educar a los notificadores para reportar casos de reacciones adversas. Se difunden herramientas disponibles, alternativas para minimizar las consecuencias de recursos limitados y factores comunicacionales creativos para superar las barreras más comunes. La subnotificación se considera la piedra fundamental de todas las problemáticas.

En este capítulo se pretende plantear la posibilidad de ir más allá con los casos que se cuentan y maximizar el aporte que individualmente cada uno de ellos puede representar.

El primer punto que se puede plantear es: ante la detección de un caso, ¿maximizo la utilidad de las herramientas o la información disponible? ¿Se chequea simplemente la racionalidad del uso del medicamento? ¿El paciente adecuado recibió el medicamento adecuado? ¿En qué instancia nos preguntamos si se está abordando el caso con una perspectiva multifactorial?

¿Estoy considerando

- situaciones comórbidas?
- polimedicación? ¿Sospecho del medicamento correcto?
- interacciones de medicamentos, alimentos, hierbas u otras sustancias?
- características fisiológicas del paciente / Estado nutricional y de hidratación del paciente?
- administración con esquema adecuado o velocidad de infusión correcta?
- monitoreo de concentraciones plasmáticas?
- antecedentes de reacciones adversas en el paciente o en la familia?
- influencia hormonal?
- Variabilidad genética?
- adherencia al tratamiento adecuada?
- si se incluyó una droga de dosis crítica como hipoglucemiantes orales, anti-convulsivantes, anticoagulantes orales, inmunosupresores y antirretrovirales?
- se monitorearon parámetros relacionados a la toxicidad?

El segundo punto sobre el que reflexionar es el hecho que evaluar cuán probable es que un medicamento haya causado una situación clínica, puede analizarse aplicando scores o algoritmos de causalidad. Estos nos informarán sobre cuán probable es que el evento adverso clínico que estamos presenciando haya sido causado por un medicamento determinado. Se han desarrollado diversos a lo largo del tiempo y son ampliamente conocidos por la mayoría de los actores de los sistemas de farmacovigilancia, pero ¿cuánto se considera a los scores o algoritmos de calidad de notificaciones? ¿Por qué son tan relevantes?

Como todos sabemos, uno de los principales objetivos de la recolección de datos de reacciones adversas es el análisis de señales. Es decir, evaluar posibles relaciones entre reacciones adversas y medicamentos desconocidas o que no se han documentado debidamente. Cuando son detectadas, se consideran alertas o advertencias de que algún desvío se ha identificado y que es necesario un estudio más intensivo de la situación. Las medidas para verificar si este desvío es solo una señal o una realidad concreta requiere del análisis exhaustivo de cada uno de los casos que incluyen la combinación medicamentos/reacción. Es en este punto donde la calidad de cada uno de los reportes, más allá de la importancia de contar con casos lo más completos posibles, puede llevar a considerar o desestimar erróneamente una señal.

De este modo, por más esfuerzo que se ponga en esta actividad podríamos estar desechando aspectos de seguridad relevantes por la calidad deficiente.

A continuación se enumeran distintas metodologías, propias de la farmacovigilancia y otras tomadas prestadas de otra área como es la gestión de calidad, que de ser implementadas y aplicadas a cada uno de los reportes y los sistemas actores nos acercaría a obtener el mejor resultado de cada uno de ellos:

### **a. VigiGrade (desarrollado por el Uppsala Monitoring Centre)**

Esta herramienta focaliza en detectar a través de un algoritmo problemas de calidad en los casos individuales. Este indicador o score mide la cantidad de información clínica relevante aportada en las notificaciones, sin considerar si existe o no causalidad entre la combinación droga y reacción adversa, sino solo se asigna acorde a cuan completos están los casos. Para esto, se definieron datos específicos relevantes. Estos datos conllevan un valor, de acuerdo con la importancia de contar con dicha información, que se resta en caso de no estar incluidos en la notificación. El máximo es 1,0 representando la máxima calidad que se puede esperar en este tipo de reportes y cero, su mínimo. Casos con scores de 0,8 o más son considerados como apropiadamente documentados. Evaluando este indicador, se pueden identificar predictores de dificultades comunes sobre los que trabajar.

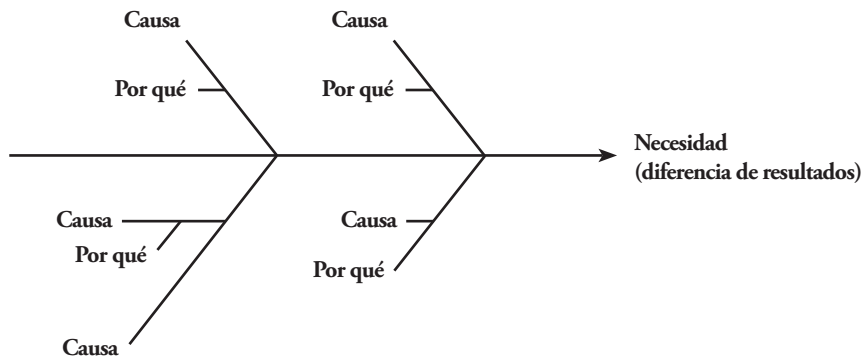
Estar en contacto con los notificadores brinda la posibilidad de ahondar en los detalles del caso y así ampliar la información, principalmente la de mayor impacto en cuanto a calidad se refiere. Toda aquella no reportada inicialmente, puede aportarse a través de casos de seguimiento.

### **b. Espina de Pescado**

Es un diagrama de causa-efecto que se puede utilizar para identificar la/las causa/s potenciales (o reales) de un problema determinado, como ser la baja calidad de los reportes de reacciones adversas. Estos diagramas ayudan a ilustrar y/o reflejar las relaciones existentes entre varias causas permitiendo agruparlas en categorías e identificar necesidades. Todo esto deriva en la construcción de un sistema de intervenciones para la mejora de los resultados.

Para la confección de las espinas de pescado, es recomendable realizar una tormenta de ideas (o brainstorming) del equipo con la premisa específica de buscar causas raíz del problema para lo que será necesario que cada participante postule con libertad y en forma clara y concisa cada uno de sus aportes.

**Figura 1**  
**Diagrama en espina de pescado (Causa-Efecto de Ishikawa)**



La línea horizontal representa la “espina dorsal” del pescado. Esta debe reflejar la necesidad o el objetivo del análisis. A los fines de este capítulo, la misma podrá ser mejorar la calidad de los reportes de reacciones adversas.

Luego se deberán identificar las principales causas raíz de dicha necesidad. Por citar algunas muy frecuentes, falta de recursos, falta de tiempo, carga de trabajo, etc. Estas se representarán como una “espina” (línea en ángulo de 45 grados que se unirá a la espina dorsal del pescado).

Por último, se agruparán todos los factores que pueden afectar a cada una de las causas. Estos factores generalmente aparecerán al evaluar el porqué de dichas causas. Estos se representarán como una “espinilla” más pequeña que se une a la espina que describe a la causa relacionada.

**c. Diagrama de Pareto:**

Es una técnica gráfica de análisis de datos que permite ver cuales son los problemas prioritarios, permitiendo establecer líneas de trabajo a seguir.

El principio de Pareto dice que solo unas pocas causas tienen que ver con la mayor parte de los problemas. Sigue la regla 80/20 que establece que si se tiene un problema con muchas causas, podemos decir que el 20% de estas resuelven el 80% del problema y el 80% de las causas solo resuelven el 20% del problema. Si enfocamos nuestra atención en estos pocos vitales, podemos obtener la mayor ganancia potencial de nuestros esfuerzos por mejorar la calidad. Se ordenan las causas de modo decreciente respecto a un problema visualizándose gráficamente las razones prioritarias y las triviales. Al distinguir las causas críticas de las menos importantes, se puede lograr la mejora de la calidad con el mínimo esfuerzo. Es más efectivo invertir recursos en las causas que tienen mayor impacto en el problema que tratar de corregir todas las causas al mismo tiempo.

Es útil para enfocar la atención sobre una base de prioridades (“primero lo primero”), comparar cambios sobre un problema específico en diferentes períodos de tiempo, ayudar a decidir el modo de asignación de recursos.

Una vez definido el problema, el ejemplo aplicable podría ser: detectar las causas de la baja calidad de las notificaciones de reacciones adversas. Como primer paso, se debe realizar una lista de razones que debe ordenarse decrecientemente en función de la frecuencia de ocurrencia de cada una de ellas.

Se debe cuantificar el impacto respecto del total de la muestra evaluada, la frecuencia y la frecuencia acumulada (al considerar la segunda causa de la lista se deberá sumar la frecuencia de la causa que la encabeza y la suya propia, para la tercera se sumarán la de la primera, la segunda y tercera, así sucesivamente).

Esto deberá plasmarse en un gráfico que tendrá a su izquierda las causas prioritarias a abordar y a su derecha las menos relevantes. Observando las frecuencias acumuladas, hay que detectar el 80% y fácilmente se identifican las causas sobre las que deberemos focalizar nuestros esfuerzos.

*Se recomienda leer el artículo “Lack of Reported Medication Errors Spurs Hospital to Improve Data Focus, Patient Safety”, escrito por Janet Jacobsen, que describe claramente la aplicación de estas dos últimas herramientas, y otras más, para evaluar la falta de reportes dentro de un servicio hospitalario mayormente extrapolable a los sistemas de farmacovigilancia.*



## Figuras 2 y 3: Diagrama de Pareto

Caso ejemplificador sobre cómo usar el Principio de Pareto.

Causa	Frecuencia	%	% Acumulado
Carga de trabajo	72	36	36
Miedo al castigo y consecuencias	50	25	61
Falta de retroalimentación	33	16,5	77,5
Considerados no notificables	18	9	86,5
Falta de interés y compromiso	15	7,5	94
Sistemas de notificación no amigables	9	4,5	98,5
Utilidad de la notificación desconocida	3	1,5	100
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Figura 3. Cálculo de frecuencia graficado en la tabla.

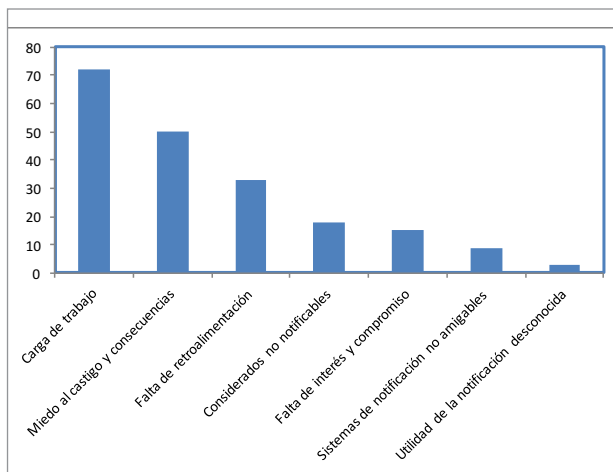


Figura 3. Gráfico de barras correspondiente al gráfico 2, donde se visualiza fácilmente aquellos problemas que representan el 80% de los casos.

Siguiendo la lógica de la Gestión de la Calidad aplicada a la farmacovigilancia se podrán desarrollar indicadores para evaluar en términos objetivos y cuantificables la realidad dentro de nuestro propio sistema. Se trata de mediciones específicas que permiten conocer el desempeño de nuestro centro. Son útiles para cuantificar inicialmente (definiendo la línea de base o mejor dicho, el punto de partida) sobre algún aspecto con nece-

sidad de ser mejorado. Permiten evaluar el resultado positivo o negativo de las intervenciones realizadas, por ende hacer seguimiento del progreso como consecuencia de las mejoras implementadas. Detectan desviaciones. También nos otorgan una visión clara de qué parte de nuestros objetivos estamos alcanzando o no.

Cada sistema puede plantear los suyos acorde a las necesidades de su estructura. Para el desarrollo de indicadores propios, se debe considerar qué van a medir, para qué son importantes, cuál es el objetivo de obtener un resultado con esos indicadores, cómo pueden interpretarse esos resultados, cuál va a ser la metodología y fuente de recolección de datos para calcularlos. Deben focalizarse en identificar las fortalezas y debilidades dentro del sistema y revelar el nivel de alcance de los objetivos fundamentales.

Es importante destacar que deben ser fácilmente interpretables, reproducibles, específicos, que no impliquen costos y sin ambigüedad.

El indicador debe definirse a través de un nombre que refleje claramente lo que se pretende medir, durante cuánto tiempo se evaluará y la periodicidad con la que se hará (dependiendo del impacto asociado). Para esto, debe establecerse la fórmula utilizada para el cálculo: qué se considerará en el numerador y qué en el denominador, cómo se expresará (tasa, porcentaje, promedio o número absoluto) y tendrá que definirse desde el primer momento su valor óptimo y rango aceptable. Ejemplo:

- Nombre del indicador: Porcentaje de notificaciones de reacciones adversas de medicamentos con calidad aceptable.
- Numerador: Número de notificaciones de reacciones adversas de medicamentos recibidas con score VigiGrade de 0,8 o más.
- Denominador: Número de notificaciones de reacciones adversas de medicamentos recibidas totales.
- Período de medición: Sostenido en el tiempo.
- Periodicidad de medición: Trimestral (o lo que se crea conveniente).
- Valor óptimo: 100%.
- Rango aceptable: 80% o más.

Internacionalmente se han desarrollado múltiples indicadores de farmacovigilancia a modo de herramienta para los distintos sistemas. Algunos ejemplos resaltables a considerar son:

- Recursos humanos disponibles en el centro versus los que son necesarios debido a las tareas realizadas.

- Cantidad de reportes de otros tipos distintos de reacciones adversas que se reciben comparado con el total de casos registrados.
- Porcentaje de médicos que en su formación de grado son capacitados en temas relacionados a la farmacovigilancia.
- Tasa de casos de reacciones adversas cuya evaluación de causalidad fue realizada en el año anterior.
- Tasa de casos de reacciones adversas debidamente notificados a los actores del sistema de farmacovigilancia correspondiente.
- Número de señales detectadas y analizadas durante los últimos cinco años.
- Cantidad de medidas regulatorias tomadas a partir de casos de reacciones adversas en el último año.
- Tasa de muertes relacionadas a medicamentos por cada cien mil habitantes.
- Porcentaje de medicamentos registrados localmente versus medicamentos con plan de gestión de riesgos.
- Porcentaje de casos notificados por cada uno de los actores del sistema de farmacovigilancia (paciente/familiares, profesionales de la salud, centros regionales, centros nacionales).
- Tasa de malformaciones relacionadas con medicamentos por cada cien mil nacimientos.

*Si se pretende abondar más en cada uno de ellos, incluso evaluar muchos otros indicadores ya desarrollados, se sugiere consultar la guía WHO Pharmacovigilance Indicators: A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems de libre acceso y disponible online.*

## **Bibliografía**

- . Manual de Farmacovigilancia Hospitalaria, Coordinación de Redes Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires GCBA.
- . VigiGrade: A Tool to Identify Well-documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues, Uppsala Monitoring Centre.
- . Lack of Reports Medication Errors Spurs Hospital to Improve Data Focus, Patient Safety, ASQ The Global Voice of Quality Making the Case for Quality.
- . Pharmacovigilance Toolkit.
- . WHO Pharmacovigilance Indicators: A Practical Manual for the Assessment of Pharmacovigilance Systems.
- . Compliance and Performance Management and Indicators, SCOPE.
- . Document and Records Management, SCOPE.
- . Pharmacovigilance Quality Manual Template, SCOPE.



### **Análisis de causalidad para notificaciones recibidas a través de tarjeta amarilla**

#### **Importancia del análisis de causalidad**

La farmacovigilancia es definida por la OMS como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos, o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos (World Health Organization 2002). Cada una de las actividades es una parte del ciclo completo del proceso de farmacovigilancia. Sin embargo, por diferentes razones, el paso en el que más recursos y esfuerzos se han invertido ha sido en la detección, es decir, en el paso inicial.

Para cumplir con todo el proceso de farmacovigilancia es importante que personal calificado mejore las estrategias para pasar de la identificación y recolección de potenciales reacciones adversas, a la aplicación de análisis de causalidad que permitirá evaluar de mejor manera los casos y generar información adecuada para tomar acciones preventivas, cumpliendo así con el paso final del proceso, la prevención, logrando de esta forma un impacto en la Salud Pública.

La piedra angular de la farmacovigilancia es la tarjeta amarilla, también llamada ficha amarilla. Este método se conoce como notificación espontánea, principal componente de la *farmacovigilancia pasiva*. Sin embargo, si se entiende que en farmacovigilancia la notificación espontánea (tarjeta amarilla) es tan solo el paso inicial, es posible visualizar un proceso activo y cambiante en el tiempo. Es decir, después de la identificación y el consecuente llenado y envío de la tarjeta amarilla, el proceso de análisis y evaluación de las potenciales reacciones adversas no representa un proceso *pasivo*.

El análisis de causalidad (tema de este capítulo) contempla la evaluación detallada y sistemática de las tarjetas amarillas, lo que ayuda a establecer una relación de entre el evento adverso observado en el paciente con la exposición a un medicamento específico; sin embargo, esta relación en casi ninguno de los casos podrá ser confirmada o tener un nivel de certeza de 100%.

Uno de los actores involucrados y fundamentales dentro del proceso de farmacovigilancia es el personal de salud, y en la medida en que los pasos del proceso de farmacovigilancia resulten de fácil entendimiento y el personal esté familiarizado con ellos, tendremos mejor calidad de información en las tarjetas amarillas. Esto nos permitirá proceder a un buen análisis de causalidad, por ello la importancia que el profesional de salud esté familiarizado con la farmacovigilancia desde su formación de pregrado en medicina, farmacia, odontología y enfermería (*Pagotto et al. 2013; Javadi et al. 2017*). Además, este conocimiento temprano permitirá disminuir la percepción que notificar una sospecha de reacción adversa es una carga laboral más (*Pérez García & Figueras 2011; Plessis et al. 2017*).

Los centros nacionales o regionales de farmacovigilancia deben ser un doble canal de comunicación para que los notificadores comprendan la importancia de la información contenida en las tarjetas amarillas y, al mismo tiempo, se comuniquen los resultados que tienen impacto en la Salud Pública, porque al final del proceso de farmacovigilancia el mayor beneficiario es el paciente.

Por otra parte, posterior a que la tarjeta amarilla llega al centro nacional o regional, juegan un papel fundamental los técnicos encargados del proceso de farmacovigilancia. Si bien es cierto que farmacovigilancia ha sido un campo principalmente abordado por farmacéuticos, en el mejor de los casos, esta labor debería ser realizada por un equipo multidisciplinario. El aporte de otros profesionales de la salud con diferente formación (médicos, enfermeros, odontólogos) enriquece el proceso (*Hanafi et al. 2012*).

El análisis de causalidad no es un proceso sencillo, y requiere de esfuerzo, autoformación y apoyo entre el grupo técnico de trabajo. Al igual que otros procesos, el entrenamiento y la práctica son de vital importancia y ayudarán a desarrollar y mejorar las destrezas.

## **Evaluación de causalidad en epidemiología y su relación con farmacovigilancia**

Los criterios de Austin Bradford-Hill (1965) son un grupo de consideraciones aplicadas a los análisis de causalidad en el campo de epidemiología, sin embargo han sido considerados de utilidad en el análisis de causalidad de eventos adversos relacionados al uso de medicamentos (*Höfler 2005*).

Estos son nueve criterios enfocados a establecer una relación de asociación causa-efecto:

- 1. Fuerza de la asociación:** hace referencia a la medida estadística de asociación y señala que a mayor asociación mayor probabilidad de causalidad y, por lo tanto, menor probabilidad que el efecto obedezca a sesgos o factores de confusión.
- 2. Consistencia:** la causalidad es mayor si el resultado o efecto fue obtenido por distintos investigadores y distintas poblaciones.
- 3. Especificidad:** en ciertos casos, una causa produce un único efecto, sin embargo, esto es infrecuente y muchos casos carecen de especificidad y se procede a un análisis multicausal.
- 4. Temporalidad:** la causa siempre debe preceder al evento o efecto.
- 5. Gradiente biológico (dosis-respuesta):** establece que a mayor exposición, mayor efecto por tanto, favorece la asociación causal.
- 6. Plausibilidad (credibilidad biológica):** la asociación causal responde a un mecanismo biológico conocido, sin embargo, este dato estará determinado por el conocimiento existente en un momento temporal, por tanto, la ausencia de plausibilidad no es excluyente de causalidad.
- 7. Coherencia:** relacionado con la plausibilidad; hace relación a que la conclusión causal no debería ser contraria a lo que se conoce sobre la asociación causa-efecto.
- 8. Experimentos:** la causalidad es más probable cuando existen pruebas objetivas de dicha asociación.
- 9. Analogía:** eventos similares podrán ser considerados dentro del proceso de causalidad.

En epidemiología se ha expresado que el análisis de causalidad no es una lista de criterios a cumplir, por el contrario, es considerado un ejercicio multidimensional. Además, ninguno de los nueve criterios puede asegurar una asociación indiscutible a favor o en contra.

### **Relación de los criterios de Bradford-Hill con la causalidad en farmacovigilancia**

En farmacovigilancia, es importante caracterizar los siguientes criterios de Bradford-Hill:

#### **a) Temporalidad (Secuencia Temporal Plausible)**

En toda reacción adversa es importante considerar la exposición previa.



Aunque este concepto parece lógico, es importante remarcar los casos en los cuales la exposición debe ser “plausible”. Ejemplo: si la reacción adversa estudiada es cáncer de vejiga, en esta reacción será necesario considerar un tiempo de exposición prolongado para su desarrollo (*Hampp & Pippins 2017*).

De igual manera existen algunos casos en los que el paciente dejó o se retiró el fármaco y posteriormente aparece la reacción. Es decir, el evento aparece cuando el paciente ya ha dejado la medicación, esto podría deberse a ciertas características farmacológicas del fármaco o a la naturaleza de la reacción adversa. Ejemplo hepatitis colestásica tras la exposición y retirada de amoxicilina-acido clavulánico (*deLemos et al. 2016*).

Para evaluar la secuencia temporal plausible, la tarjeta amarilla debe contener la fecha de inicio del fármaco y fecha de inicio de la reacción adversa, esto nos permite calcular el tiempo de latencia (*Svensen et al. 2017*). Tiempos de latencia más cortos apoyarán la relación causal, aunque esta no se considera una regla general.

### **b) Plausibilidad -credibilidad biológica- (*Conocimiento Previo del potencial entre la exposición al fármaco y el evento*)**

Todos los medicamentos cuando salen a su comercialización en los diferentes países tienen su prospecto o inserto y la ficha técnica. El prospecto o inserto está dirigido a los pacientes y la ficha técnica a los prescriptores. En la ficha técnica se resumen las principales características del medicamento y siempre se exhibirá el perfil de seguridad del medicamento, este perfil principalmente estará en relación a las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos fase III y en algunos casos a las reacciones observadas poscomercialización (*Aguilar-Bautista et al. 2009*).

Esta información es de vital importancia en la diaria labor del centro de farmacovigilancia, puesto que siempre los mayores esfuerzos se enfocarán hacia investigar profundamente la causalidad de aquellas sospechas de reacción adversa que no estén descritas en la ficha técnica.

Cuando un medicamento sale al mercado existen ciertas reacciones adversas que son esperables, es decir han sido observadas en los ensayos clínicos con cierta frecuencia (por esto el conocimiento previo también podría llamarse esperabilidad). Partiendo de que las reacciones adversas descritas en ficha técnica son conocidas/esperadas, también pueden existir casos en que la reacción adversa reportada no está descrita en la ficha técnica, y el profesional de salud

notificador, así como el técnico de farmacovigilancia, considera la exposición al fármaco como la principal causa. En este caso, puede ser una potencial reacción adversa desconocida, es decir no descrita en la ficha técnica.

Es importante recordar las limitaciones de los estudios precomercialización, razón por la que los casos reportados desde la práctica clínica diaria pueden ser de mayor gravedad y con mayor impacto en Salud Pública. En tales circunstancias estamos ante una posible señal de seguridad y hay que darle prioridad de evaluación causal. Además buscar casos similares en la base de datos regional o nacional puede apoyar hipótesis de reacción adversa nueva (ver más adelante evaluación de serie de casos).

En las reacciones adversas desconocidas, se debe realizar una evaluación de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco, junto con un análisis de la clínica del paciente, este análisis nos permitirá establecer la potencial asociación de causalidad. Algunas veces en estas reacciones desconocidas, se debe recurrir al análisis de los estudios preclínicos para conocer más detalles del comportamiento del fármaco.

En algunos países de la región no se dispone de fichas técnicas de los medicamentos comercializados. Es aconsejable que, ante la solicitud de ingreso de un nuevo medicamento al país, todas las agencias regulatorias soliciten las fichas técnicas a los laboratorios farmacéuticos.

Como medida alternativa, si en el país se dispone de un medicamento comercializado por una industria transnacional presente en Estados Unidos o en Europa, podemos estudiar la ficha técnica presentada a las agencias (FDA o en EMA) entrando a la página web de dichas agencias.

### **c) Analogía (*Reacciones Adversas de Clase o Grupo Farmacológico*)**

La analogía o evaluación de casos similares en farmacovigilancia considera que fármacos pertenecientes al mismo grupo farmacológico pueden presentar reacciones adversas similares. Por ejemplo, la primera estatina que fue comercializada en Estados Unidos y Europa fue lovastatina (1987) y rosuvastatina fue la última (2003). A partir del retiro del mercado de cerivastatina, se enfatizó que la rabdomiólisis se considera como una reacción adversa del grupo de las estatinas. Si bien es cierto que cada estatina tiene sus características farmacocinéticas, la rabdomiólisis se ha observado como efecto adverso común de estatinas, por lo tanto se lo considera un efecto de clase de las estatinas (*Selva-O'Callaghan et al. 2018*).

## Otros criterios utilizados en farmacovigilancia

En farmacovigilancia, además del énfasis en los criterios anteriormente mencionados, hay que recalcar otros criterios de análisis, algunos de ellos son propios de ciertos algoritmos de causalidad utilizados en farmacovigilancia (ver más adelante).

### a) Efecto de retirada o disminución de la dosis (*Dechallenge*)

Existen casos en que, ante el apareamiento de un efecto adverso no relacionado con el objetivo terapéutico, el prescriptor retira el medicamento y el paciente mejora. Este es un criterio que está a favor de la potencial asociación fármaco y reacción adversa.

Puede que la identificación del fármaco como agente causal sea sencilla, por ejemplo, uso de anticoagulantes y hemorragia. En esta asociación por lo general resulta sencillo relacionar al fármaco como agente causal. Sin embargo, esta asociación algunas veces no es tan sencilla en la práctica clínica.

En algunas ocasiones, se conoce que el medicamento podría causar una reacción adversa, pero por razones determinadas no se puede retirar el fármaco, por ejemplo, inmunodepresión por fármacos inmunosupresores en pacientes con trasplantes, si se retira el inmunosupresor existe el riesgo de rechazo al trasplante.

Independiente de los casos, es importante considerar qué efecto produce en el paciente la retirada del medicamento, ¿la reacción desaparece o no tiene modificación?, en la primera situación, será considerado un criterio que fortalezca la asociación de causalidad fármaco-reacción, y en el segundo caso se procederá a evaluar otras causas, puesto que podría ser un criterio en contra de la asociación fármaco-reacción (*Haller et al. 2016*).

### b) Efecto de reexposición (*Rechallenge*)

En la mayoría de los casos la evaluación de la re-exposición, es muy compleja. Como profesionales de salud ante el conocimiento que un paciente ya tiene el antecedente de una reacción adversa a un medicamento específico, se considera innecesario y antiético reexponer al paciente.

Sin embargo, en medicina no existen absolutos y puede en algún caso presentarse la situación que el paciente haya tenido la experiencia de una reacción adversa a un medicamento específico, pero no la menciona en la visita médica, por tanto, el segundo médico prescribe el mismo medicamento.

Esta situación (aunque poco probable) puede suceder. Por tal razón es importante que como parte de la historia clínica se realice una anamnesis farmacológica que nos ayude a identificar potenciales riesgos y prevenir futuros casos. En el caso de que el segundo prescriptor observe la reacción, es aconsejable que pregunte detalladamente si el paciente tuvo anteriormente esta reacción ante el mismo medicamento prescrito. En caso afirmativo, estamos ante una reexposición positiva, este es uno de los conceptos que más fortalece la asociación causal fármaco-reacción (*Renet et al. 2015*).

### **c) Análisis de las causas alternativas**

#### **Causas alternativas clínicas**

La evaluación de potenciales causas alternativas es un proceso de complejidad que incluye la evaluación de la sintomatología y condición basal de salud del paciente, antes y después de la exposición al medicamento. Por esta razón, tiene especial relevancia conocer los antecedentes patológicos personales del paciente. En la mayoría de los casos esta información está incompleta en las tarjetas amarillas o simplemente no figura, y quienes indagan sobre esta información son los técnicos de farmacovigilancia, razón por la que se debe insistir en la capacitación a los notificadores para que se considere la importancia del envío de estos datos en la tarjeta amarilla.

Cuando se solicita al notificador esta información adicional, en algunos casos por carga laboral o simplemente por desconocimiento de la relevancia no se envían estos datos. Si el centro de farmacovigilancia pertenece al mismo centro hospitalario, y contamos con el número de la historia clínica, fácilmente se podrá acceder y extraer la información disponible. Sin embargo, existirán casos donde los técnicos de farmacovigilancia deberán proceder a evaluar el caso sin esta información, por tanto, sin información que ayude a analizar las causas alternativas, lo que representa una fracción de incertidumbre mayor en la evaluación de asociación causal.

Por otra parte, existirán casos donde no será de vital importancia esta información, ejemplo reacciones adversas no graves.

#### **Causas alternativas farmacológicas- uso concomitante de otros medicamentos**

Existen algunos casos en los cuales la condición de salud del paciente no parece ser la causa alternativa que condicione el apareamiento de una reacción

adversa. Existen casos en los que el notificador considera un solo fármaco como sospechoso, pero dentro del análisis integral se observa que el paciente llevaba otros fármacos (quizá de uso crónico). Entonces ¿es posible pensar en una interacción farmacológica?

Las interacciones farmacológicas son frecuentes y, de hecho, se consideran una de las primeras causas de fallo terapéutico y de potenciales ingresos hospitalarios (*Solberg et al. 2004*). Por esto se recomienda realizar un análisis temporal de los fármacos administrados. El punto de partida será el inicio de la reacción adversa y se analizan en retrospectiva todos los medicamentos que fueron prescritos y que efectivamente el paciente tomó. También podría presentarse el caso de que dos medicamentos introducidos simultáneamente pueden interaccionar para generar una reacción adversa (*Strandell et al. 2013*).

### **Prioridades de trabajo en farmacovigilancia**

Dentro de la rutina de un centro de farmacovigilancia, es necesaria la identificación de parámetros sugerentes de prioridad, el primero de ellos es la gravedad del evento adverso (*Food and Drug Administration 2016*). Se debe catalogar a las reacciones adversas como graves cuando cumpliera al menos uno de los criterios mencionados a continuación:

1. Hospitalización o prolongación de la hospitalización.
2. Atenta contra la vida.
3. Medicamento significativa.
4. Genera anormalidad o discapacidad.
5. Muerte.

Aquellas que no cumplieran ninguno de estos criterios, se considerarán como no graves, representando mayor prioridad de trabajo aquellas que son consideradas como graves.

Un segundo parámetro sugerente de prioridad serán las reacciones adversas desconocidas, por ejemplo, con el uso de enalapril (grupo farmacológico IECA) es conocida su asociación con la reacción adversa de tos. Esta es una reacción adversa *conocida*, puede ser relevante para el paciente, puesto que puede comprometer la adherencia al tratamiento y por tanto el éxito o fracaso del tratamiento farmacológico. Sin embargo, en términos de salud pública, no representa mayor relevancia. Por lo tanto, es importante mencionar que las

sospechas de reacciones adversas que no son descritas en la ficha técnica (ver conocimiento previo), es decir desconocidas, son aquellas que deben tener prioridad alta en el trabajo diario de un centro de farmacovigilancia.

### **Métodos utilizados para el análisis de causalidad en farmacovigilancia**

Existen más de 28 métodos para el análisis de causalidad en farmacovigilancia (*Aghabiakka, Savović, et al. 2008*) divididos principalmente en tres categorías:

- **Algoritmos:** son un conjunto de preguntas específicas con su correspondiente puntuación, esta puntuación por pregunta al final se suma y establece las categorías de asociación. Ejemplo: algoritmo de Naranjo.
- **Juicio de expertos:** es una evaluación individual, basada en conocimiento previo y la experiencia. Está basada en una metodología que depende de la experiencia del evaluador y no otorga puntajes. Ejemplo: Causalidad de la OMS-UMC.
- **Métodos probabilísticos/bayesianos:** utiliza datos específicos en un caso para transformar la estimación de probabilidad previa a la exposición en una estimación de probabilidad posterior. Ejemplo: Marshford.

### **Desventajas de los métodos de evaluación de causalidad en farmacovigilancia**

Es difícil establecer comparaciones directas entre los métodos, principalmente porque no se puede valorar estas estrategias de decisión bajo similares condiciones, por tanto, en farmacovigilancia no se puede establecer cual es un método “gold estándar” para ser aplicado.

Además, la evaluación obtenida por estos métodos puede cambiar en el tiempo, puesto que dependerá de la información contenida en la tarjeta amarilla y, por tanto, puede cambiar al momento que el notificador o el técnico de farmacovigilancia otorgue más información que aporte al análisis de causalidad (a favor o en contra). Por tanto, es un proceso cambiante.

Uno de los principales inconvenientes en el uso de métodos de causalidad en farmacovigilancia es la variabilidad intraevaluador, es decir, el mismo evaluador en espacios temporales diferentes puede evaluar de diferente manera la misma notificación. Y, variabilidad interevaluador, es decir, dos evaluadores pueden calificar o establecer una asociación diferente. Estas diferencias, tanto intraevaluador como interevaluador son pequeñas y en muchas ocasiones

obedecerán a la experiencia del evaluador (*Aghabiaka, Savovic, et al. 2008*).

Por tanto, es importante remarcar lo que no constituye un análisis de causalidad:

1. No existe un gold estándar, existen diferentes métodos.
2. No es un proceso rígido, por el contrario, es un proceso que puede cambiar en el tiempo.
3. No es un proceso automatizado, depende principalmente de la experiencia del evaluador. El uso de algoritmos permite que la evaluación sea un proceso sistemático y ordenado aplicado por los evaluadores.
4. No determina una asociación causal 100% segura, siempre existirá un nivel de incertidumbre en la categoría de asociación alcanzada.

## Algoritmos de causalidad

**Tabla 1:**

**Algoritmo de Naranjo** (World Health Organization 2003)

	Sí	No	No sabe
¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	1	0	0
¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	2	-1	0
¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	1	0	0
¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	2	-1	0
¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?	-1	2	0
¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0
¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?	1	0	0
¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	1	0	0
¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	1	0	0

*Definitiva: puntuación >9*

*Probable: puntuación 5-8*

*Posible: puntuación 1-4*  
*Dudosa: puntuación < 0*

**Tabla 2:**  
**Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia SEFV**  
(Meyboom & Royer 1992)

<b>Secuencia temporal</b>	
Compatible	+2
Compatible pero no coherente	+1
No hay información	0
Incompatible	-1
Reacción adversa debido a retiro del fármaco	+2
<b>Conocimiento previo</b>	
Reacción adversa conocida	+2
Conocida ocasionalmente	+1
Desconocida	0
Sin relación con el medicamento	-1
<b>Efecto de retirada</b>	
Reacción adversa mejora	+2
Reacción adversa no mejora	-2
No retirado no mejora la reacción	+1
No retirado mejora la reacción	-2
No hay información	0
Muerte o reacción adversa irreversible	0
No retirada pero hay tolerancia al efecto	+1
No retirado pero mejora con tratamiento sintomático	+1
<b>Reexposición</b>	
Positivo: Reacción adversa reaparece	+3
Negativa: El efecto adverso no reaparece	-1
No hay información	0
Muerte o reacción adversa irreversible	0
Positiva para una especialidad distinta con el mismo principio activo	+1
Positiva para una especialidad distinta con el mismo mecanismo de acción o reactividad cruzada	+1



Causas alternativas	
Sí: patología u otro medicamento	-3
Verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas	-1
Falta información	0
No existe	+1

### **Categorías de causalidad:**

*Improbable* < 0                      *Condiciona*l 1 - 3

*Posible* 4 - 5                        *Probable* 6 - 7

*Definida* > 8

**Tabla 3:**  
**Juicio de Expertos OMS/UMC (Uppsala Monitoring Center 2001)**

<p><b>1. Definitiva (<i>Certain</i>):</b> 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; <i>dechallenge</i>) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de reexposición (<i>rechallenge</i>) concluyente.</p>
<p><b>2. Probable (<i>Probable, Likely</i>):</b> 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 (<i>dechallenge</i>) el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición (<i>rechallenge</i>) para asignar esta definición.</p>
<p><b>3. Posible (<i>Possible</i>):</b> 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.</p>
<p><b>4. Improbable (<i>Unlikely</i>):</b> 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.</p>
<p><b>5. Condiciona</b>l/No clasificada (<i>Conditiona</i>l/ <i>Unclassified</i>): 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.</p>
<p><b>6. No evaluable/ Inclasificable (<i>Unassessable/Unclas</i>ifiable):</b> 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.</p>

Los tres métodos: de Naranjo, algoritmo de SEFV y el Juicio de Expertos de la OMS-UMC son métodos para la evaluación de causalidad ampliamente usados en la región. Por tal razón no serán objeto de discusión de este capítulo, sin embargo, es importante recordar que los parámetros generales de evaluación son similares y han sido explicados en secciones anteriores.

### **Análisis de causalidad en series de casos (bases de datos pequeñas)**

Las grandes bases de datos de farmacovigilancia requieren un análisis estadístico fuerte que se corresponde con el alto número de reportes que contiene (método cuantitativo), sin embargo, en bases de datos pequeñas las medidas estadísticas son de compleja aplicabilidad. En bases de datos pequeñas se pueden aplicar los criterios de causalidad a una serie de casos (método cualitativo); este método sencillo en varias ocasiones ha sido el punto de inicio de nuevas señales de seguridad de medicamentos (*Pedros et al. 2002*).

### **Patrones de asociación causal a identificar**

Como primer paso estará la identificación de tarjetas amarillas con la asociación fármaco-reacción adversa en estudio, la reacción puede ser grave y/o desconocida en ficha técnicas. Esta identificación en el mejor de los casos podría hacerse de manera electrónica en nuestra base de datos nacional, sin embargo, esto en muchos centros quizás no sea posible y se realice la identificación de manera manual. Independientemente del método de identificación de la asociación fármaco-reacción, el objetivo será identificar entre 3 y 30 casos; este número puede variar, y está principalmente relacionado a la facilidad de manejo de los datos, 50 casos dependiendo de la complejidad de la reacción podríamos considerarlo un número difícil de manejar.

El principal objetivo será analizar la presencia de patrones de asociación, esto dicho de otra forma, serán las similitudes en el conjunto o serie de casos. Para facilitar la identificación se aconseja construir una tabla donde las filas correspondan a los casos y las columnas a las variables a comparar. Se tratará de identificar los siguientes patrones:

**Grupo etario afectado:** existen asociaciones fármaco-reacción que pueden afectar a un grupo específico de edad, quizá niños o adultos mayores, esto estará de la mano con la indicación terapéutica aprobada, y puede ayudarnos a identificar casos de usos fuera de indicación (usos off-label).

**Diferentes lugares:** es importante considerar que, si trabajamos con la base de datos nacional, potencialmente tendremos casos de diferentes lugares del país. Sin embargo, también podremos identificar si el paciente es ambulatorio o paciente hospitalizado (diferentes lugares de atención).

**Gravedad de la reacción adversa:** considerar los criterios de gravedad de las reacciones adversas.

**Desenlace de la reacción:** considerar si el paciente se ha recuperado del evento adverso.

**Principales medicamentos sospechosos y concomitantes:** este es el corazón del análisis puesto que será necesario detallar los medicamentos sospechosos y aquellos medicamentos concomitantes. De los medicamentos sospechosos, será importante tratar de identificar fecha de inicio y fecha fin del medicamento, así como de los concomitantes en relación temporal con la reacción adversa en estudio.

**Tiempo de latencia:** recordando que el tiempo de latencia se calcula desde el día de inicio del medicamento hasta el día de inicio de la reacción adversa, en la serie de casos se podrá observar la consistencia del tiempo de latencia, ejemplo: la mayoría de los casos presentan un tiempo de latencia menor de 1 mes.

**Principales comorbilidades:** podemos identificar patologías cuya base fisiopatológica puede ser considerada un factor de riesgo para precipitar la aparición de una reacción adversa. De igual manera la identificación de patologías de base en los casos permitirá identificar potenciales causas alternativas.

**Efecto de retirada o reducción de la dosis del medicamento:** para establecer este criterio es importante contar con la información relativa a la fecha fin del medicamento.

**Análisis de causalidad individual:** al tener una serie de casos, los análisis de causalidad individual son de relevancia, pero no son imprescindibles, ya que en la serie de datos es más importante la búsqueda de patrones.

## Bibliografía

- . Agbabiaka, T.B., Savovic, J. & Ernst, E., 2008. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug safety*, 31(1), pp.21–37.
- . Aguiar-Bautista, A., Fernández San José, B. & Olmo- Quintana, V., 2009. Importancia de la ficha técnica del medicamento. *Boletín Canario de Uso Racional de Medicamentos*, 2, pp.1–8. Disponible en [http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/1d610d49-31b7-11df-b5d7-a3a2fbcfb2f35/BolcanFichaTecnica17\\_02\\_2009.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/1d610d49-31b7-11df-b5d7-a3a2fbcfb2f35/BolcanFichaTecnica17_02_2009.pdf). Consultado: abril 9, 2018.
- . deLemos, A.S. et al., 2016. Amoxicillin–Clavulanate-Induced Liver Injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(8), pp.2406–2416.
- . Food and Drug Administration, 2016. Reporting Serious Problems to FDA - *What is a Serious Adverse Event?* Disponible en <https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>. Consultado: abril 24, 2018.
- . Haller, M.C. et al., 2016. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), p.CD005632.
- . Hampp, C. & Pippins, J., 2017. Pioglitazone and bladder cancer: FDA's assessment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(2), pp.117–118.
- . Hanafi, S. et al., 2012. Knowledge, attitudes and practice of nurse regarding adverse drug reaction reporting. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 17(1), pp.21–5.
- . Höfler, M., 2005. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerging themes in epidemiology*, 2, p.11.
- . Javadi, M.R. et al., 2017. An interprofessional collaboration between medicine and pharmacy schools: designing and evaluation a teaching program on practice prescribing. *J Res Pharm Pract*, 6(3), pp.178–81.
- . Meyboom, R.H.B. & Royer, R.J., 1992. Causality classification at pharmacovigilance centres in the european community. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1(2), pp.87–97.
- . Pagotto, C., Varallo, F. & Mastroianni, P., 2013. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 29(4), pp.410–417.
- . Pedrós, C., Cereza, G. & Laporte, J.-R., 2002. First spontaneous reports of adverse reactions to the new selective COX-2 non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Medicina clínica*, 118(11), pp.415–7.
- . Pérez García, M. & Figueras, A., 2011. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: Direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 20(12), pp.1295–1302.

- . Plessis, L. et al., 2017. Lack of essential information in spontaneous reports of adverse drug reactions in Catalonia—a restraint to the potentiality for signal detection. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), pp.751–758.
- . Renet, S. et al., 2015. Extreme Bradycardia After First Doses of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients Receiving Amiodarone: 2 Cases Including a Rechallenge. *Gastroenterology*, 149(6), p.1378–1380.e1.
- . Selva-O’Callaghan, A. et al., 2018. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(3), pp.215–224.
- . Solberg, L.I. et al., 2004. Measuring patient safety in ambulatory care: potential for identifying medical group drug-drug interaction rates using claims data. *The American journal of managed care*, 10(11 Pt 1), pp.753–9.
- . Strandell, J., Norén, G.N. & Hägg, S., 2013. Key Elements in Adverse Drug Interaction Safety Signals. *Drug Safety*, 36(1), pp.63–70.
- . Svendsen, K. et al., 2017. Reported time to onset of neurological adverse drug reactions among different age and gender groups using metoclopramide: an analysis of the global database Vigibase®. *European Journal of Clinical Pharmacology*.
- . Uppsala Monitoring Center, 2001. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos, p.32. Disponible en <http://who-umc.org/graphics/24751.pdf>.
- . World Health Organization, 2003. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: Anexo 5.3 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM. WHO. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html>. Consultado: Abril 24, 2018.
- . World Health Organization, 2002. The Importance of Pharmacovigilance—Safety Monitoring of Medicinal Products. , p.7. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>. Consultado: julio 7, 2015.

### Introducción

La inmunización es una de las intervenciones de Salud Pública más efectiva para proteger a la población de enfermedades inmunoprevenibles. La inmunización ha salvado millones de vidas. Las vacunas modernas son seguras y efectivas. Sin embargo, como los otros fármacos, las vacunas no están libres de producir reacciones adversas.

Las vacunas rara vez causan reacciones adversas severas y las reacciones comunes son menores y autolimitadas.

El monitoreo de la seguridad de las vacunas se realiza a través de la búsqueda de **eventos supuestamente atribuidos a la vacunación e inmunización** (AEFI, por sus siglas en inglés). Un AEFI puede ser causado por una reacción a la vacuna, pero a menudo, si el evento es serio, el evento es coincidente a la vacunación. Otros eventos pueden ser causados por un error en la administración o manejo de la vacuna. Independientemente de la causa específica, un AEFI puede conducir a sospechar de las vacunas y que los padres puedan rechazar la inmunización futura de sus niños, haciéndolos susceptibles a enfermedades inmunoprevenibles que son incapacitantes y ponen en peligro la vida.

La farmacovigilancia de vacunas, la cual incluye la vigilancia de AEFI (es decir, colección sistemática de datos sobre eventos clínicamente importantes posteriores a la inmunización, que proporciona información sobre investigaciones que conducen a medidas de seguimiento necesarias), debe ser parte de los programas de inmunizaciones porque ayuda a mantener la confianza de la población en el programa.

A medida que las enfermedades inmunoprevenibles se vuelven menos prevalentes como resultado de programas de inmunización efectivos, se le dará mayor atención pública al AEFI. Además, vacunas nuevas están siendo incluidas en los programas y los esquemas contienen más antígenos de vacunas, algunos incluidos en vacunas multivalentes. Por ejemplo, en lugar de las vacunas trivalentes (DTP), la mayoría de los países ahora usan vacunas combinadas tetravalentes (DTP-Hib o DTP-Hep B) o pentavalentes

(DTP-HepBHib). Con las enfermedades emergentes, como la gripe H1N1, ha aumentado la demanda de vacunas contra la influenza estacional y pandémica. Un aumento en el número de vacunas administradas (por ejemplo, en campañas de inmunización masivas) conducirá a más AEFI, algunos se asocian con vacunas o con la inmunización y otros no están relacionados con ellas (es decir, por eventos fortuitos). Las reacciones relacionadas con el error de inmunización (anteriormente conocido como “error programático”) también pueden aumentar. La notificación e investigación de AEFI pueden usarse para identificar y corregir las reacciones relacionadas con el error de inmunización y pueden ayudar a distinguir un evento coincidente inconsistente de una reacción a la vacuna y otros eventos relacionados con la inmunización. La vigilancia de AEFI permite una gestión adecuada de AEFI y evita respuestas inapropiadas a los reportes de AEFI que pueden crear una sensación de crisis. Por ejemplo, sin un sistema de vigilancia de la seguridad de las vacunas, un evento fortuito puede confundirse con una reacción a la vacuna y podría llevar a una suspensión inapropiada de la vacuna del programa.

La conciencia pública sobre la seguridad de las vacunas ha aumentado a través de un mayor acceso a la información a través de Internet, la televisión y otros medios de comunicación. Además, la vigilancia de la seguridad de las vacunas por parte de los prestadores de servicios de salud ha aumentado debido al fortalecimiento de la vigilancia de los AEFI.

Para determinar si una vacuna se relaciona causalmente con un AEFI o el AEFI es una mera coincidencia, se requiere una investigación detallada y una evaluación de la causalidad. A fin de mantener y mejorar la confianza de la población en los programas nacionales de inmunizaciones, todos los prestadores de servicios de salud deben estar pendientes de los AEFI y estar preparados para responder a las inquietudes de la población. La respuesta oportuna a las preocupaciones de la población sobre la seguridad de las vacunas, así como la comunicación inmediata, protegerán a la población y preservarán la integridad del programa de inmunizaciones.

### **Eventos adversos posteriores a la inmunización (AEFI)**

Las vacunas utilizadas en los programas nacionales de inmunizaciones son extremadamente seguras y efectivas. Sin embargo, ninguna vacuna es totalmente segura y las reacciones adversas pueden ocurrir. Además de las vacunas

en sí, el proceso de inmunización es una fuente potencial de reacciones adversas. Un AEFI es cualquier incidencia médica adversa que sigue a la inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable o no deseado, un hallazgo de laboratorio anormal, síntoma o enfermedad. Los eventos adversos reportados pueden ser causados por las vacunas o por el proceso de inmunización o ser eventos coincidentes que no se deben a la vacuna o al proceso de inmunización sino que son temporalmente asociados a la inmunización.

En 2012, la clasificación existente sobre la categorización de causa específica de AEFI fue revisada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y la OMS, y se introdujo la nueva categorización, según se detalla en la siguiente tabla:

Reacciones relacionadas a la vacuna	Definición
Reacción relacionada a la vacuna	AEFI causado o precipitado por una vacuna debido a una o más de las propiedades inherentes de la vacuna.
Reacción relacionada con defectos en la calidad de la vacuna	AEFI causado o precipitado por una vacuna que se debe a uno o más defectos de calidad de la vacuna, incluido su dispositivo de administración proporcionado por el fabricante.
Reacción relacionada a Error de inmunización (anteriormente “Error programático”)	AEFI causado por una manipulación inadecuada de la vacuna, prescripción o administración y, por lo tanto, por su naturaleza es evitable.
Reacción por ansiedad a la inmunización	AEFI que surge de la ansiedad por la inmunización.
Evento coincidente	AEFI causado por algo más que la vacuna, error de inmunización o ansiedad por la inmunización.

## Reacciones a la vacuna

Las reacciones a la vacuna se pueden agrupar en dos categorías:

### ***1. Reacciones a la vacuna de causa específica***

- Reacción relacionada a la vacuna.
- Reacción relacionada con defectos en la calidad de la vacuna.
- 

### ***2. Reacciones a la vacuna según gravedad y frecuencia***

- Reacciones comunes o leves.
- Reacciones raras o serias.



## ***1. Reacciones a la vacuna de causa específica***

La nueva categorización por causa específica es importante para la toma de decisiones sobre una vacuna, ya que diferencia claramente los tipos de reacciones posibles relacionadas con los componentes de una vacuna.

Una reacción relacionada a la vacuna es la reacción de un individuo a las propiedades inherentes de la vacuna, incluso cuando la vacuna ha sido preparada, manipulada y administrada correctamente. Muy a menudo el mecanismo exacto de una reacción relacionada a la vacuna es poco conocida. La reacción puede deberse a una reacción idiosincrática mediada por el sistema inmune (por ejemplo, anafilaxia) o a la replicación del agente microbiano asociado a la vacuna (por ejemplo, poliomielitis después de la vacuna antipoliomielítica oral que contiene virus vivo atenuado). Sin embargo, es importante señalar que, entre ciertas personas de alto riesgo hay una mayor probabilidad de ocurrencia de estas reacciones raras relacionadas a la vacuna, las cuales no ocurren en la mayoría de los vacunados.

Una reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna se debe a un defecto en una vacuna (o su dispositivo de administración) que se produjo durante el proceso de fabricación.

Tal defecto puede tener un impacto en la respuesta de un individuo y así aumentar el riesgo de reacciones adversas a la vacuna. La inactivación insuficiente del agente de vacuna de tipo salvaje (por ejemplo, poliovirus salvaje) durante el proceso de fabricación o la contaminación introducida durante el proceso de fabricación podría producir reacciones relacionadas con un defecto en la calidad de la vacuna. En los primeros años de los programas de inmunizaciones, se informaron algunas reacciones relacionadas con defectos en la calidad de vacunas importantes. Sin embargo, desde la introducción de las buenas prácticas de manufactura (BPM), las reacciones de este tipo son muy raras. Dado que los fabricantes de vacunas han comenzado a seguir las BPM y las Autoridades Regulatorias Nacionales (ARN) se han fortalecido, el riesgo potencial de tales defectos de calidad es ahora raro.

## ***2. Reacciones a la vacuna según gravedad y frecuencia***

La mayoría de las reacciones a las vacunas son leves y desaparecen por sí solas. Las reacciones severas son muy raras y, en general, no resultan en muerte o discapacidad a largo plazo. La frecuencia de ocurrencia de las reacciones adversas reportadas se muestra a continuación:

Categoría de frecuencia	Frecuencia en proporción	Frecuencia en %
Muy común	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Común (frecuente)	$\geq 1/100$ y $< 1/10$	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común (infrecuente)	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$	$\geq 0.1\%$ y $< 1\%$
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$	$\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$
Muy rara	$< 1/10000$	$< 0.01\%$

### ***Reacciones comunes, leves a las vacunas***

El objetivo de una vacuna es inducir inmunidad haciendo que el sistema inmunitario del receptor reaccione a los antígenos de la vacuna. Las reacciones locales, fiebre y los síntomas sistémicos pueden aparecer como parte de la respuesta inmune. Además, algunos de los componentes de la vacuna (por ejemplo, adyuvantes, estabilizadores o conservantes) pueden producir reacciones. Una vacuna eficaz y segura produce la mejor inmunidad posible y reduce estas reacciones al mínimo.

La aparición de reacciones locales tales como dolor, hinchazón y/o enrojecimiento en el sitio de inyección varía según el tipo de antígeno. Por ejemplo, estas reacciones locales se reportan muy comúnmente ( $> 10\%$ ) con la vacuna DPT de célula entera, mientras que para DPT acelular solo es una reacción común con una frecuencia de 1-10%. La vacuna BCG causa una reacción local específica que comienza como una pápula dos o más semanas después de la inmunización, luego se ulcera y sana después de varios meses, dejando una cicatriz. El queloide (tejido cicatricial engrosado) de la lesión por BCG es más común entre las poblaciones africanas y asiáticas.

La aparición de reacciones sistémicas también varía según el tipo de antígeno. La fiebre es una reacción sistémica muy común ( $> 10\%$ ) reportada para la mayoría de los antígenos. Otras reacciones sistémicas comunes (por ejemplo, irritabilidad, malestar general, pérdida de apetito) también pueden ocurrir después de muchos antígenos, y con la vacuna DPT de célula entera se reporta con mayor frecuencia estas reacciones sistémicas que con la vacuna DPT acelular. Para las vacunas de virus atenuados como sarampión, paperas y rubéola (SPR) y polio oral, las reacciones sistémicas pueden ocurrir desde una infección por el virus de la vacuna. La vacuna contra el sarampión puede causar fiebre, erupción cutánea y/o conjuntivitis, pero es muy leve en comparación con el sarampión “salvaje”. Sin embargo, puede ser grave e

incluso fatal para personas gravemente inmunocomprometidas. Las reacciones a las vacunas contra las paperas y rubéola son poco frecuentes y afectan a menos del 1% de los niños. La vacuna contra la rubéola comúnmente causa síntomas en adultos, con un 15% de dolores en las articulaciones. Las reacciones sistémicas a la vacuna contra polio oral son poco comunes y afectan a menos del 1% de los vacunados con diarrea, dolor de cabeza y/o dolor muscular.

Es importante observar que estas reacciones a la vacuna son una respuesta esperada al antígeno de la vacuna. Sin embargo, si la frecuencia de reacciones observadas a la vacuna es significativamente más alta a la frecuencia de reacciones esperadas, se necesita realizar una investigación.

### ***Reacciones a las vacunas raras, más serias***

Los términos “serio” y “severo” se usan a menudo como términos intercambiables, pero son diferentes.

Un AEFI se considerará “serio” si resulta en muerte, es una amenaza para la vida, requiere o prolonga la hospitalización, produce discapacidad/incapacidad significativa, es una anomalía congénita o requiere intervención para prevenir daño o deterioro permanente. “Severo” se usa para describir la intensidad de un evento específico (leve, moderado o severo). El evento en sí, sin embargo, puede ser de importancia médica relativamente menor. Por ejemplo, la fiebre es común y es un evento médico relativamente menor pero, de acuerdo con su gravedad, puede calificarse como leve o moderado. La anafilaxia, por otro lado, es siempre un evento serio y que pone en peligro la vida. La mayoría de las reacciones de vacunas raras y más graves (por ejemplo, convulsiones, trombocitopenia, episodios hipotónicos-hiporreactivos, llanto persistente inconsolable) no conducen a problemas a largo plazo. La anafilaxia, aunque potencialmente mortal, es tratable. La encefalopatía es una reacción rara a la vacuna contra sarampión o DPTa, pero no es seguro que estas vacunas de hecho causen encefalopatía.

### ***Reacciones relacionadas con errores de inmunización***

El uso de la vacuna incluye todos los procesos que ocurren después de que la vacuna ha salido del sitio de fabricación/envasado, por ejemplo, manipulación, prescripción y administración de la vacuna.

Las reacciones relacionadas con el error de inmunización son prevenibles y desvían la atención del beneficio del programa de inmunizaciones.

La identificación y corrección de estos errores de manera oportuna son, por lo tanto, de gran importancia.

Una reacción relacionada con el error de inmunización a veces puede conducir a un grupo de eventos asociado con la inmunización. Estos clústeres generalmente están vinculados a un prestador de servicios de salud, o incluso a viales individuales o múltiples de vacunas que han sido contaminadas o inadecuadamente preparadas. Por ejemplo, la congelación de la vacuna durante el transporte puede conducir a un aumento en las reacciones locales.

Los síntomas que surgen de un error de inmunización pueden ayudar a identificar la causa probable. Por ejemplo, niños inmunizados con vacuna contaminada (generalmente por la bacteria *Staphylococcus aureus*) se enferma en pocas horas con una reacción en el sitio de inyección (sensibilidad local, enrojecimiento e hinchazón) y luego desarrollan síntomas sistémicos (vómitos, diarrea, alta temperatura, rigidez y colapso circulatorio). El examen bacteriológico del vial, si aún está disponible, puede confirmar la fuente y el tipo de infección.

Los abscesos estériles son reacciones locales raras (~ 1 por 100.000 dosis) por vacunas que contienen aluminio, especialmente DPT. La agitación inadecuada de la vacuna antes de su uso, inyección superficial y el uso de vacunas congeladas aumentan el riesgo de abscesos estériles y reacciones locales. La contaminación de la vacuna o el equipo de inyección también pueden conducir a un absceso bacteriano. Para la vacuna BCG, el absceso por inyección puede ser el resultado de una técnica inadecuada de inyección (inyección subcutánea en lugar de intradérmica).

No tomar en cuenta las contraindicaciones puede provocar reacciones serias a las vacunas y se considera un error de inmunización. El personal de inmunizaciones debe estar consciente de las contraindicaciones absolutas y relativas. Cualquier incertidumbre debe referirse a un nivel superior: gerente de programa, pediatra o médico. Sin embargo, es igualmente importante no reaccionar de forma exagerada a las contraindicaciones falsas ya que esto puede llevar a pérdidas de oportunidades para la vacunación, reduciendo la cobertura y aumentando así el riesgo de enfermedad tanto en los individuos como en la comunidad.

Los trabajadores de la salud también necesitan una comprensión clara de las contraindicaciones y precauciones. Las precauciones no son contraindicaciones, pero la decisión de vacunar requiere una evaluación de cada caso en la que el riesgo de la vacuna se equilibra con el beneficio potencial.

Por ejemplo el uso de vacunas vivas en el embarazo. Las vacunas que se recomiendan durante el embarazo beneficiarán y protegerán tanto a la madre como al recién nacido.

Sin embargo, el uso limitado de la vacunación en el embarazo se debe principalmente al potencial riesgo de daño al feto. Este riesgo se limita a las vacunas vivas atenuadas que conllevan un riesgo teórico de infección al feto. Los fabricantes de vacunas mencionan el embarazo como una contraindicación en los insertos del envase, no por evidencia probada de daño sino como precaución porque hay pocos estudios de vacunación de mujeres embarazadas y hay información limitada sobre seguridad comprobada o daño al feto.

Para evitar o minimizar el error de inmunización, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Mantener la cadena de frío en todos los niveles.
- Las vacunas deben reconstituirse solo con los diluyentes suministrados por el fabricante.
- La vacuna reconstituida debe usarse dentro de las seis horas posteriores a la reconstitución; debería descartar al final de cada sesión de inmunización y nunca debe conservarse.
- No se deben almacenar las vacunas con otros medicamentos o sustancias en el refrigerador del centro vacunatorio.
- Los trabajadores de la inmunización deben estar adecuadamente capacitados y supervisados para garantizar que se sigan los procedimientos adecuados.
- Se necesita una investigación epidemiológica cuidadosa de un AEFI para identificar la causa y corregir las prácticas de inmunización.
- Antes de la inmunización, se debe prestar atención adecuada a las contraindicaciones.
- El seguimiento y acciones correctivas después de las reacciones relacionadas con el error de inmunización debe basarse en los resultados de la investigación. Dependiendo de la naturaleza del error de inmunización, estas acciones pueden ser tanto generales (por ejemplo, entrenamiento y capacitación) y específico (por ejemplo, fortalecimiento del mantenimiento de la cadena de frío si el problema se encuentra relacionado a los problemas de la cadena de frío). El monitoreo continuo y la supervisión de apoyo pueden ayudar a minimizar estos eventos adversos.

### ***Reacciones relacionadas a la ansiedad por la inmunización***

Las personas a nivel individual o grupal pueden estresarse y reaccionar anticipadamente ante cualquier tipo de inyección. Esta reacción no está relacionada con el contenido de la vacuna.

El desmayo (síncope vasovagal o síncope) es relativamente común, particularmente en niños de más de cinco años de edad y entre los adolescentes. El desmayo no requiere ningún manejo clínico más allá de colocar al paciente en una posición reclinada. La probabilidad de desmayo debe preverse cuando se inmunizan a niños mayores. Se puede reducir minimizando el estrés entre los que esperan la inyección, a través de cortos tiempos de espera, habitación y temperaturas confortables, preparación de la vacuna fuera de la línea de visión del receptor y privacidad durante el procedimiento.

La hiperventilación como resultado de la ansiedad sobre la inmunización conduce a síntomas específicos como aturdimiento, mareos, hormigueo alrededor de la boca y en las manos. Esto es también común en campañas de vacunación masiva.

Los niños más pequeños tienden a reaccionar de manera diferente, y el vómito es un síntoma común de ansiedad. La detención de la respiración también puede ocurrir y puede dar lugar a un breve período de inconsciencia hasta que la respiración se reanuda. Los niños pequeños también pueden gritar o huir para evitar la inyección. Estas reacciones no están relacionadas con la vacuna, sino con la inyección. Algunas personas pueden tener fobia a la aguja, lo que agrava tales reacciones.

Si la inmunización se realiza en forma masiva, la histeria es posible, especialmente si un vacunado se desmaya o tiene alguna otra reacción como escozor, debilidad de extremidades, etc. En algún momento, estos casos pueden incluso requerir hospitalización y causar preocupación de salud pública. Las explicaciones claras sobre la inmunización disminuirán el nivel de ansiedad sobre las inyecciones y por lo tanto, reducir la probabilidad de que ocurra.

### **Eventos coincidentes**

Un evento puede ocurrir coincidentemente con la inmunización y algunas veces ser falsamente atribuido a la vacuna, es decir, una asociación temporal casual. Tales asociaciones temporales son inevitables dado el gran número de dosis de vacunas administradas, especialmente en una campaña de inmunización masiva.

Las vacunas normalmente se administran tempranamente en la vida cuando las infecciones y otras enfermedades son comunes, incluidas las manifestaciones de afecciones congénitas o neurológicas subyacentes.

Por lo tanto, es posible encontrar muchos eventos, incluso muertes que pueden ser falsamente atribuidas a la vacuna por una asociación casual.

Por ejemplo, una mayor incidencia del síndrome de muerte súbita del lactante alrededor de la edad de la inmunización en la primera infancia. En consecuencia, muchos casos de muerte súbita ocurren en niños que han sido vacunados recientemente. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la asociación de muerte súbita y la inmunización es una coincidencia y no es causal.

Los eventos adversos coincidentes pueden ser predecibles. La cantidad de eventos esperados depende del tamaño de la población y la incidencia de la enfermedad o la muerte en la comunidad.

El número real de muertes coincidentes depende del tamaño de la población, tasa de mortalidad infantil, número de episodios de inmunización y cobertura de inmunización.

Cuando se comparan los eventos esperados con los observados, es posible utilizar el análisis estadístico para garantizar que las diferencias no sean simplemente el resultado de la casualidad. En general, los eventos coincidentes que no están claramente relacionados pueden requerir investigación, sobre todo cuando ciertos eventos graves pueden ser atribuidos a la vacuna por los padres, el público o los medios de comunicación, debido a la estrecha asociación temporal con la inmunización, especialmente si el niño estaba previamente sano.

Tales casos deben ser investigados para disipar el miedo público y mantener la credibilidad.

Responder a las preocupaciones de la población sobre la inmunización es importante para mantener la confianza en el programa de inmunizaciones. La disponibilidad de información sobre las tasas de eventos coincidentes reportados puede ser útil en la investigación de un AEFI.

Si los mismos eventos o eventos similares afectan a otros en el mismo grupo de edad y alrededor del mismo tiempo pero esos otros no recibieron la(s) vacuna(s) sospechosa(s), entonces un evento coincidente es más probable. También puede haber evidencia que demuestre que el evento no está relacionado con la inmunización.

Con una mayor conciencia de la vigilancia de AEFI, incluso el personal de salud puede informar más eventos coincidentes. Además, con la introduc-

ción de una nueva vacuna, hay una tendencia a informar cualquier AEFI, incluidos los eventos coincidentes. Es crucial diferenciar estos eventos coincidentes reportados de las señales potenciales.

### **Sistema de vigilancia de seguridad de la inmunización**

La farmacovigilancia es la práctica de detectar, evaluar, comprender, responder y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos, incluidas las reacciones a las vacunas. La farmacovigilancia es ahora una parte integral de la regulación de la seguridad de las drogas y las vacunas. Si bien las actividades de farmacovigilancia de los organismos reguladores y de salud pública son igualmente sólidas para los medicamentos y las vacunas, la vigilancia de AEFI a menudo depende de diferentes sistemas y procedimientos. La seguridad de la inmunización es el proceso de asegurar y monitorear la seguridad de todos los aspectos de la inmunización, incluida la detección e investigación de los eventos adversos, la calidad de la vacuna, el almacenamiento y manejo de la vacuna, la administración de vacunas, la eliminación de objetos corto punzantes y el manejo de desechos.

Los objetivos específicos de la vigilancia de la seguridad de la inmunización son:

- Detectar e identificar problemas con las vacunas que podrían deberse a las propiedades inherentes de una vacuna o defectos de calidad, y detectar, corregir y prevenir las reacciones relacionadas con errores de inmunización.
- Determinar la frecuencia de reacciones observadas de la vacuna y relacionarla con la frecuencia de reacciones esperadas en la población, por país, por región y a nivel mundial.
- Garantizar que los eventos coincidentes no se confundan con las reacciones de la vacuna y, por lo tanto, afecten negativamente al programa de inmunizaciones.
- Garantizar y facilitar la evaluación de la causalidad de los reportes de AEFI (casos).
- Identificar clústeres o frecuencias inusualmente altas de AEFI, incluso si se consideran leves.
- Identificar eventos que pueden indicar una reacción vacunal previamente desconocida y potencial (es decir, una señal) y generar nuevas hipótesis sobre la relación causal entre el evento y la vacuna (esto requerirá más investigaciones para apoyar o refutar la hipótesis).



- Mantener la confianza de la comunidad y del personal de salud en el programa de inmunizaciones mediante respuestas apropiadas y oportunas a sus preocupaciones sobre la seguridad de la inmunización.
- Crear conciencia sobre la seguridad de la inmunización entre los padres, la comunidad, los medios de comunicación y otras partes interesadas sin poner en peligro el programa de inmunizaciones.
- Colaborar y compartir información con las autoridades reguladoras para garantizar la seguridad de las vacunas.
- Garantizar que los canales de comunicación sobre AEFI entre la ARN y el programa de inmunizaciones están claros y la unidad encargada de la vigilancia de la seguridad de la inmunización proporcione regularmente información.
- Colaborar y compartir información con las oficinas regionales de la OMS y a nivel mundial para generar información adicional sobre la seguridad de las vacunas.

En 2018 se publicó un estudio que mostró las tendencias de los datos nacionales de los AEFI notificados oficialmente por los países y sugiere que el sistema mundial de monitoreo de la seguridad de las vacunas en general ha mejorado en los últimos 16 años (2000-2015). Sin embargo, las notificaciones de AEFI siguen siendo inexistentes o irregulares en la mayoría de los países y existen grandes diferencias entre las regiones. Las regiones de Asia Sudoriental, América y Europa tienen la mayor proporción de países que notifican AEFI. En países con pocas o sin notificaciones de AEFI, incluso el incremento en el número de dosis de vacunas administradas tendrá un efecto nulo o limitado sobre la proporción de notificación. Las variaciones en los requisitos para la notificación de AEFI podrían explicar en parte esta diferencia, por ejemplo, en algunos países se recopilan AEFI severos y leves, aunque otros solo notifican AEFI severos. La vigilancia espontánea de AEFI siempre se caracteriza por un alto grado de subregistro. Además, en muchos lugares, no existe la cultura del monitoreo de seguridad como parte del proceso de calidad para el programa. En cambio, una “cultura del miedo” puede estar presente en algunos países, en los que el personal de salud teme ser culpado o castigado si notifican AEFI. Esto ha sido documentado especialmente en países de bajos y medianos ingresos, lo que ilustra la falta de compromiso político y la capacitación insuficiente de los trabajadores de la salud.

En muchos países, se ha observado que la notificación de AEFI es irregular a lo largo del tiempo. Si existe un incremento en la notificación de AEFI puede deberse a la realización de actividades complementarias a la vacunación con mayor énfasis en los AEFI y a las capacitaciones durante un período de tiempo limitado. En otros casos, la introducción de nuevas vacunas ha llevado a una mayor atención a la vigilancia de la seguridad y, en ocasiones, el aumento de la notificación puede deberse a una sensación de inseguridad hacia una nueva vacuna. Como los picos anuales ocasionales en los reportes de AEFI de países individuales pueden afectar los totales mundiales y regionales, el progreso en la capacidad de seguridad de la vacuna debe evaluarse en función de la consistencia de los reportes de AEFI a lo largo del tiempo. China ha presentado un incremento más consistente en la notificación de AEFI, lo que refleja un esfuerzo concertado de las autoridades nacionales para mejorar su sistema de vigilancia de la seguridad de las vacunas. El sistema de vigilancia de AEFI de China se inició en 2005, y desde 2008 se ha utilizado un sistema en línea para recopilar datos a nivel nacional sobre la seguridad de las vacunas. En 2010 se emitió una guía nacional de vigilancia de AEFI, y en parte fue debido a que el Ministerio de Salud reconoció el papel importante que desempeñó la vigilancia de AEFI durante la gran campaña de vacunación contra la influenza en la pandemia de influenza A (H1N1) de 2009. Desde entonces, las autoridades chinas han mejorado continuamente sus procesos de investigación de AEFI grave, monitoreando señales de seguridad y analizando el perfil de seguridad de sus vacunas fabricadas, incluyendo el monitoreo de productos usados fuera del país, como la vacuna viva atenuada de la cepa SA 14-14-2 del virus de encefalitis japonesa.

La presentación y evaluación de los reportes de AEFI, la investigación de casos graves y la respuesta adecuada a los casos de AEFI son esenciales para garantizar la calidad y la seguridad de los servicios de inmunizaciones. Distinguir casos severos de AEFI de otros casos ayudaría a comprender mejor el tipo de eventos para los cuales se realiza el monitoreo de seguridad. Según la OMS, los AEFI serios o los grupos AEFI también requieren una investigación inmediata y, por lo tanto, podrían prestarse a una evaluación adicional, en particular para completar y puntualizar.

La vigilancia pasiva de AEFI es uno de los componentes más básicos de un sistema de monitoreo de seguridad de vacunas.

Las vacunas son diferentes a la mayoría del resto de medicamentos, ya que se administran a poblaciones grandes y en su mayoría sanas, incluidos bebés y niños, por lo que existe una baja tolerancia a los posibles riesgos o efectos secundarios. Además, los beneficios a largo plazo de la inmunización para reducir o eliminar las enfermedades infecciosas pueden inducir a la complacencia debido a la ausencia de casos. Sin embargo, como se demostró en brotes recientes de sarampión en Europa y Estados Unidos, la reaparición de la enfermedad ocurre tan pronto como cae la cobertura de la vacuna. Los temores a las vacunas sin fundamento como los que asocian la vacuna combinada contra el sarampión, las paperas y la rubéola con el autismo y las vacunas de células enteras contra la tos ferina con encefalopatía también pueden tener impactos masivos, lo que reduce el uso de la vacuna y el resurgimiento de la enfermedad. La evaluación de seguridad de las vacunas es exhaustiva y continua; comenzando con la evaluación no clínica de sus componentes individuales en términos de pureza, estabilidad y esterilidad, continuando a lo largo de la fase de desarrollo clínico y toda la duración del uso de la vacuna, incluida la aprobación posterior. La amplitud y profundidad de las evaluaciones de seguridad llevadas a cabo en múltiples niveles por una serie de organizaciones independientes aumenta la confianza en el rigor con el que se investigan y gestionan los posibles riesgos o efectos secundarios. La industria, las agencias reguladoras, la academia, la comunidad médica y el público en general juegan un papel en el monitoreo de la seguridad de las vacunas. Dentro de estos grupos de partes interesadas, el profesional de la salud y el proveedor de la vacuna tienen roles clave en la prevención, identificación, investigación y manejo de eventos adversos posteriores a la inmunización (AEFI). Las pautas y los algoritmos ayudan a determinar si el AEFI puede haber sido causado por la vacuna o si es una coincidencia. Se motiva a los prestadores de servicios de salud a investigar rigurosamente los AEFI y a informarlos a través de los procesos de informes locales. El objetivo final para todas las partes es garantizar que las vacunas tengan un perfil favorable de riesgo-beneficio.

Para detectar posibles eventos adversos graves que pueden no identificarse en los ensayos clínicos de vacunas previas a la autorización se requiere una vigilancia exhaustiva de los eventos adversos posteriores a la inmunización (AEFI). Los sistemas de vigilancia han sido tradicionalmente pasivos, dependiendo de los reportes espontáneos, pero se están incorporando cada

vez más vigilancia activa y estrategias complementarias en los programas de seguridad de vacunas. Estos incluyen la detección activa de condiciones de interés específicas (por ejemplo, hospitalización), la supervisión de nuevas fuentes de datos y metodologías en tiempo real para detectar cambios en los datos de seguridad de vacunas en estas fuentes. La evaluación de la causalidad de los AEFI determina si una asociación temporal puede haber ocurrido solo por casualidad. Se requieren fuertes redes locales de seguridad de vacunas para apoyar los programas nacionales de inmunizaciones, con avances recientes en el desarrollo de un marco para los países de bajos y medianos ingresos. Se requiere cada vez más una colaboración global para abordar los desafíos en la vigilancia activa de los AEFI, en particular para eventos adversos serios poco frecuentes.

El estudio realizado en Albania sobre el conocimiento, práctica y enfoques de los profesionales de la salud ante los eventos adversos posteriores a la inmunización y su notificación, concluye que a pesar de detectarse un AEFI, aún existen algunas barreras para notificarlo.

Sin embargo, a pesar de las barreras de la notificación, el subregistro podría atribuirse a las vacunas menos reactivas durante los últimos años. Esto disminuye la conciencia de los trabajadores de la salud sobre la notificación de AEFI, ya que no es necesario que utilicen con frecuencia el formato de notificación. Si bien el número de profesionales de la salud que temen las consecuencias personales es bajo, este podría ser un factor que contribuye a la mala percepción de la vigilancia de AEFI.

El fortalecimiento de los sistemas de notificación mediante el aumento de la participación y el conocimiento de los proveedores de atención médica sobre AEFI pueden mejorar los esfuerzos de la vigilancia durante los eventos en tiempo real, como la inmunización masiva ante una pandemia.

Otra práctica muy importante que debe implementarse en la práctica diaria de los trabajadores de la salud es la detección de posibles contraindicaciones en los niños antes de la inmunización. Esto minimizará el riesgo de reacciones adversas graves y evitará más complicaciones que mejorarían el impacto negativo en el programa de inmunizaciones.

De acuerdo con los resultados del estudio, establecieron algunas recomendaciones que a continuación se detallan:

- Desarrollar programas de entrenamiento. El personal de todos los niveles debe estar capacitado en el diagnóstico, tratamiento y notificación de

AEFI a fin de evitar el subregistro y aumentar la confianza pública en la vacunación. Además de la vigilancia pasiva, podría implementarse una vigilancia activa con personal capacitado para llevar a cabo la farmacovigilancia. Los módulos de capacitación adecuados pueden evitar una cantidad sustancial de AEFI que resultan de errores de inmunización.

- Desarrollar programas educativos. Los estudios demuestran que los programas educativos pueden tener un impacto significativo en el comportamiento del profesional de la salud hacia la notificación de AEFI. La evaluación apropiada de los casos mejora la especificidad y reduce los costos operativos de los sistemas de vigilancia. Este tipo de programas podría integrarse dentro del sistema de programas educativos continuos para los trabajadores de la salud y coordinado con las actividades del programa nacional de inmunizaciones. Podría pensarse incluirlos también en los programas de estudio universitarios. Los programas educativos realizados en atención prenatal para aumentar la conciencia de las embarazadas sobre el cuidado de sus niños.
- La creación de sistemas de retroalimentación para proporcionar información sobre el resultado del AEFI también ha dado lugar a una mayor tasa de notificación de AEFI. Un flujo de información bidireccional entre los proveedores de atención médica y las autoridades de salud pública podría mejorar la calidad y la interpretación de los datos.
- Promover e implementar la notificación del paciente. Su papel es complementario al de los proveedores de salud y esto ha sido confirmado en varios estudios.
- Establecer mecanismos para atenuar las barreras en la notificación de los eventos adversos después de la inmunización. Las disposiciones deben tener en cuenta cada barrera y evitar que continúe siendo un obstáculo para la notificación.
- Las guías de notificación de AEFI deben estar disponibles en forma de folletos y pósters en diferentes lugares dentro de las instalaciones de atención médica. Esta forma sería muy productiva ya que serviría como un recordatorio constante para los trabajadores de la salud.
- Los programas de tutorías entre los nuevos trabajadores de la salud y los trabajadores de salud con experiencia también deberían incluirse en los manuales de las políticas de AEFI. Estos programas de tutoría ayudarán a recordar y alertar a los trabajadores de la salud de la importancia de la notificación de AEFI.

## Conclusiones

La farmacovigilancia de vacunas, la cual incluye la vigilancia de los eventos adversos posteriores a la inmunización, debe ser parte de los programas de inmunizaciones porque ayuda a mantener la confianza de la población en el programa.

La seguridad de la inmunización es el proceso de asegurar y monitorear la seguridad de todos los aspectos de la inmunización, incluida la detección e investigación de los eventos adversos, la calidad de la vacuna, el almacenamiento y manejo de la vacuna, la administración de vacunas, la eliminación de objetos cortopunzantes y el manejo de desechos.

La industria, las agencias reguladoras, la academia, la comunidad médica y el público en general juegan un papel en el monitoreo de la seguridad de las vacunas.

## Bibliografía

. *Global manual on surveillance of adverse events following immunization*. World Health Organization 2014 (Revised March 2016).

. Lei J et al. *Use of a new global indicator for vaccine safety surveillance and trends in adverse events following immunization reporting 2000-2015*. *Vaccine*. 2018 Mar 14;36(12):1577-1582. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.012.

. Di P et al. *Vaccine safety evaluation: Practical aspects in assessing benefits and risks*. *Vaccine*. 2016 Dec 20;34(52):6672-6680. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.039.

. Crawford NW et al. *Active surveillance for adverse events following immunization*. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Feb 13(2):265-76.

. Irsida Mehmeti, I y col (2017). *Knowledge, practice and approaches of health professionals to adverse events following immunization and their reporting in Albania*. *Heliyon*. 2017 Jun 20;3(6):e0033120 Jun 2017 - Volume 3, Issue 6.



## 20 / FARMACOVIGILANCIA Y DESVÍOS DE LA CALIDAD: EL CASO ARGENTINO

MARÍA BEATRIZ CARDOSO

### **Introducción**

A partir del desastre de la talidomida surgió la necesidad de implementar sistemas especiales para vigilar las reacciones adversas generadas por fármacos, tanto de las agencias reguladoras nacionales como de la Organización Mundial de la Salud. Así nació la farmacovigilancia internacional.

En Argentina, a partir de la sanción de la ley N° 16462/66, se creó el Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología (luego Instituto Nacional de Medicamentos), que dependía del entonces Ministerio de Salud de la Nación. En su estructura contemplaba un sector llamado Registro Nacional de Reacciones Adversas. Ese fue el inicio primitivo de la vigilancia de fármacos en nuestro país. El desarrollo de la industria farmacéutica, la legislación y la proliferación de las distintas drogas generaron la necesidad de una ampliación y actualización de los organismos reguladores y así nació, hacia 1992, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Esta institución se sumaría a los institutos preexistentes y ampliaría su estructura. Se incluiría entonces al Departamento de Farmacovigilancia (FVG), y desde el 21 de septiembre de 1993, al *Sistema Nacional de Farmacovigilancia* (SNFVG).

### **Características del Sistema Nacional de Farmacovigilancia argentino**

Fue creado por una Resolución del Ministerio de Salud de la Nación (Resol. N° 706/93), con dos objetivos primordiales, la detección, evaluación y registro de las reacciones adversas de los medicamentos e inmunizaciones (vacunas) y de la falta de eficacia relacionada con la calidad de las especialidades medicinales. Esto último se constituiría en una característica diferencial con respecto a otros sistemas de farmacovigilancia de la región. La organización sería en forma de red con un Efecto Periférico Central (en el Departamento de FVG) y Efectores Periféricos distribuidos a lo largo del país.

A partir de entonces y con el crecimiento de las actividades del SNFVG, se fueron incorporando otras detecciones como un servicio a la comunidad.



Enfocándose especialmente en los desvíos de la calidad de los medicamentos que pudieran ocasionar un impacto negativo o significar un riesgo para el paciente.

Se delineó entonces una metodología para la detección, evaluación y registro de los desvíos de la calidad, es decir de las fallas producidas durante el proceso de la fabricación de la especialidad medicinal en un laboratorio farmacéutico.

## **De la presunción a la confirmación**

Una institución que decide incorporar al estudio de los desvíos de la calidad de los medicamentos comercializados, debe considerar una organización específica con las herramientas adecuadas para la evaluación y procesamiento de la información suministrada. En ANMAT, inicialmente se diseñó una planilla (hoja amarilla) para la descripción de los efectos adversos de los fármacos que incluyó la opción del desvío de la calidad, con el requisito de los datos del número de lote y fecha de vencimiento imprescindibles para identificar adecuadamente a un producto defectuoso.

Una segunda etapa se relaciona con la capacitación, tanto a nivel periférico como central, para que en la recepción de la información se contemple la diferenciación de un verdadero desvío de calidad de aquellos otros problemas de calidad que surgen por el inadecuado almacenamiento, dispensación y administración de los medicamentos. Hoy en día se considera a estos últimos como errores de medicación, y requieren una consideración y una normativa específica.

Una característica del sistema argentino es que la muestra presuntamente defectuosa del producto se remite al Laboratorio Nacional de Control (INAME)<sup>1</sup> que tiene la ANMAT, a fin de corroborar el incumplimiento según la farmacopea vigente.<sup>2</sup> Luego, si se confirma la no conformidad de alguna de las especificaciones técnicas<sup>3</sup>, la Dirección<sup>4</sup> de la Administración decide la medida de regulación y control que corresponde al caso detectado.

---

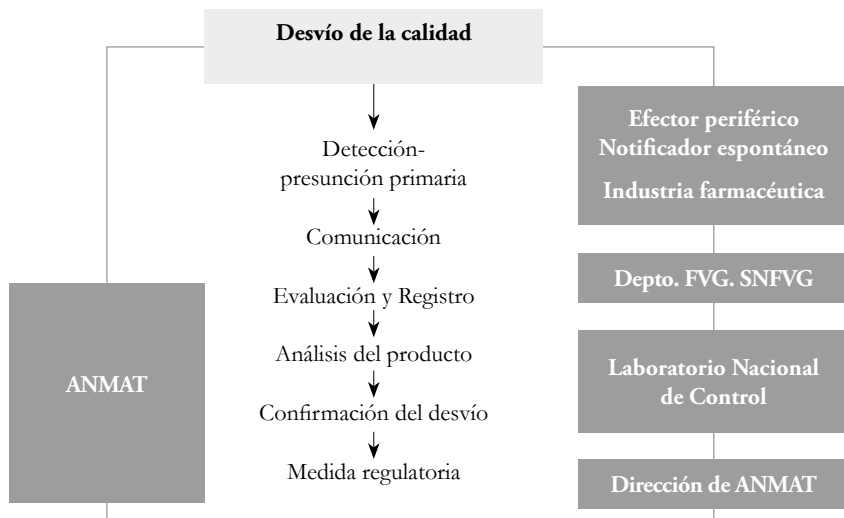
<sup>1</sup> La ANMAT cuenta con laboratorios de física y química, galénica y biofarmacia, microbiología, farmacología, productos biológicos, y un cuerpo de inspectores especializado en buenas prácticas de manufactura en el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), que es el Laboratorio Nacional de Control.

<sup>2</sup> Se reconocen como farmacopeas la Farmacopea Argentina, y en general a la Farmacopea de Estados Unidos (USP), a la Farmacopea Británica (BP), y la Farmacopea europea (EP).

<sup>3</sup> Especificaciones técnicas: son una serie de características que están codificadas en las farmacopeas para cada tipo de fármaco en sus diferentes formas farmacéuticas a fin de asegurar su calidad, seguridad y eficacia.

<sup>4</sup> El Administrador Nacional de la ANMAT es la máxima autoridad de la Institución.

## Procedimiento ante un desvío de calidad



En el SNFVG un desafío diario es diferenciar un efecto adverso verdadero<sup>5</sup> de otros generados por un desvío de la calidad<sup>6</sup>, a los que se denomina como “reacción adversa ligada a la calidad”.

### Algunos casos emblemáticos

A continuación se describen ciertos casos investigados y evaluados por el SNFVG, con el objetivo de ilustrar situaciones de la realidad que han requerido para su verificación el control de la calidad por el Laboratorio Nacional de Control (INAME):

#### ***1. Diferenciar los efectos adversos de los síntomas producidos por la patología: caso de la Tobramicina inhalatoria.***

En 2004 comenzaron a notificarse efectos adversos relacionados con la administración en particular de una marca de tobramicina inhalatoria en

<sup>5</sup> Efecto adverso verdadero: cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento.

<sup>6</sup> Desvío de la calidad: son aquellos incumplimientos o no conformidades de las especificaciones técnicas de un medicamento, que se producen durante su fabricación y que tiene por responsable al laboratorio elaborador.

pacientes fibroquísticos con infección de pseudomona aeruginosa. Se trataba de un producto nuevo, similar al líder del mercado, que tenía unos meses de comercialización. Se recibieron 6 reportes provenientes de los Centros de Atención de fibrosis quística de la Ciudad de Buenos Aires. Los efectos adversos descriptos fueron: hemoptisis<sup>7</sup>, broncoespasmo y tos. La aparición de estos se producía con la administración del producto similar. Se efectuaron consultas con los médicos especialistas, y luego de un análisis exhaustivo de la nueva formulación se evidenció una diferencia en la osmolaridad de ambas especialidades medicinales. En la nueva especialidad la osmolaridad estaba en un rango de 558 mOsmol/kg; mientras que en la líder era de 135-200 mOsmol/kg. El laboratorio responsable del similar corrigió esta especificación.

## **2. Cantidad de casos y el factor común de los efectos adversos**

**(vómitos, diarrea y dermatitis): Ibuprofeno 2% suspensión sabor naranja.**

Durante un mes en 2010, se comenzaron a recibir notificaciones de efectos adversos luego de ser administrado un ibuprofeno suspensión a niños. El fármaco es ampliamente prescripto por los pediatras para el tratamiento de la fiebre, dolor e inflamación en general en las más variadas patologías pediátricas, muchas de las cuales también presentan estos signos y síntomas. Inicialmente se habían recibido consultas por una diferencia en el olor y sabor de la suspensión al 2% saborizada naranja. Con el correr de los días comenzaron a llegar los reportes de reacciones gastrointestinales, erupción cutánea y fiebre. El número registrado aumentó significativamente tanto en el SNFVG (22 notificaciones) como en el Laboratorio productor, hecho que confirmó la sospecha de que “algo estaba pasando con el producto”. Luego de intensificar la investigación se llegó a la conclusión de que las alteraciones organolépticas (sabor y olor) se debieron a una alteración de la capacidad de conservación del producto lo que originó un crecimiento de levaduras. Se efectuó el recupero de los 33 lotes del mer-

---

<sup>7</sup> Hemoptisis: la hemoptisis diaria de pequeñas cantidades puede convertirse en una complicación frecuente en los pacientes con fibrosis quística. Es más común en adolescentes y rara en niños pequeños; se ha comprobado que se asocia con una mortalidad del 50% al 85%. Se estima que aproximadamente el 1% de los enfermos con fibrosis quística presentará un episodio de hemoptisis masiva cada año, cuya frecuencia mayor se da entre aquellos que sobrepasan los 16 años de vida.

cado, difundiéndolo ampliamente en los medios de comunicación con un comunicado de alerta a la población.

### ***3. La importancia de la notificación espontánea (NE) en la generación de una señal de alerta. Caso de la heparina adulterada.***

En 2007 en EEUU se observó un incremento de reportes de reacciones adversas medicamentosas (RAM) graves e inesperadas asociadas a la administración endovenosa de heparina sódica en pacientes sometidos a diálisis o procedimientos cardíacos (hipotensión intensa, reacciones de tipo alérgico grave y muerte<sup>8</sup>). La materia prima de origen chino había sido adulterada con condroitín sulfato hipersulfatado (OSCS), un heparino similar, que fue el responsable de los efectos adversos observados. A principios de 2008, al igual que otras agencias de medicamentos del mundo, ANMAT estableció controles adicionales<sup>9</sup> a la materia prima de heparina sódica a través de un programa de seguimiento de las especialidades medicinales que la contenían. En Argentina, el SNFVG cuenta con una base de datos a partir de la cual pudo detectarse un notable aumento en la cantidad de notificaciones espontáneas de reacciones adversas (40 para mayo de 2008) asociadas a un producto con larga trayectoria en el mercado. Estas eran similares a las observadas a nivel mundial (reacciones anafilácticas de distinta intensidad). Con la evaluación de esa serie de reportes, su comparación con la experiencia internacional y el análisis de los productos involucrados en nuestro laboratorio, fue confirmando la contaminación con OSCS. La ANMAT dispuso el retiro de 10 lotes de una especialidad medicinal de la comercialización, mientras que los demás productores revisaron sus stocks. Se continuó con la monitorización intensiva de la aparición de nuevos casos durante los dos años siguientes.

---

<sup>8</sup> Al final de la investigación la Agencia regulatoria de medicamentos de Estados Unidos (FDA) relacionó 81 muertes ente el 1 de enero de 2007 y el 13 de abril de 2008 por la heparina contaminada.

<sup>9</sup> Se estableció el requerimiento de un ensayo Resonancia Magnética Nuclear de Protones para todos los lotes de materia prima utilizada desde 2007, quedando esas bajo la condición de “sin derecho a uso” hasta la presentación del informe correspondiente y la aceptabilidad del mismo. Ese ensayo no se encontraba codificado en Farmacopea Argentina y otras Farmacopeas de reconocimiento internacional, pero por consenso mundial se implementó su exigencia dado los casos registrados. El Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) identificó el contaminante y dispuso una técnica tentativa gratuita y en línea para que todos los países la utilizaran frente a la emergencia.

#### ***4. Diferenciar un error de medicación de un desvío de la calidad. El caso del remifentanilo.***

Durante el año 2005 se recibieron 3 notificaciones (con un mismo producto) donde se describe la reanortización de los pacientes entre 45 a 60 minutos después de la extubación traqueal y pasada la recuperación de la anestesia, produciéndose en algunos casos apnea, depresión respiratoria y cardiovascular severa. Todos con un mismo producto. El anestesista que lo reportó sospechaba de un desvío de la calidad ya que la especialidad medicinal había comenzado recientemente a comercializarse. Se realizaron los controles físico-químicos correspondientes resultado conformes a la normativa. El Dpto. de Farmacología del INAME realizó un estudio de la actividad farmacológica en ratones e incluyó un ensayo adicional con los animales, inyectando por vía intravenosa una solución glucosada usando las jeringas con restos de remifentanilo empleadas en el estudio anterior; estos presentaron efectos narcóticos. En el prospecto del remifentanilo se advierte que luego de la administración, cuando la droga se discontinúa, el tubo de infusión debe estar purgado o desacoplado para evitar cualquier posible administración posterior, ya que puede quedar una suficiente cantidad de remifentanilo en el espacio muerto de la vía endovenosa o cánula como para provocar depresión respiratoria, apnea y/o rigidez muscular. En conclusión los efectos adversos notificados no se debieron a la calidad de la especialidad medicinal sino a la administración de remifentanilo residual existente en espacios muertos de la vía de administración y una inadecuada manipulación de la misma, posterior a la práctica médica realizada. Se aconsejó no usar la misma vía una vez que se suspende el remifentanilo, y si fuera necesario hidratar al paciente, es fundamental colocar una nueva. Durante 2007 se recibieron 2 casos más con distintos productos (uno de ellos el líder del mercado). Se preparó una comunicación oficial advirtiendo los riesgos en su administración que se difundió a las diversas entidades médicas (Sociedades y Asociaciones de Anestesiología). A partir de ese entonces no se recibieron otros casos semejantes.

#### ***5. Diferenciación de desvíos de la calidad de reacciones adversas propias del fármaco y de reacciones adversas por situaciones toxicológicas ambientales.***

En determinadas ocasiones arribar a una conclusión definitiva no es sencillo. No siempre en los casos estudiados se puede confirmar una sospecha. A menudo quedan interrogantes sin contestar.

Es el caso del antimonio de meglumine.

Durante 2004, se recibieron 7 notificaciones de un Efactor Periférico de la provincia norteña de Salta con un mismo lote de un producto recientemente comercializado, para el tratamiento de leishmaniasis. Describían en 3 pacientes reacciones dermatológicas (urticaria); en 2 absceso glúteo; en uno bradicardia, alteraciones del hepatograma; en otro anorexia y decaimiento. En todos los casos se había suspendido el tratamiento. Inicialmente se verificó la identificación y valoración del principio activo. También la cantidad de antimonio III ( $Sb^{3+}$ ), ya que según se mencionaba en la literatura, existía la posibilidad de la transformación del antimonio V ( $Sb^{5+}$ ) a III ( $Sb^{3+}$ ), por cuestiones de almacenamiento del producto, pudiendo generar este la aparición de efectos adversos. También se controló la cantidad de metales pesados (plomo, arsénico y cadmio entre otros) en la materia prima. El producto cumplió con todas las especificaciones. Se organizó con el Programa de Leishmaniasis un control adicional durante ese mismo año. Se reportaron un total de 51 casos de reacciones adversas similares (con el producto en cuestión y con el líder importado de Francia). Finalmente, se solicitó la evaluación toxicológica de los datos de contenido de metales pesados de la materia prima. Surgió adicionalmente la observación de que algunas de las notificaciones provenían de ciertas zonas de la provincia de Salta donde los terrenos tienen arsénico, por lo que se puede ver la presencia de ese metal en las aguas de bebida que no son corrientes. Por lo cual luego de la evaluación de todos los datos disponibles no se pudo determinar fehacientemente la causalidad. No obstante, el laboratorio responsable realizó mejoras en la materia prima, ya que era el productor de la misma. Luego decidió discontinuar el producto.

## ***6. Falta de efectividad de un anestésico local.***

### ***El caso de la lidocaína con epinefrina.***

En 2005 se recibieron 11 notificaciones con sospecha de falta de efectividad y 1 con descripción de reacción adversa al administrar dos lotes de un mismo anestésico local, lidocaína 2% con epinefrina inyectable. El control de calidad de las muestras mostró que estas incumplían con el requisito del pH. Habitualmente, cuando no se encuentra la respuesta farmacológica al administrar un medicamento se sospecha de un contenido menor de los principios activos. Sin embargo, este es un ejemplo que ilustra que todas las especificaciones técnicas codificadas en las farmacopeas son importantes. En este caso en particu-

lar la actividad de la lidocaína se ve modificada por el pH, ya que está descrito que a medida que este disminuye, decrece la lidocaína no ionizada que es la forma en la que el anestésico manifiesta su actividad, máxime en tejidos dañados. Lo que se traduce en una actividad farmacológica retardada y de menor efecto terapéutico. Por otro lado, la disminución del pH por debajo del rango codificado puede producir efectos adversos locales.

Se debe señalar que cuando se formula un inyectable se considera para cada fármaco un pH múltiple, es decir el pH de óptima tolerancia (consideración fisiológica); de máxima actividad (consideración farmacológica), y de óptima estabilidad (consideración farmacéutica).

Como consecuencia, se retiraron los lotes del producto y el laboratorio productor revisó la formulación antes de volver a comercializarlo.

## **Aporte del SNFVG a la detección de los desvíos de la calidad.**

### **Período 2010-2017**

Desde su inicio el SNFVG ha recibido notificaciones de efectos adversos y de sospecha de desvíos de la calidad. En la tabla N° 1 se resumen los resultados con respecto a las últimas desde 2010 hasta 2017. En la segunda columna se incluye la cantidad total de notificaciones recibidas por año, en la siguiente la cantidad que corresponden a los desvíos de la calidad (DC) y en la cuarta el número de notificaciones que tenían la muestra para analizar. Luego, las notificaciones cuyas muestras **no cumplieron** (NC) con las especificaciones técnicas<sup>10</sup>, los retiros<sup>11</sup> del mercado que se realizaron en consecuencia, alguno de esos con disposición de ANMAT. Y finalmente, otras medidas regulatorias tomadas en los casos en que el incumplimiento no conllevara un retiro o corrección de la comercialización.

Cabe aclarar que para determinar los que no cumplen se considera la cantidad de notificaciones con muestra (C/M) para analizar que han resultado en inconformidades. Puede observarse que en 2016 fueron un 12%. Mientras que en 2017 un 23% (31) del total de reportes con muestra (132)

---

<sup>10</sup> Muestras no conformes o que no cumplen con una o más especificaciones técnicas.

<sup>11</sup> Retiros dispuestos por ANMAT, retiros voluntarios por el laboratorio productor y correcciones del mercado. Son distintas categorías de los retiros de la comercialización según el riesgo que implican en el ser humano (Disposición ANMAT N° 2819/04 y N° 1402/08).

no cumplieron, lo que representa aproximadamente un 4% de todas las notificaciones recibidas en dicho año. Se destaca la importancia de contar con los ejemplares de los medicamentos sospechados de presentar una falla de calidad, para que luego de los análisis correspondientes esta se pueda verificar.

**Tabla N° 1:**  
**Notificaciones de Desvíos de la Calidad (DC). SNFVG 2010-2017**

Año	Total Notif. SNFVG	Total Notif. DC	Total DC C/M	Notif. NC %	Retiros <sup>9</sup> del mercado	Disp. ANMAT N°	Otras medidas regulatorias <sup>12</sup>
2010	6294	749	354	16	13	2570/10	9
2011	8393	959	288	12	19	602/11 7077/11 7076/11	4
2012	7182	678	286	8	13	857/13 3963/13 3348/12 7090/12 7548/12	4
2013	12946	1006	280	14	14	322/14	6
2014	12757	1127	191	9	11	6404/14	3
2015	12190	762	187	15	6	-	15
2016	11210	484	132	12	7	-	9
2017	12306	691	132	23	12	-	6

*Fuente: según datos publicados del SNFVG*

En la **Tabla N° 2** se presenta la cantidad de desvíos de la calidad detectados por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia en relación al total de retiros de medicamentos de la comercialización, publicadas<sup>13</sup> como “ALERTAS” y como “COMUNICADOS” en la página web de la ANMAT. Nótese que los valores oscilan entre un 20-33% para el período marzo de 2015 a diciembre de 2017 en

<sup>12</sup> Otras medidas regulatorias exigidas a los laboratorios productores: modificaciones de fórmula, cambio de envase, ajuste de las características farmacotécnicas del medicamento, incorporación de sistemas de visión a los equipos de empaque, mejoras en el entrenamiento de los trabajadores, etc.

<sup>13</sup> La Dirección (Administrador Nacional) de ANMAT determina la información que será publicada en la web institucional.



“ALERTAS” y entre un 25-46% en “COMUNICADOS”, lo cual indica que la detección de estos aprovechando la estructura y organización del SNFVG es una importante estrategia para el control de los medicamentos en el mercado.

**Tabla N° 2:**

**Cantidad de retiros del mercado detectados por el SNFVG publicados en web de ANMAT (marzo 2015 - diciembre 2017).**

Año	ALERTAS publicadas en web de ANMAT		COMUNICADOS publicados en web de ANMAT	
	Total retiros	Retiros x DC x SNFVG	Total retiros	Retiros x DC x SNFVG
2015 (desde marzo)	15	5 33%	13	6 46%
2016	20	4 20%	16	4 25%
2017	24	8 33%	21	8 38%

*Fuente: datos obtenidos de la web de ANMAT*

En la **Tabla N° 3** se presentan la cantidad de notificaciones según el tipo de desvío de la calidad descripto. El mayor porcentaje está relacionado con la sospecha de la falta de efectividad por defectos del medicamento. El porcentaje de reportes de reacciones adversas (RA) supuestamente relacionadas con un desvío de calidad está en el rango de 3 a 21,5% del total de las notificaciones de calidad recibidas.

**Tabla N° 3:**  
**Tipo de problema según las notificaciones de DC. SNFVG 2007-2017**

Año	FE %	Prob. Fctécnico %	RA Ligada a Calidad	Envase-empaquetados-rótulos	Contaminación %	Legalidad %	Otros %
2007	68,4	19,4	7,9	1,1	0,8	1,5	0,9
2008	60,6	10,5	21,5	3,2	1,1	1,5	1,5
2009	74,1	12,4	8,8	1,3	0,6	2,9	-
2010	69	15	7	3	4	1	1
2011	74	11	7	5	3	1	-
2012	59	15	14	6	4	-	2
2013	59	12,5	3	18,5	4,5	1	1,5
2014	31	20	18	20	3	-	8
2015	45	17	13	21	3	-	1
2016	51	17	11	14	3	-	4
2017	54	16	14	10	2	-	4

*Fuente: informes anuales publicados por el SNFVG*  
*Prob.Fctécnico: problema farmacotécnico*

En el caso de las notificaciones con sospecha de reacciones adversas ligadas a la calidad generalmente corresponden a efectos adversos propios de la droga. Sin duda, estas constituyen un importante desafío a la hora de su evaluación. En nuestra experiencia, las reacciones adversas producidas por desvíos de calidad están relacionadas a la **no conformidad** de alguna especificación técnica. Por ejemplo, en 2016 el incumplimiento de las características organolépticas (farmacotécnicas) de una suspensión extemporánea pediátrica luego de ser administrada provocaba náuseas y vómitos en los niños.

Durante 2017, las reacciones adversas ligadas a la calidad fueron un 14% del total de notificaciones registradas; de estas un 17% fueron confirmadas (dos productos inyectables). Los lotes involucrados de una de las especialidades medicinales (hidrocortisona) fueron retirados del mercado; como resultado de su análisis se obtuvo que no cumplió con el test de toxicidad aguda, mientras que la otra se encuentra bajo estudio (hierro sacarato).

Con respecto a las notificaciones de falta de efectividad representan un 54% de todos los reportes recibidos. Un 0,5% de total de los reportes de falta de

efectividad se confirmaron, involucrando a dos productos: un inyectable (heparina sódica) y una forma farmacéutica oral sólida (tacrolimus). El motivo del retiro del primero fue un resultado por debajo de la especificación en la determinación de la potencia. Mientras que en la forma farmacéutica oral (cápsulas) se detectó un lote que no cumplió con el ensayo de disolución.

En cuanto al origen de las partículas en inyectables estas pueden ser trozos de vidrio, desprendimientos del tapón en viales y residuos de carbonización provenientes del cierre de las ampollas. En la contaminación de soluciones de gran volumen se verificó su origen fúngico en los dos casos registrados.

**Tabla N° 4:**  
**Productos que NC especificaciones según tipo de DC**  
**y de la Forma farmacéutica. SNFVG. 2016-2017**

Tipo de forma farmacéutica	Productos (cantidad)		Tipo de Desvío de Calidad Confirmado											
			Farmacotécnico (aspecto, c. orgaolépticas)		Partículas		Envases y prospectos		Contaminación Microbiológica		RA ligadas a la calidad		Falta de eficacia	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Sólidos orales (comprim. cápsulas)	5	7	3	2	-	1	2	3	-	-	-	-	-	1
Inyectables	6	7	-	-	3	2	3	2	-	-	-	2	-	1
Líquidos orales (Susp. Extemp., jarabes)	2	2	1	1 <sup>14</sup>	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-
Solución de gran volumen (Inyect.)	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Tópicos (Cremas, soluciones)	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total de productos	15	17	5	3	3	3	5	6	1	1	1	2	-	2

*Fuente: informes publicados del SNFVG y página web de ANMAT*

## Corolario

Un Sistema de Farmacovigilancia como el argentino tiene la particularidad de integrar el estudio de los desvíos de la calidad. En el tiempo, y con la consolidación de este, se han detectado aún medicamentos defectuosos cuyas fallas no son esperadas, no serían fácilmente distinguibles y en algunos casos son de baja frecuencia. Permite además monitorizar el comportamiento de los medicamentos durante la comercialización aprovechando la estructura ya disponible.

A la hora de formular una hipótesis de trabajo, es importante pensar todos los factores que pueden estar influyendo y descartar primero los errores de medicación. Por otro lado, la mente debe estar abierta a evaluar todas las posibles causas.

En la investigación no siempre se llega a conclusiones definitivas, pero no debe quedarse con la sensación de frustración si no se pudo establecer la causalidad entre una reacción adversa observada y un desvío de la calidad. Siempre se aprende algo nuevo que permitirá mejorar la estrategia a desarrollar en el estudio de los desvíos de la calidad.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> Se detectó un sabor desagradable debido a la presencia de una impureza no tóxica.

## Bibliografía

- . Organización Mundial de la Salud Ginebra. *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. WHO/EDM/2004.8. Octubre de 2004. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf> Consultado: 01/03/18.
- . Villar Zapata J. Lobelo N. Vásquez Sagra C. y col. *Hemoptisis recurrente como complicación de la fibrosis quística. Implicaciones para el tratamiento*. Revista Colombiana de Neumología 2014. Vol. 26 N° 1. Disponible en: <http://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/viewFile/57/54> Consultado: 01/03/18.
- . Red Provincial de Vigilancia Farmacéutica. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Marzo 2010. *Reporte N° 113*. Disponible en: <http://www.colfarma.org.ar/Cient%C3%ADfica/RPVF%20Reportes%20y%20Alertas/REPORTE%20DE%20LA%20RPVF%20N%C2%BA%20113%20marzo%202010.doc>
- . ANMAT. *Comunicados*. 22 de marzo de 2010. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Comunicados/2010/Actualizaciones\\_Lotes\\_Ibupirac.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Comunicados/2010/Actualizaciones_Lotes_Ibupirac.pdf) Consultado: 01/03/18.
- . Liu H. Zhang Z. Linhardt R J. *Lessons learned from the contamination of heparin*. Nat Prod Rep. 2009 Mar; 26(3):313-21.
- . Caíme G. Bignone I. Cardoso MB. Dpto. Farmacovigilancia. ANMAT. *Remifentanilo: riesgos de su administración*. 2007. Póster. JorFyBi.
- . Sociedad Argentina de Dermatología. *Consenso sobre Leishmaniasis*. 2008. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/leishmaniasis2008.pdf> Consultado: 27/02/18.
- . Departamento de Farmacovigilancia. *Antimonio de meglumina*. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/reunion\\_farmacovigilancia.asp](http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/reunion_farmacovigilancia.asp) Consultado: 05/03/18.
- . Ministerio de Salud de la Nación. *Enfermedades infecciosas. Leishmaniasis visceral Diagnóstico de Leishmaniasis Visceral*. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. Marzo de 2010. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/00000007\\_98cnt-2012-03-15\\_leishmaniasis-visceral-guia.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/00000007_98cnt-2012-03-15_leishmaniasis-visceral-guia.pdf)
- . B.O. 12/04/05 ESPECIALIDADES MEDICINALES. Disposición ANMAT N° 1823/2005. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/marzo/Disposicion\\_2005\\_1823.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/marzo/Disposicion_2005_1823.pdf) Consultado: 28/03/18.
- . SNFVG. *Informes de Gestión Anuales del SNFVG*. 2007 al 2016. Disponibles en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/informesanuales.asp> Consultado: 02/02/18.

## 21 / ERRORES DE MEDICACIÓN EN LA REGIÓN DE LATINOAMÉRICA (LATAM)

BRIAN EDWARDS

*Agradecemos a Angela Caro Rojas por su generosa labor en la traducción de este capítulo*

*“Error es humano, ocultar los errores es imperdonable, no aprender de ellos es inexcusable.”*  
~Sir Liam Donaldson~

La utilización de medicamentos ha incrementado su complejidad en los tiempos recientes, lo cual ha contribuido a que el daño y despilfarro de medicamentos se mantenga como una de las principales causas prevenibles de daño para los pacientes. Como resultado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una campaña global para reducir el nivel de severidad de daño prevenible relacionado con los medicamentos en un 50%<sup>1</sup>. Sin embargo, este no es un tópico reciente. Antes, en mayo de 2006, víctimas de errores médicos y pacientes defensores del Norte, Centro y Suramérica realizaron una reunión de tres días en San Francisco, comprometiéndose a generar conciencia acerca del impacto devastador de los errores y los eventos adversos médicos, así como organizar esfuerzos para mejorar la seguridad del paciente en sus países<sup>2</sup>. ¿Qué ha sucedido desde entonces? Y ¿cuál es el lugar de la región latinoamericana en esa campaña?

### **Errores de medicación: ¿qué son?**

Para entender los errores de medicación e identificar las estrategias de prevención debemos clasificarlos y describirlos. Sin embargo, no somos conscientes si en la región latinoamericana existe una definición consensuada de errores de medicación. Globalmente, las dos definiciones más populares son las utilizadas en los Estados Unidos (donde su uso no es consistente) y en la Unión Europea (la cual se aplica principalmente en el sector farmacéutico con un uso variable en el sector del cuidado de la salud). La primera definición fue creada por el National Coordinating Committee-Medication Error Reporting and Prevention (y es la referenciada por la Organización Mundial de la Salud, OMS) como se enuncia a continuación: Un error de medicación

es cualquier evento que puede causar o conducir a un uso inapropiado del medicamento o dañar al paciente mientras el medicamento está en control del profesional del cuidado de la salud, el paciente o el consumidor<sup>3</sup>. Los cuales pueden estar relacionados con la práctica profesional; los productos del cuidado de la salud; los procedimientos y sistemas; el etiquetado, envasado y nomenclatura del producto; la dispensación; distribución, administración; educación y monitoreo. La segunda definición ideada por la agencia Europea del Medicamento (EMA) es la siguiente: Un error de medicación es una falla no intencional en el proceso del tratamiento con medicamentos que conduce a, o tiene el potencial de, causar daño al paciente<sup>4</sup>. El uso del término “falla” significa que el proceso ha estado por debajo de algún estándar alcanzable. Una “falla en el proceso del tratamiento con medicamentos” no se refiere a una baja eficacia del medicamento, sino a las fallas humanas o de los procesos. El “proceso de tratamiento” incluye el tratamiento por los síntomas o sus causas, o la investigación o prevención de enfermedades o cambios psicológicos<sup>5</sup>. Esto incluye no solo medicamentos terapéuticos, sino todas las formas de compuestos médicos usados en el tratamiento de la enfermedad. Esto podría incluir productos herbales y homeopáticos, aunque hay incluso menos evidencia sobre errores con estos medicamentos.

En realidad, mucho del foco del problema y la investigación ha sido basado en los medicamentos alopáticos autorizados. Las fallas de prescripción, un subconjunto de errores de medicación, podría distinguirse de los errores de prescripción. Una falla de prescripción es una “falla en la prescripción” (toma de decisiones) proceso que lleva, o potencialmente puede llevar, a un daño en el paciente. Esto incluye prescripción irracional, inapropiada o inefectiva, sobreprescripción o subprescripción. Un error de prescripción es una “falla en el proceso de escritura de la prescripción que termina en una instrucción errónea acerca de una o más características de una prescripción normal”. Las “características normales” incluidos la identificación del paciente quien lo recibe, la identidad del medicamento, la formulación, la dosis, la ruta, el tiempo de administración, la frecuencia y la duración de la administración. Una combinación de estas puede resultar en el paciente equivocado, la dosis equivocada, el tiempo de administración equivocado, el medicamento o la ruta equivocada. Sin embargo, en el más reciente reporte del gobierno del Reino Unido, el error de medicación es definido como “un evento prevenible que puede llevar a un inapropiado uso de la medicación

o daño al paciente”<sup>6</sup>. El National Health Services (NHS) de Inglaterra define el error de medicación como “Cualquier incidente en seguridad del paciente donde ha habido un error en el proceso de la prescripción, preparación, dispensación, administración, monitoreo o consejo de uso sobre las medicinas”. Esta dificultad para armonizar las definiciones (incluso en el mismo país) dificulta la investigación epidemiológica en toda el área y la determinación de la línea de base o de referencia en la frecuencia de los errores de medicación.

Curiosamente, los dispositivos médicos no tienen un concepto correspondiente de error de dispositivo, sino que de acuerdo con la FDA de EE. UU se refieren a una situación en la que el resultado del uso del dispositivo fue diferente a lo previsto, pero no debido a un mal funcionamiento de este<sup>7</sup>. El error puede haber sido dado por un diseño inadecuado del dispositivo, o por haber sido utilizado en situaciones que promovieran el uso incorrecto. Otros usuarios pueden tener el mismo error de uso con consecuencias similares o peores. Sin embargo, esto no se considera en este artículo a menos que se trate de la interfaz con el uso de medicamentos tales como el uso de conectores Luer o bombas de infusión.

Los errores de medicación pueden ser clasificados, invocando la teoría psicológica, en errores basados en el conocimiento, errores basados en reglas, deslices basados en acciones y lapsus basados en la memoria. Esta clasificación soporta estrategias preventivas. Las equivocaciones pueden ser errores en la planeación de la acción dado por un conocimiento inadecuado y unas reglas inapropiadas. Mientras, errores basados en competencias pueden ser relacionadas con acciones (técnicas) o lapsus basadas en la memoria, resultando típicamente ya sea en errores de omisión o acción. Esto puede resultar en dosis no indicadas o en dosis extra, dosis incorrectas, técnicas de preparación o administración incorrecta. Sin embargo, el conocimiento inadecuado acerca de las indicaciones o contraindicaciones del medicamento o la competencia para la aplicación de tal conocimiento puede resultar en dejar de considerar los factores individuales de cada paciente como las alergias, el embarazo, las comorbilidades o las interacciones con otras medicaciones.

El proceso de medicación puede ser defectuoso incluso si el conocimiento técnico es apropiado. Esto podría ser por una inadecuada comunicación (escrita o verbal), ilegible, incompleta, documentación ambigua, errores matemáticos cuando se calculan las dosis, de datos incorrectos de entrada cuando se usan sistemas de prescripción computarizada por ejemplo duplicación, omisión o números equivocados. Esto incluye la inexperiencia, el afán para



desarrollar las tareas (por realizarlas bajo presión), el hacer dos tareas a la vez, interrupciones, fatiga, aburrimiento, estando en piloto automático, lo que conduce a una falla en la verificación o doble chequeo, deficiente trabajo en equipo y/o comunicación o relación entre colegas y renuencia a usar las ayudas de memoria o listas de chequeo<sup>8</sup>.

Los errores de uso pueden estar relacionados con una inadecuada diferenciación de los productos ya sea dentro de una misma línea de productos o entre productos similares, una inusual o inesperada operación de los dispositivos tal como las heridas por pinchazos con la aguja del dispositivo dado que el usuario sostiene el dispositivo al revés; controles confusos o complejos de dispositivos tales como una legibilidad pobre de la pantalla electrónica o falta de claridad del mensaje causada por el tamaño inadecuado de la fuente y el contraste visual. La claridad en la escritura de la dosis de un medicamento es importante para prevenir la confusión por la pérdida de los ceros que anteceden al número (,5 mg en lugar de 0,5 mg) o presencia de ceros posteriores (5,0 mg en lugar de 5 mg).

Los errores de medicación en los hospitales son rara vez causados por la falla de un elemento particular o una persona del personal asistencial en particular. El objetivo de un análisis de errores basado en sistemas es el identificar las fallas del sistema. El Institute for Safe Medication Practices (ISMP) ha identificado 10 elementos clave del sistema que tienen la mayor influencia en el uso seguro de los medicamentos<sup>9</sup>.

- Información del paciente.
- Información del medicamento.
- Comunicación de la información del medicamento.
- Etiquetado, empaque y nomenclatura del medicamento.
- Estandarización, almacenaje y distribución del medicamento.
- Adquisición, uso y monitoreo de dispositivos médicos.
- Factores ambientales, flujos de trabajo y dotación del personal.
- Competencia y educación del personal.
- Educación del paciente.
- Proceso de calidad y gestión de riesgos.
- 

Sin embargo, lo que no es claro es la relación entre los errores médicos y los errores de medicación, especialmente en el contexto de los errores diagnósticos. Un análisis de 3 estudios de pacientes ambulatorios estimó un error

de diagnóstico del 5,08% en los Estados Unidos, el cual puede entenderse como un error afectando a uno de cada 20 pacientes adultos. El autor estima que cerca de la mitad de estos errores podrían potencialmente generar daño<sup>10</sup>. Tradicionalmente, no estaría incluido como un error de medicación el que un medicamento sea prescrito correctamente para una indicación basada en un diagnóstico incorrecto, pero entonces el balance riesgo/beneficio para el paciente siempre será negativo. Por lo tanto, tiene sentido combinar estrategias para abordar el error de diagnóstico y el error de medicación.

### **¿Qué tan comunes son los errores de medicación y cuál es su impacto?**

Los datos epidemiológicos acerca de los errores de medicación vienen predominantemente de los prestadores de salud de occidente. En un ambiente hospitalario, un error ocurre en cerca del 7% de las administraciones de todos los medicamentos parenterales<sup>11</sup>. En un estudio, los errores de medicación por dosis (118 de 861 errores identificados) tenían las consecuencias más serias resultando en un daño permanente en tres pacientes y en la muerte de otros tres pacientes. Otros estudios<sup>12,13</sup> reportan tasas más altas con respecto a los errores de administración en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), alcanzando 1 error diario por paciente, en promedio<sup>14</sup>. Aparte de tener severas consecuencias en la salud del paciente, los errores tienen serias consecuencias financieras<sup>15</sup>. En una muestra de pacientes en UCI en Suiza (n ¼ 333), Nuckols y sus colaboradores identificaron eventos adversos prevenibles relacionados con la administración de medicamentos intravenosos en 94 pacientes (28%)<sup>16</sup>. Dichos eventos adversos se asociaron con una estadía hospitalaria prolongada (media de 4,8 días) y con un aumento de los costos (media de 4.500 dólares) en comparación con el grupo de control.

Un reciente análisis detallado llevado a cabo por el gobierno del Reino Unido en el último año, identificó rangos de errores de 0,2% a 90,6% en 36 estudios en cuidado primario, cuidado en el hogar y cuidado secundario. Los errores fueron más comunes en pacientes adultos mayores, o en presencia de comorbilidad y polifarmacia. Esto se traduce en un estimado de 237 millones de errores de medicación que ocurren en algún momento del proceso de medicación en Inglaterra por año. Este es un número muy grande, pero el 72% tienen un pequeño o ningún potencial de daño. Los autores creen que es probable que se filtren muchos errores antes de que lleguen al paciente, pero nadie sabe cuántos. Ellos concluyen que las tasas de errores de medicación en el Reino Unido

son similares a aquellos otros entornos de salud comparables, tales como los Estados Unidos y otros países de la Unión Europea. Lo que es notable es la poca evidencia prospectiva que hay sobre cómo los errores de medicación conducen al daño del paciente. Un buen ejemplo es el estudio “Critical Inhaler Mistakes and Asthma Control” (CRITIKAL) el cual investigaba la asociación entre errores específicos con inhaladores y resultados en asma. Este estudio transversal de 3.660 pacientes encontró una estrecha relación entre los errores en el uso del inhalador y el deficiente control del asma<sup>15</sup>.

La tasa de los errores utilizada en los estudios midió el daño por medio de los reportes espontáneos de reacciones adversas a medicamentos (RAM)\*<sup>1</sup> la cual, está bien reconocido, que implican un subreporte y otros sesgos. El costo de las reacciones adversas prevenibles estimado por el NHS del Reino Unido es de £98,5 millones por año, consumiendo 181.626 camas-día, causando 712 muertes y contribuyendo a 1.708 muertes. Estos resultados pueden dividirse en: atención primaria de RAM llevando a ingresar al hospital (£83,7 millones, causando 627 muertes) y cuidado secundario de RAM que incrementan la estadía en el hospital (£14,8 millones, causando 85 muertes y contribuyendo a 1.081 muertes). Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios causaron más de la tercera parte de los ingresos hospitalarios dados por RAM evitables. Los sangrados gastrointestinales estuvieron implicados en la mitad de las muertes en cuidado primario por RAM. Los adultos mayores fueron quienes experimentaron la mayor cantidad de RAM prevenible. Otro problema que obstaculiza nuestra capacidad de respuesta es que la estimación de los errores de medicación en este último reporte del Reino Unido está basada en estudios de al menos 10 años de antigüedad, por lo que podría no reflejar a las poblaciones de pacientes o las prácticas actuales. Adicionalmente, los autores advierten que esto podría ser una baja estimación de la tasa de errores, dado que solo se incluyen los costos a corto plazo y resultados directos de los pacientes y no hay datos acerca de la tasa de errores en cuidado domiciliario (especialmente cuando se sabe que los adultos mayores son más vulnerables a los errores)<sup>6,18</sup>.

---

\* El término “Reacciones Adversas a Medicamentos” es utilizado en este estudio para referirse a los “Eventos adversos a medicamentos”, por tal razón en el texto se habla de RAM prevenibles o evitables, sin embargo de acuerdo a la OMS las RAM no son prevenibles. No se modificó dado que es el termino usado por los investigadores.

## ¿Qué sabemos acerca de la epidemiología de los errores de medicación en la Región de Latinoamérica?

La respuesta breve es no mucho. Se han publicado algunos estudios<sup>19</sup>. Sin embargo, como se describió los estudios tuvieron diseños variables, usando diferentes definiciones y medidas de resultados, por lo que deben discutirse y analizarse cada uno independientemente. Por lo tanto, tenemos que confiar en los estudios realizados fuera de la región de LATAM suponiendo que los resultados se pueden extrapolar a la región de LATAM. Un ejemplo de los resultados de estos estudios el cual podría ser extrapolado a un análisis retrospectivo de errores de medicación en establecimientos que no son de atención médica en los EE. UU. utilizando los datos del National Poison Database System desde el año 2000 hasta el 2012. Durante este tiempo el Centro recibió datos de 67.603 exposiciones relacionadas con errores farmacéuticos terapéuticos no intencionados que ocurrieron fuera de entornos del cuidado de la salud y con resultados médicos serios. El promedio general de estos errores de medicación fue de 1,73 por cada 100.000 habitantes y hubo un aumento de 100% en la tasa durante el período de estudio de 13 años. La frecuencia de los errores de medicación incrementó para todos los grupos excepto para los niños menores de 6 años. Los resultados médicos más comúnmente reportados fueron los efectos moderados (93,5%), seguidos por los de mayor efecto (5,8%) y muerte (0,6%). Los tipos comunes de errores de medicación incluyeron dosificación incorrecta, tomar o administrar la medicación equivocada y toma inadvertida del doble de la medicación. Los medicamentos más frecuentemente asociados con desenlaces serios fueron los medicamentos cardiovasculares (20,6%) (principalmente betabloqueantes, antagonistas de calcio y clonidina), analgésicos (12%) (más frecuentemente los opioides y el acetaminofén, solo o en combinaciones) y hormonas/antagonistas de hormonas (11%) (en particular insulinas y sulfonilureas<sup>20</sup>).

Un estudio etnográfico de la incidencia y la severidad de los errores por medicamentos intravenosos fue realizado en 1.328 pacientes de 113 UCI en 27 países donde estuvieron incluidos Brasil y Argentina como países de Latinoamérica. Los tipos de errores evaluados fueron: omisión, medicamento, dosis, ruta de administración equivocada, tiempo de dosificación inapropiado. La prevalencia estimada en este estudio fue de 74,5 errores por cada 100 pacientes/día, a pesar de que el 19% de los participantes de las UCI reportó no tener errores durante el período de estudio<sup>21</sup>.

Un estudio observacional, multinacional de una cohorte de 2.080 pacientes fue llevado a cabo en 4 países (México, Perú, Brasil y Colombia) para determinar la prevalencia de la incidencia acumulativa de eventos adversos asociados al cuidado de la salud (en general, no solamente eventos adversos asociados a medicamentos). Los eventos adversos (EA) tuvieron una prevalencia del 5,2% (108/2080) con una incidencia acumulada de 2,4% (42/1757). De 116 EA identificados, 85 fueron reacciones adversas a medicamentos y 10 fueron errores de prescripción. Cerca de la mitad de los EA fueron considerados prevenibles. Estas cifras son comparables a los resultados de otros lugares<sup>22</sup>.

Una forma de reducir ciertos tipos de errores de medicación puede ser el uso de los premezclados listos para usar, en lugar de preparaciones uniendo componentes individuales por parte de enfermería o en centros de preparación de mezclas. La hipótesis fue testeada utilizando un árbol de decisión en un modelo colombiano desde la perspectiva del tercer pagador con un horizonte temporal de la duración de la estadía del paciente en la UCI con cuatro alternativas de administración de fármacos endovenosos. Se demostró que el costo promedio de las formulaciones premezcladas fue el más bajo<sup>23</sup>.

En 2011 se desarrolló el estudio iberoamericano de eventos adversos a través de una colaboración entre los gobiernos de Argentina, Colombia, Costa Rica, México y Perú, el Ministerio de Salud Español, Política Social y de Igualdad, la Organización Panamericana de la Salud y el Grupo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este estudio se basó en un diseño transversal que incluyó 58 hospitales en los 5 países de Latinoamérica, para medir un punto de prevalencia de los pacientes que presentaron eventos adversos (EA) en el día de la observación. Todos los pacientes internados (11.739) al momento del estudio fueron incluidos. De estos, 1.191 tuvieron al menos 1 EA que el revisor juzgó como relacionado con el cuidado de salud recibido, más que con las condiciones propias del paciente. La tasa de prevalencia de punto estimada fue 10,5% (95% IC 9,91 a 11,04) con más de 28% de EA causando discapacidad y otro 6% asociado a la muerte del paciente. Cerca del 60% de los EA fueron considerados prevenibles<sup>24</sup>.

### **¿Cuál es la responsabilidad de las compañías farmacéuticas?**

Durante el ciclo de vida de desarrollo de un medicamento, la evaluación del desempeño del producto y las interacciones durante el uso no pueden basarse únicamente en los ensayos clínicos porque estos no reflejan el “mundo

real”. Por lo tanto, para los patrocinadores que están desarrollando una nueva medicina, el potencial de errores de medicación deberían ser analizados en todas las etapas del ciclo de vida del producto en particular teniendo en cuenta los análisis de factores causales y los métodos de testeo de factores humanos<sup>4</sup>. Allí es necesario probar el diseño del producto utilizando el aseguramiento del riesgo de forma proactiva, basada en lecciones aprendidas de problemas que han ocurrido con productos similares. En aras de minimizar el riesgo de los errores de medicación, los patrocinadores deben asegurar cuidadosamente el nombre del producto, el diseño del mismo, la presentación y el prospecto para minimizar el riesgo de confusión entre diferentes productos y diferentes presentaciones de la misma marca. Por ejemplo, la introducción de nuevas formulaciones de un medicamento existente crea un riesgo de error durante el período de inclusión. Allí es importante entender quiénes son los usuarios finales, que puede ser el paciente, el cuidador del paciente, el médico prescriptor, la enfermera, el farmacéutico, el técnico de farmacia o de hecho cualquier individuo involucrado en la obtención, el almacenamiento y la administración del producto. ¿Qué sabe el patrocinador sobre ellos en lo que respecta a las diferencias en edad, educación y necesidades de capacitación? Competencias específicas o conocimientos pueden ser necesarios a pesar de que el conocimiento obtenido previamente de productos relacionados pueda ser relevante. La capacitación del usuario estará determinada por la complejidad del producto propuesto, lo que puede conducir a múltiples pasos que deben seguirse para requerir una manipulación específica. Se debe prestar atención a los entornos en los que se puede utilizar el producto y si los usuarios se verán afectados indebidamente por las distracciones. Los niveles de iluminación y ruido suelen ser relevantes. Esto incluye el entendimiento de cómo el producto es almacenado y si productos similares son almacenados en el mismo ambiente. Por supuesto, las compañías farmacéuticas tienen sus obligaciones posaprobación, concernientes al reporte de los errores de medicación cuando estén asociados a reacciones adversas. Es razonable suponer que un error que conduzca a una reacción adversa es médicamente significativo, cumpliendo así la definición de gravedad ICH.

### **¿Qué acciones regulatorias pueden ser implementadas para ayudar a reducir los errores de medicación?**

Internacionalmente el foco de muchas autoridades regulatorias para ayudar a reducir los errores de medicación está relacionado con la información

del producto (prospecto del producto y prospecto de la información para el paciente), para informar a los profesionales del cuidado de la salud, pacientes y cuidadores sobre la forma más apropiada de usar el producto<sup>25</sup>. Aunque la intención puede ser tomar acciones regulatorias en respuesta a estos errores de medicación, el umbral para la acción al igual que las acciones tomadas es muy variable.

En noviembre de 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) generó la Guía de Buenas Prácticas en la minimización y prevención de errores de medicación. El modelo es descrito por una colaboración entre las autoridades nacionales competentes (ANC) y organizaciones de seguridad del paciente (OSP) para el intercambio de información de errores de medicación<sup>25</sup>. El entendimiento es que las reacciones adversas son recopiladas por la ANC y los errores de medicación recopilados por la OSP, independientemente de si hubo una RAM o no. Se publicó un apéndice sobre estrategia de minimización de riesgo para insulinas combinadas a dosis fijas. Como grupo de trabajo de señales de riesgo el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) son quienes promueven la guía estadística y metodológica para la detección de señales, incluyendo el capítulo sobre el desarrollo de métodos cualitativos para medir errores de medicación<sup>26</sup>.

El grupo de trabajo “ICH MedDRA Points to Consider” (ICH M1) ha colaborado sobre aspectos de codificación de errores de medicación establecidos desde junio de 2014 que ha llevado a una guía actualizada de MedDRA con cambios complejos relacionados con los errores de medicación en la versión MedDRA 18.0 lanzada en marzo de 2015. Un estándar de preguntas MedDRA (SQM) para errores de medicación ha sido desarrollado para ayudar a la recuperación de datos y las actividades de detección de señales. Por supuesto, esto se basa en que el notificador describa una sospecha de un error de medicación o quien analiza los casos llegue a esa conclusión después de evaluar la narrativa del caso reportada. Nosotros no sabemos qué proporción de reportes espontáneos podrían estar relacionados con errores de medicamentos no identificados<sup>27</sup>.

Como parte de la Iniciativa para el Uso Seguro de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos publicada en noviembre de 2009, cinco áreas fueron identificadas como prioritarias, las cuales resultaron en acciones regulatorias<sup>28</sup>.

- Información para el consumidor<sup>29</sup>
- Dispositivos para la dosificación de medicación<sup>30</sup>
- Toxicidad del acetaminofén<sup>31</sup>
- Preparaciones quirúrgicas con base alcohólica y riesgo de incendio<sup>32</sup>
- Medicación en viales y prácticas para inyección segura<sup>33</sup>

### **¿Qué técnicas han sido implementadas para reducir errores de medicación?**

Es obvio que la base principal para la reducción de errores de medicación (tanto en frecuencia como en severidad) es precisamente identificar cómo surgieron en el sistema para que se puedan implementar cambios para abordar los factores causales. Allí hay dos objetivos del diseño de sistemas de seguridad los cuales pueden actuar como medidas preventivas. Inicialmente, hacer difícil que los proveedores de salud cometan errores y entonces permitir la detección y correlación de errores antes de que ocurran. Es imposible y poco realista un objetivo para una estrategia general de cero errores. Deben establecerse prioridades. Estas estrategias de reducción de errores pueden tener un intervalo desde el nivel bajo (débiles), al nivel de apalancamiento más alto (fuerte). Intervenciones “débiles” como simplemente decirle a la enfermera que lea la etiqueta y la historia clínica más cuidadosamente o al médico que “sea más cuidadoso” usando los sistemas de prescripción electrónica son a veces inefectivas. Estrategias “fuertes” crean un cambio a largo plazo en el sistema. Ejemplos de estrategias de alto apalancamiento (“fuertes”) incluyen:

- Sistemas a prueba de fallas (por ejemplo, evitar el mal funcionamiento o el funcionamiento involuntario volviendo a un estado seguro si ocurre una falla).
- Restricciones (por ejemplo, restringir el acceso a medicamentos que requieren un manejo o entrenamiento especial).
- Funciones forzadas (por ejemplo, procedimientos que crean una “parada” durante un proceso).

Originalmente el uso de colores para diferenciar productos se esperaba que fuera una herramienta útil. Esto porque ayuda a reducir la frecuencia de errores de medicación, como resultado de un intercambio entre una jeringa y una ampolla; el ISMP y la American Society for Testing and Materials (ASTM) recomendaron la estandarización de un código de colores para diferentes medicamentos anestésicos usados en los ambientes quirúrgicos<sup>34</sup>.



El color de la etiqueta identifica la categoría del medicamento, pero esto no necesariamente identifica a un medicamento particular dentro del grupo. Las confusiones ocurren por la selección errada entre productos de una clase de medicamento que tienen diferentes acciones y potencias terapéuticas. La disponibilidad de un número limitado de colores absolutamente identificables y el recordar esos múltiples o complejos códigos de colores es otra limitación para el código de colores de los medicamentos. Además, entre el 5% y el 8% de la población general de hombres son ciegos a los colores, a pesar de que no se han hecho estudios detallados de la ceguera al color con respecto al personal médico y paramédico en un área crítica en temas de seguridad como lo es la anestesiología<sup>35</sup>.

Han sido publicadas guías para mejorar la seguridad del etiquetado y empaque de los medicamentos, generando lineamientos con respecto al tamaño de la fuente, uso efectivo del color y diseño, como nombre y potencia del medicamento en al menos tres de las caras y el total de la dosis por envase. En particular, esto aplica para esos productos que dependen de sistemas de liberación<sup>36</sup>. Por ejemplo, dados los reportes de confusión entre diferentes tipos de insulina, los productores han mejorado en la diferenciación entre sus productos de la misma línea usando tanto diferenciación por color como diferenciación táctil. Han habido mejoras adicionales en el envasado en blíster y en el etiquetado de envases pequeños que han ayudado con el uso adecuado<sup>36,37</sup>.

### **¿Qué puede hacerse para evaluar si las intervenciones actuales están teniendo impacto en la frecuencia y la severidad de los errores de medicación?**

Como se mencionó previamente, en el desarrollo de una nueva medicina los usuarios finales representativos deberían estar involucrados tanto en las etapas iniciales como en las finales del diseño del producto con la creación del empaque y etiquetado reflejado en las situaciones de la vida real. Debido a que el desarrollo de productos es global, la forma en que se pueden atender las necesidades locales de salud en todos los posibles escenarios de uso es claramente desafiante. Las técnicas que podrían ser usadas para evaluar tanto el desempeño humano como asegurar el impacto de las intervenciones incluyen la observación directa, la retroalimentación subjetiva del uso, la discusión acerca de los errores y las fallas, y las medidas de desempeño de los usuarios tanto manuales como automatizadas<sup>38,39</sup>. En países tales como Estados Unidos y el Reino Unido, cada vez más se usan las pruebas

simuladas y los métodos de ingeniería de factores humanos para evaluar el desempeño de los usuarios con dispositivos, lo cual no ha sido aplicado aún a los medicamentos.

La digitalización de las historias clínicas podría hacer más fácil el evaluar las intervenciones e investigar acerca de los errores de medicación. Como lo define la International Organization for Standardization (ISO), las Historias Clínicas Electrónicas (HCE) son el repositorio de información del estado de salud de un individuo en un formato de computador procesable, almacenado y transmitido de forma segura y accesible por múltiples usuarios autorizados, teniendo un formato estandarizado que es independiente del sistema usado por la HCE y dirigido al soporte del cuidado de la salud continuo, eficiente y de calidad. Acorde con esta definición de la Healthcare Information and Management Systems Society (HIMSS), las HCE son un repositorio longitudinal de la información relacionada con la salud del paciente, generada en uno o más encuentros en cualquier entorno de la prestación de cuidado. A pesar del creciente interés y los potenciales beneficios reportados, y aunque algunas excepciones pueden ser observadas, la tasa de adopción a nivel global es todavía baja. El análisis de las barreras de implementación de la HCE mostró las barreras financieras, técnicas, psicológicas, sociales, legales y organizacionales, así como las de un requerimiento de tiempo y gestión adecuada de los cambios como los factores principales. A pesar de que las HCE pueden brindar numerosos beneficios, en Latinoamérica y el Caribe no hay información disponible para conocer el nivel de adopción y uso<sup>40</sup>.

### **La importancia de los sistemas de calidad de una farmacia**

Para quienes escriben las prescripciones, es algo obvio que las prescripciones/órdenes deberían estar correctamente deletreados con el nombre del medicamento (concentración), dosis apropiada, cantidad y duración de la terapia, forma de las dosis (en el sistema métrico) y la ruta de administración donde se eviten los ceros anteriores o posteriores, particularmente cuando se prescribe para niños<sup>41</sup>. En el Reino Unido, el General Medical Council (que regula a los médicos) junto con la British Pharmacology Society han implementado la Evaluación de Habilidades para la Prescripción (PSA por sus siglas en inglés) como parte del entrenamiento de los médicos jóvenes<sup>42</sup>. Sin embargo, la PSA se ha expandido internacionalmente. Hay una colaboración con el Canadian Royal College como parte de la iniciativa Prescri-

bing Safely Canada con miembros del Reino Unido en el Comité Directivo, el cual incluye personas representativas de los campos médico y no médico de la prescripción. La PSA es enseñada también en Australia, Nueva Zelanda, Malasia, Malta e Irlanda con planes de llegar a Medio Oriente este año más pilotos en India y China. Han empezado aproximaciones con representantes de Asociaciones tanto de las escuelas de pregrado de medicina y farmacia en Estados Unidos. Sin embargo, la región de Latinoamérica no está incluida aún.

Con las prescripciones electrónicas u órdenes médicas de entrada computarizada (CPOE siglas en inglés) se espera que ayuden a reducir los errores de medicación especialmente los relacionados con prescripción. En un estudio antes y después de la implementación de la prescripción electrónica en tres hospitales de cuidado agudo en Inglaterra, se usó una lista predefinida de errores de prescripción como parte de una herramienta de auditoría. De cada sitio aproximadamente 4000 prescripciones fueron revisadas tanto pre-CPOE como 6 meses después de la implementación de la CPOE. El número de oportunidades de cometer un error y el número de errores que ocurrieron fueron recolectados. La tasa de error fue calculada y comparada entre los períodos, también como el nivel de Soporte de Decisiones Clínicas (SDC). Las prescripciones de 1244 pacientes fueron auditadas pre-CPOE y 1178 posimplementación de la CPOE. Un total de 28.526 prescripciones fueron revisadas, con 21.138 oportunidades de error identificados basándose en la lista de 78 errores definidos. En los tres sitios, para aquellas recetas donde se identificaron oportunidades de error, se encontró que la tasa de error se reduce significativamente tras la implementación de la CPOE, de 5,0% a 4,0% ( $P < 0,001$ ). Para SDC implementado por tipo error fue encontrada una diferencia significativa entre los sitios, los rangos fueron de 0% a 88% sobre contraindicaciones clínicas, dosis/frecuencia, interacciones de medicamentos y otro tipo de errores ( $P < 0,001$ ). Sobre todo, 43/78 (55%) de los errores tenían algún grado de CDS implementado en al menos uno de los hospitales. La implementación de CPOE con SDC fue asociada con reducciones clínicamente importantes en la tasa de prescripción de los medicamentos de alto riesgo. Dado el diseño de pre y pos, estos hallazgos necesitan ser interpretados con cuidado. La ocurrencia de errores encontró ser altamente dependiente sobre el nivel de restricción del SDC presentadas al prescriptor, con el efecto que diferentes configuraciones del mismo sistema CPOE puede producir resultados muy diferentes<sup>43, 44</sup>.

Existen buenas prácticas reconocidas para los farmacéuticos cuando se dispensa un medicamento, que incluye:

- Siempre mantenga la prescripción y el prospecto.
- Mantenga el área de trabajo limpia y despejada.
- Conozca los medicamentos de presentación y de nombre similar (look-alike and sound-alike – LASA).
- Mantenga los medicamentos peligrosos y de alto riesgo (high-alert) en un área de almacenamiento separada y sea consciente de los errores con insulina.
- Siempre cuestione la escritura a mano que no sea clara y las abreviaciones poco comunes.
- Las etiquetas deben ser siempre comparadas con la prescripción original por al menos dos personas.
- Visualmente verifique el contenido de los productos en el envase original.
- Verifique las prescripciones de manera oportuna y colocando la inicial en ellas.
- Verifique la información especialmente cuando las prescripciones se desvíen del ideal descrito anteriormente y documentar todas las aclaraciones sobre la dispensación de las órdenes.
- Pregunte acerca de las alergias del paciente.

En un ambiente hospitalario, realizar la reconciliación medicamentosa entre la historia de medicación de la admisión y las órdenes de admisión puede producir beneficios significativos y vale la pena<sup>45</sup>.

### **La importancia de establecer prioridades**

Dada la ubicuidad de los errores de medicación es un desalentador reto de salud pública el saber por dónde empezar. La administración intratecal de vincristina es un evento raro pero catastrófico para el paciente, la familia y el equipo clínico involucrado<sup>46</sup>. El análisis de esta fuente de daño muestra que se trata de un error de sistema clásico que ha demostrado ser intratable a nivel mundial durante casi 40 años, pero claramente debe ser una prioridad. Cerca de 15 años antes, la National Patient Safety Agency (NPSA) en el Reino Unido estableció áreas ciertamente prioritarias tales como el uso de cloruro de potasio endovenoso, asegurar que la dosis de metotrexate semanal debe ser administrada de forma precisa, abordar los errores con anticoagulantes y de vía incorrecta causada por conectores Luer así como administración de infusiones hipotónicas. Debe darse particular atención

a los reportes de confusión por etiquetado, empaque y presentaciones ya que estos deben ser corregibles (aunque esto no significa que sea fácil dada la naturaleza global de la fabricación de medicamentos). La prevención de errores de dispensación puede propagarse fomentando estándares para la dispensación de medicamentos<sup>37</sup>.

Los siguientes son algunos medicamentos sugeridos donde deberían hacerse esfuerzos extra para diseñar procesos de mitigación del riesgo de errores de medicación: aquellos con una ventana terapéutica estrecha o con posibilidad de múltiples interacciones con otros medicamentos o aquellos que tienen una dosificación compleja y necesidad de monitoreo terapéutico. Ejemplos incluyen los anticoagulantes orales, insulina, agentes quimioterapéuticos, agentes bloqueantes neuromusculares, antibióticos, aminoglucósidos, potasio intravenoso y medicamentos de emergencia (los cuales son en ocasiones potentes y usados en situaciones de alta presión).

La revisión de gráficos de prescripción no dirigida para los errores de prescripción puede llevar a una gran cantidad de errores de bajo o nulo daño. Los indicadores de prescripción son un método válido de monitorear un área de prescripción. En la actualidad, no hay una lista validada de indicadores para el entorno hospitalario. 80 indicadores de prescripción han sido identificados con un alto potencial para causar daño en el ambiente hospitalario. El uso de los indicadores puede estandarizar la recolección de los datos por errores de alto riesgo. Los indicadores son sensibles en la toma de decisiones clínicas, por lo que pueden ser útiles los estudios pre y pos implementación de tecnología.

### **Entonces, ¿dónde está la región de LATAM con respecto a los errores de medicación?**

Según nuestra evaluación de la evidencia disponible, parece que las estadísticas epidemiológicas sobre los errores de medicación son escasas en la región de LATAM, por lo que la evidencia proviene en gran medida de la asistencia sanitaria occidental de la que necesariamente tenemos que extrapolar. Es necesario que todos los países de Latinoamérica generen las garantías legales para proteger a los notificadores espontáneos de una interferencia legal.

Este es un requerimiento fundamental para enganchar a todos los actores. La cultura de la culpa aún predomina y hay poco énfasis de parte de aquellos que regulan el sistema en el diseño de sistemas y mucho menos

en las habilidades personales. Estos actores podrían aplicar principios de la Cultura Justa y los estándares ISO (ISO 27500) concernientes a las organizaciones centradas en la persona ahora disponibles para facilitar esta tarea<sup>47</sup>. Todos nosotros sabemos que la causalidad de los errores de medicación es multifactorial: rara vez se deben a un único modo falla o individuo, por lo que se requiere un enfoque sistémico, mediante la identificación de debilidades en todo el sistema de uso de medicamentos<sup>48</sup>. Algunos reportes de errores de medicación los cuales podrían ser serios (usualmente relacionados con la muerte y otros que aparecen en los periódicos) pueden ser recibidos por las agencias regulatorias quienes pueden analizarlos y tomar acciones sobre algunos errores de medicación. Muchas personas de los periódicos consideran que los responsables deben rendir cuentas y ser castigados. Los pacientes esperan herramientas de evaluación de riesgos proactivas para evitar errores que causen daño con menos atención a las necesidades de atención o memoria humana.

Países como México, Chile, Colombia, Argentina y Brasil incluyen información acerca de los errores de medicación, tales como estándares obligatorios, para verificar la calidad de uso de los medicamentos. Algunos países tienen definidas recomendaciones de seguridad de paciente relacionadas con los medicamentos, tales como medicamentos de alto riesgo, medicamentos de presentación o nombre similar (LASA) y electrolitos concentrados. Algunas instituciones han adoptado la aprobación estadounidense de la Joint Commission International, alcanzando un nivel alto en el estándar de “Manejo y uso de medicamentos”, sin embargo, esto aplica principalmente para hospitales privados más que para las instituciones públicas.

### **¿Entonces cuál es el próximo paso para la región de Latinoamérica?**

Basado en lo establecido en la Declaración de Bogotá (2016)<sup>49</sup> y los planes de acción para la OMS, Estados Unidos y Unión Europea para abordar los errores de medicación, se recomienda lo siguiente para la región de LATAM:

- En el próximo año serán publicadas las mejores técnicas basadas en la evidencia para la evaluación sistemática y prevención del riesgo de errores de medicación durante el ciclo de vida del producto, las agencias de salud pública de LATAM deben estar listas para aplicarlas.
- Deben establecerse relaciones de colaboración entre las autoridades nacionales de seguridad del paciente, los reguladores nacionales y otras partes

interesadas en reducir los errores para determinar la mejor forma de aplicar la creciente evidencia sobre cómo implementar estrategias adecuadas.

- Se requiere un compromiso activo y la creación de capacidades con grupos de pacientes y profesionales de la salud para mejorar las prácticas de medicamentos seguros, especialmente a través de organizaciones imparciales y neutrales como la International Society of Pharmacovigilance (ISoP).
- Se requiere la armonización y un mayor desarrollo de terminologías y definiciones en toda la región de LATAM sobre la base de las colaboraciones descritas.
- Se necesita el desarrollo de métodos efectivos basados en la experiencia en los Estados Unidos y la Unión Europea para identificar los errores de medicación desde la perspectiva de la seguridad del paciente y la farmacovigilancia mediante el agrupamiento y el análisis de datos.
- Para abordar los escasos recursos financieros y humanos, se requiere el apoyo colaborativo entre los sectores público y privado para investigar prácticas de medicación segura que sean aplicables y relevantes para la región de LATAM.

## **Bibliografía**

1. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kieney MP, Donaldson LJ. Bulletin of the World Health Organization 2017;95:546-546A <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/8/17-198002/en/> Consultado: abril 22, 2018.
2. Patients Pledge to Fight Medical Errors throughout the Americas Pan American Health Organization Washington, D.C. May 12, 2006 [http://www.who.int/patientsafety/events/06/PAHO\\_pressrelease\\_may06.pdf](http://www.who.int/patientsafety/events/06/PAHO_pressrelease_may06.pdf) Consultado: abril 22, 2018.
3. National Coordinating Committee-Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors> Consultado: abril 22, 2018.
4. Medication errors European Medicines Agency [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000570.jsp&mid=WC0b01ac0580659655](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp&mid=WC0b01ac0580659655).
5. Aronson JK Medication errors: definitions and classifications Br. J. Clin. Pharm. 2009; 67: 6: 599-604. Consultado: abril 22, 2018.
6. Elliot RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, St James MM, Kaltenthaler E, Wong R, Sculpher MJ, Faria R. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England <http://www.eepru.org.uk/prevalence-and-economic-burden-of->

[medication-errors-in-the-nhs-in-england-2/](#) Consultado: abril 22, 2018.

7. Postmarket Information - Device Surveillance and Reporting Processes US Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HumanFactors/ucm124851.htm> Consultado: abril 22, 2018.

8. Cohen MR. Causes of medication errors. In: Cohen MR, ed. Medication Errors. 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2006: 55-66.

9. Key Elements of Medication Use Institute for Safe Medication Practices <https://www.ismp.org/ten-key-elements> Consultado: abril 22, 2018.

10. Bhise V, Rajan SS, Sittig DF, Morgan RO, Chaudhary P, Singh H. Defining and Measuring Diagnostic Uncertainty in Medicine: A Systematic Review Journal of General Internal Medicine January 2018, Volume 33, Issue 1, 103–115.

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11606-017-4164-1.pdf>

Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations BMJ Qual Saf 2014; 0: 1–5. doi:10.11

<http://qualitysafety.bmj.com/content/qhc/early/2014/05/05/bmjqs-2013-002627.full.pdf> Consultado: abril 22, 2018.

11. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. Crit Care 2010; 14: R174.

12. Kane-Gill S, Weber RJ. Principles and practices of medication safety in the ICU. Crit Care Clin 2006; 22: 273–90.

13. Ridley SA, Booth SA, Thompson CM. Intensive Care Society's Working Group on Adverse Incidents Prescription Errors in UK Critical Care units Anaesthesia 2004; 59: 1193-200.

14. Carey K, Stefos T. Measuring the cost of hospital adverse patient safety events. Health Economics December 2011 Volume 20: Issue 12; 1417-1430.

15. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. Crit Care Med 2005; 33: 1694–700.

16. Nuckols TK, Paddock SM, Bower AG, et al. Costs of intravenous drug adverse events in academic and nonacademic Med Care 2008; 46: 17-24.

17. Price DB, Roman-Rodriguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, Haughney J, Henrichsen S, Hutton C, Infantino A, Lavorini F, Law LM, Lisspers K, Papi A, Ryan D, Ställberg B, van der Molen T, Chrystyn H. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with



- Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul - Aug; 5 (4): 1071-1081.
18. Walsh EK, Hansen CR, Sahn LJ, Kearney PM, Doherty E, Bradley CP. Economic impact of medication error: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 May; 26(5): 481-497.
19. Toffoletto MC, Canales Juan MA, Moreira Arce D, Ordenes Guerra A, Vergara Rodríguez CA. Errores en la preparación y administración de medicamentos: Una revisión integradora de la Literatura Latinoamericana. *Enfermería Global* 2015; 14(1): 350-360.
20. Hodges NL, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith GA. Non-healthcare facility medication errors resulting in serious medical outcomes *Clin Toxicol* 2018 Jan; 56(1): 43-50.
21. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ* 2003; 326: 684.
22. Montserrat-Capella D, Suárez M, Ortiz L, Mira JJ, Duarte HG, Reveiz L; AMBEAS Group. Frequency of ambulatory care adverse events in Latin American countries: the AMBEAS/PAHO cohort study. *Int J Qual Health Care.* 2015 Feb;27(1):52-9
23. Rosselli D, Rueda JD, Silva MD, Salcedo J. Economic Evaluation of Four Drug Administration Systems in Intensive Care Units in Colombia Value in Health regional Issues 2014: 5C; 20-24.
24. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA/606103/2014 18th November 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/11/WC500196981.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf)  
Consultado: abril 22, 2018.
25. PRAC recommendations on safety signals Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c) Consultado: abril 22, 2018.
26. MedDRA®TermSelection: Points to consider ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users Release 4.14 Based on MedDRA Version 20.1.1st September 2017 [https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000100\\_termselptc\\_r4\\_14\\_sep2017\\_0.pdf](https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000100_termselptc_r4_14_sep2017_0.pdf) Consultado: abril 22, 2018.
27. FDA's Safe Use Initiative Collaborating to reduce preventable harm from medications US Food and Drug Administration. November 4th 2009. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm188961.pdf>  
Consultado: abril 22, 2018.
28. Drug Information for Consumers US Food and Drug Administration

<https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/default.htm>

29. Dosage Delivery Devices for Orally Ingested OTC Liquid Drug Products U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) May 2011 <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM188992.pdf>
30. Acetaminophen Overdose and Liver Injury —Background and Options for Reducing Injury <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4429b1-01-FDA.pdf>
31. Preventing Surgical Fires. US. Food and Drug Administration July 2015 <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/SafeUseInitiative/PreventingSurgicalFires/default.htm>
32. Allowable Excess Volume and Labelled Vial Fill Size in Injectable Drug and Biological Products Food and Drug Administration June 2015 <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm389069.pdf>
33. Selection of the Appropriate Package Type Terms and Recommendations for Labeling Injectable Medical Products Packaged in Multiple-Dose, Single-Dose, and Single-Patient-Use Containers for Human Use Food and Drug Administration October 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM468228.pdf>
34. Grissinger M. Color-Coded Syringes for Anaesthesia Drugs—Use With Care Pharmacy & Therapeutics. 2012 Apr; 37(4): 199–201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351859/pdf/ptj3704199.pdf> Consultado: mayo 1, 2018.
35. Kothari D, Agrawal J. Colour-coded syringe labels: a modification to enhance patient safety Brit J. Anaesth. 1056-58.
36. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Best practice guidance on patient information leaflets July 2012. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141204105224/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websitesources/con157150.pdf>
37. Safety in Doses National Patient Safety Agency report 0469/1007 03 September 2009 <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=61625>
38. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Walsh T, Ashcroft DM. Impact of interventions designed to reduce medication administration errors in hospitals: a systematic review. Drug Saf. 2014 May; 37(5): 317-32.
39. Salmasi S, Wimmer BC, Khan TM, Zaidi STR, Ming LC. A proposed stepwise approach to reducing medication errors in older people. Res Social Adm Pharm. 2018 Feb; 14(2) :207-209.
40. Pan American Health Organization Registros médicos electrónicos en América Latina y el Caribe: Análisis sobre la situación actual y recomendaciones para la Región Washington, D.C. 2016

[http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28210/9789275118825\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28210/9789275118825_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y) Consultado: mayo 1, 2018.

41. Committee on drugs American Academy of Pediatrics Metric Units and the Preferred Dosing of Orally Administered Liquid Medications Pediatrics April 2015, Volume 135 / Issue 4

<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/135/4/784.full.pdf>

42. Maxwell SRJ, Coleman JJ, Bollington L, Taylor C, Webb DJ. Prescribing Safety Assessment 2016: Delivery of a national prescribing assessment to 7343 UK final-year medical students British Journal of Clinical Pharmacology 2017 Oct; 83 (10): 2249-2258.

43. Thomas SK, McDowell SE, Hodson J, Nwulu U, Howard R, Avery AJ, Slee A, Coleman JJ. Developing consensus on hospital prescribing indicators of potential harms amenable to decision support British Journal of Clinical Pharmacology 2013; 76(5); 797–809.

44. Pontefract SK, Hodson J, Slee A, Shah S, Girling AJ, Williams R, Sheikh A, Coleman JJ. Impact of a commercial order entry system on prescribing errors amenable to computerised decision support in the hospital setting: a prospective pre-post study BMJ Qual Saf 2018; 0: 1–12.

45. Pevnick JM, Nguyen C, Jackevicius CA, Palmer KA, Shane R, Cook-Wiens G, Rogatko A, Bear M, Rosen O, Seki D, Doyle B, Desai A, Bell DS. Improving admission medication reconciliation with pharmacists or pharmacy technicians in the emergency department: a randomised controlled trial. BMJ Qual Saf. 2017 Oct 6. pii: bmjqs-2017-006761.

46. Noble DJ, Donaldson LJ. The quest to eliminate intrathecal vincristine errors: a 40-year journey Qual Saf Health Care. 2010 Aug; 19(4): 323-6.

47. International Organization for Standardization The human-centred organization -- Rationale and general principles ISO 27500: 2016

<https://www.iso.org/standard/64239.html> Consultado: mayo 1, 2018.

48. Reason J Human error: models and management BMJ 2000; 320: 768-70.

49. Asociación Colombiana de Farmacovigilancia and Latin American Chapter of ISO P Bogotá Declaration: Intention to cooperate for the Safe Use of medication and Pharmacovigilance Development in Latin America <https://isoponline.org/wp-content/uploads/2016/11/Bogota%CC%81-Declaration-2016v2.pdf>

Consultado: mayo 1, 2018.

## 22 / PLANES DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR), UNA HERRAMIENTA TRASCENDENTAL EN EL USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

HILDA DURÁN ÁLVAREZ - ABRIL M. HERRERA SOLORIO  
JESSICA P. PURIZACA BAZÁN - SANDRA A. TELPALO CARPIO  
OCTAVIO A. ENRÍQUEZ LARA

### Relevancia de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia ha cobrado mayor fuerza con el tiempo; a lo largo de los años se ha ido actualizando a las nuevas necesidades derivadas de nuevas tecnologías, cambios regulatorios y su incorporación dentro de la prescripción, dispensación y uso de los medicamentos.

De manera general una de las aproximaciones a la evolución de la farmacovigilancia considera cuatro generaciones. La primera de ellas hace referencia a la notificación espontánea, que surgió de la necesidad de monitorear los problemas que el uso de los medicamentos podía generar. La notificación espontánea genera información resultado de la observación clínica, el monitoreo es pasivo y dada su naturaleza nos permite establecer hipótesis de causalidad, generar señales o alertas mediante la concentración de reacciones adversas graves reportadas, determinando la frecuencia de aparición de efectos adversos, factores predisponentes, relaciones de causalidad e interacciones medicamentosas. Y aunque la notificación por sí misma no mejora la seguridad y es insuficiente para evaluar riesgos, son las acciones tomadas como resultado de la misma las que generarán cambios positivos (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

La segunda generación hace uso del método científico, a través de los estudios farmacoepidemiológicos, lo cual permite establecer fuerza de asociación entre un factor y el efecto de manera objetiva. La contribución para integrar una perspectiva epidemiológica y sanitaria de los efectos adversos más frecuentes de los fármacos, permite establecer mejores directrices para el uso y los efectos de medicamentos en las poblaciones.

Esta segunda etapa de la farmacovigilancia fue motivada por varios incidentes relacionados con los riesgos de los fármacos, tal es el caso del uso de dietilestilbestrol e isotretinoína, que han cambiado el énfasis de seguridad a un enfoque de gestión de riesgos más proactivo. Así, éste debe

orientarse no sólo en recabar información sino que debe prevenir, formar e invitar a la investigación.

Una vez establecidos los riesgos y su causalidad, surgió la necesidad de pormenorizar dicha información en las acciones concretas para la identificación y/o caracterización de los riesgos y gestión de los mismos, por lo que se da inicio a la tercera generación de la farmacovigilancia. Ésta combina la notificación espontánea y la farmacoepidemiología con el objetivo de garantizar que los beneficios excedan a los riesgos por el mayor margen posible, tanto para el paciente individual como a nivel poblacional. Los planes de gestión de riesgos surgen en esta generación.

Es así, que en 1990, nace en Bruselas el Consejo Internacional de Armonización (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*), en el que representantes de las agencias reguladoras y asociaciones industriales de Europa, Japón y Estados Unidos, se reunieron por primera vez y se acordaron los Términos de Referencia, decidiéndose que los temas seleccionados para la armonización se dividirían en tres criterios base para aprobar y autorizar nuevos medicamentos: Seguridad, Calidad y Eficacia.

Once años después, en 2001, en Tokio, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar japonés (MHLW) introdujo por primera vez el concepto de “Vigilancia poscomercialización de fase temprana” (Early-Phase Post Marketing Vigilance –EPPV) como un ejemplo de un Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

En 1999 se instituye la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) como iniciativa de las Autoridades Reguladoras Nacionales de la Región de las Américas y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para apoyar los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica de las Américas y para asegurar que los mismos productos se regulen en forma similar en el marco de contextos y políticas, teniendo en cuenta las asimetrías existentes en los países.

Por todo esto, los planes de gestión de riesgos desempeñan un papel vital, tanto en la pre como en la posaprobación del medicamento y están orientados a la identificación, evaluación, minimización o prevención y comunicación del riesgo.

Finalmente, la aplicación de la farmacogenómica para la identificación de subpoblaciones de riesgo y la prevención activa de las reacciones adversas

a nivel individual anticipan la que con seguridad será la cuarta generación de progreso de la farmacovigilancia. Sin embargo, ninguna de las cuatro generaciones sustituyen a sus predecesoras, sino que se complementan entre sí con la finalidad de hacer posible el uso más seguro de los medicamentos.

### **Los Planes de Gestión de Riesgos (PGR)**

En términos generales, un riesgo se define como la probabilidad de un acontecimiento tras la exposición a un determinado agente. En el campo de la farmacovigilancia, dicho agente es el uso de un medicamento. Previo a la autorización de un medicamento, hay que determinar que su balance beneficio/riesgo sea favorable.

Surge entonces la necesidad de desarrollar un instrumento o herramienta que contenga aquellas actividades dirigidas a detectar, prevenir, minimizar o evitar los riesgos de manera oportuna. Por ende, se establece el PGR, que se define como el documento que incluye información sobre el perfil de seguridad de los medicamentos o vacunas y que describe las medidas a tomar para monitorear, prevenir y minimizar los riesgos. Por otro lado, se entiende a un PGR como un proceso que incluye la aplicación sistemática de políticas regulatorias, así como los procedimientos y prácticas que están enfocados a las actividades de identificación, caracterización, análisis, evaluación, tratamiento, monitoreo, comunicación, así como la consulta y revisión de los riesgos asociados al uso de medicamentos.

Durante la construcción de un PGR es esencial establecer el contexto del proceso natural de la enfermedad, las características de la población con posibilidad de exposición a dicho medicamento y todos los determinantes de salud relacionados al mismo; de esta manera, podremos orientar la información disponible para establecer el perfil de riesgos del medicamento, misma que se obtiene a lo largo del ciclo de vida del medicamento el cual inicia en el laboratorio de investigación básica. Durante este período se realiza la búsqueda primaria de la molécula inicial, así como la optimización y el diseño farmacológico de la misma. Posteriormente, las moléculas más prometedoras continúan hacia la etapa de investigación preclínica en modelos animales, donde se obtiene información sobre los riesgos o beneficios encontrados durante el uso del producto en su fase experimental. Posterior a la fase preclínica se lleva a cabo la fase clínica, en

la que se evalúa el comportamiento del fármaco en seres humanos, etapa en la que se analizan parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, se establecen y ajustan dosis, enfocándose en obtener toda la información posible de seguridad y eficacia del producto. Por último, una vez demostrado que el balance beneficio/riesgo del medicamento es positivo, es posible obtener el permiso de comercialización del mismo, continuando con la etapa poscomercialización, período en el que el medicamento se evalúa bajo las condiciones reales de uso.

En resumen, el PGR constituye una herramienta de farmacovigilancia, que permite el abordaje de problemas derivados del consumo de medicamentos, aplicando el marco regulatorio, utilizando perfiles epidemiológicos, accediendo al estudio de las condiciones que influyen en la salud de la población, permitiendo su interpretación al enfocarse en la trascendencia de los riesgos y no sólo en los daños asociados al uso de medicamentos.

### **Estructura general de un PGR**

La gestión de los riesgos asociados al uso de medicamentos es sistemática y está estructurada en una serie de pasos consecutivos. Con base en este diseño del proceso y en concordancia con cada una de sus etapas, para fines didácticos de este documento se establecieron los apartados que componen al PGR de un medicamento:

- 1. Descripción del producto.** Esta parte es una aproximación inicial a delimitar el contexto de un medicamento, nos sirve no sólo para conocer las características del producto, sino también el estatus de comercialización y de registro.
- 2. Especificaciones de seguridad.** Para establecer el perfil de seguridad hay que considerar la información resultante de los procesos en el ciclo de vida de un medicamento. Con todos esos datos se podrá integrar esta sección, que servirá para la identificación del riesgo, así como su análisis y la evaluación del mismo para determinar si representa una preocupación de seguridad, y con ello tener lo necesario para elaborar un plan de tratamiento y de vigilancia que sean congruentes y proporcionales a los hallazgos.
- 3. Plan de farmacovigilancia.** Después de establecer el perfil de riesgos, hay que estructurar un plan de monitoreo y revisión de los mismos que sea congruente con los mismos. Más adelante en este capítulo se profundiza en las especificaciones de esta sección del PGR.

4. **Plan de minimización de riesgos.** En esta sección se describen todas las acciones orientadas al tratamiento del riesgo a fin de mitigarlo.

**Reportes de seguridad.** La parte final de la gestión de un riesgo considera 5. la transmisión de la información a la autoridad regulatoria y a la población, es por eso que, hay que garantizar una comunicación y consulta efectivas. Generalmente esto se logra a través de reportes periódicos de seguridad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas detectadas con todas las actividades que deriven del PGR, incluyendo la generación de señales de alerta de seguridad.

Una vez determinado el perfil de seguridad del producto con la información disponible, se deben proponer medidas orientadas a monitorear, prevenir o mitigar los riesgos identificados o potenciales importantes derivados de su uso, las que permitirán conocer su comportamiento en la práctica clínica real y determinar modificaciones en su perfil. Para estos fines, deben incluirse en el PGR los siguientes apartados:

**1. El Plan de Farmacovigilancia** permite monitorear los eventos adversos que se presentan en la población que utiliza el medicamento, y con base en ello confirmar o modificar el perfil de seguridad del mismo. Se enfoca en el seguimiento post-autorización del perfil de seguridad de los medicamentos.

Tiene por propósito describir y discutir cómo es que el Titular de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) de un medicamento, planea identificar y caracterizar los riesgos del producto presentados en las especificaciones de seguridad del PGR, describiendo una metodología que permita: reconocer nuevos problemas de seguridad que no fueron identificados durante el desarrollo clínico, mejorar la caracterización de los problemas ya conocidos y establecer cómo se realizará la recolección de la información faltante del producto. Dependiendo del perfil del producto pueden ser necesarias solamente actividades de rutina o complementarse con actividades adicionales.

Las actividades de rutina se enfocan en la recolección permanente de datos y la vigilancia de seguridad del producto una vez que éste se ha introducido al mercado, e incluyen: notificación espontánea, informes periódicos de seguridad, monitoreo continuo del perfil de seguridad del producto y otros requerimientos específicos de la autoridad sanitaria local.



Por otra parte, dentro de las actividades adicionales se pueden incluir:

- **Reporte estimulado.** Esta metodología permite incrementar el reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) asociadas al medicamento, mediante la promoción de la notificación de los profesionales de la salud y de los pacientes.
- **Estudios de intervención.** Son aquellos que, a pesar de ser controlados, se realizan una vez que el medicamento ha sido aprobado y tienen como objetivo evaluar la seguridad y eficacia del producto.
- **Estudios de no intervención.** Son estudios fase IV observacionales que buscan conocer el comportamiento del medicamento en la práctica clínica real, por lo que su único criterio de inclusión es que el paciente al que se le prescribe el medicamento acepte participar en el estudio, y su único criterio de exclusión es que el paciente decida no participar en el mismo.
- **Programas de Farmacovigilancia.** Son aquellos que se refieren a programas de seguimiento a pacientes y todos aquellos esquemas que permitan un monitoreo cercano de la población a la que se le es administrado el medicamento.

**2. El Plan de Minimización de Riesgos** busca aminorar la incidencia de los riesgos conocidos del uso del producto en la población expuesta. Describe las actividades e intervenciones orientadas a prevenir o reducir la probabilidad o severidad de ocurrencia de RAM. Al igual que las actividades del Plan de Farmacovigilancia, éstas deberán elegirse con base en el perfil del medicamento y enfocarse en cada una de las preocupaciones de seguridad que se busca mitigar.

Algunos ejemplos de actividades de rutina del plan de minimización de riesgos son:

- **Textos específicos en la IPP.** Secciones específicas de la información para prescribir (IPP) se presentan los riesgos asociados al producto de interés, incluyendo recomendaciones para minimizar la incidencia del riesgo o permitir su identificación temprana.
- **Instructivo para el paciente.** Su finalidad es proporcionar información sobre el medicamento y su uso, así como las advertencias respecto a su utilización.
- **Etiquetas, envases y rótulos.** Su principal función es disminuir la probabilidad de errores de medicación al permitir la identificación clara y precisa

del medicamento o vacuna de interés, especialmente si existen varias presentaciones o el producto requiere de manejo especial.

- **Leyendas de protección.** Incluyen restricciones de uso en poblaciones específicas, condiciones de almacenamiento y cualquier otra información que promueva el correcto uso del medicamento.
- **Restricciones de prescripción.** Son medidas propuestas por el TARC, evaluadas y aprobadas por la Autoridad Sanitaria para controlar el acceso de medicamentos que podrán representar riesgo importante para la población.

Por otra parte, las actividades adicionales de minimización de riesgos están orientadas a reforzar el conocimiento de los riesgos en los profesionales de la salud, los pacientes, los cuidadores y todas aquellas personas que puedan estar expuestas al producto. Algunos ejemplos de actividades adicionales de minimización de riesgos son:

- **Acciones de capacitación.** En este tipo de actividades se incluyen capacitaciones para profesionales de la salud, pacientes, cuidadores y fuerza de ventas en el correcto uso del medicamento y difusión del perfil de seguridad del medicamento, así como medidas que permitan minimizar los riesgos asociados al mismo.
- **Material educativo para profesionales de la salud y pacientes.** Además de la IPP e instructivos, se consideran materiales educativos a todos aquellos elementos que permiten al paciente y profesional de la salud reforzar y ampliar el conocimiento de las características del producto.
- **Material de difusión (folletos, páginas de internet, tarjetas de alerta).** Son distribuidos entre los profesionales de la salud, quienes se encargan de hacerlos llegar al paciente o cuidador.
- **Programas de apoyo a pacientes.** Enfocándose en el bienestar de pacientes, cuidadores y profesionales de la salud, los TARC desarrollan programas que permiten incrementar la adherencia del paciente al tratamiento y realizan un monitoreo cercano de todas las RAM que se presenten durante y después del tratamiento.
- **Carta dirigida a los profesionales de la salud.** Distribuidas con la finalidad de informar acerca de los riesgos en el uso del medicamento o cambios en el perfil de seguridad del mismo, a fin de reducir la incidencia de los riesgos asociados a su uso.

Finalmente, definidas por el perfil de seguridad del medicamento, propuestas por el TARC o solicitadas por la Autoridad Sanitaria, las actividades de farmacovigilancia y minimización de riesgos deben estar enfocadas en la protección de la población expuesta a los riesgos derivados del uso del producto.

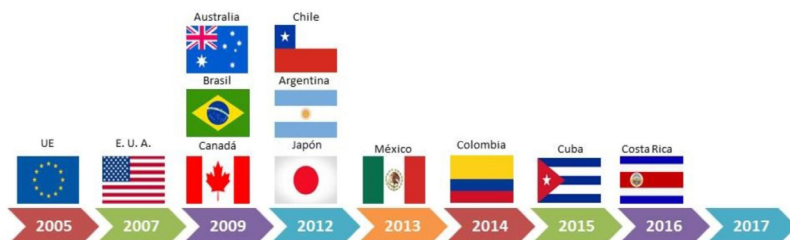
La farmacovigilancia y las actividades de minimización de riesgos acompañarán al producto durante todo su ciclo de vida., así todos los medicamentos disponibles en el mercado deben ser monitoreados constantemente por sistemas de seguridad de medicamentos respaldados por servicios completos, legalmente compatibles y efectivos en cada etapa del ciclo de vida del medicamento.

### Antecedentes de los Planes de Gestión de Riesgos

Varios países han exigido que las empresas presenten junto con la solicitud de autorización de comercialización un PGR determinado para su producto (Figura 1) estableciendo una estrategia proactiva de gestión de riesgos para garantizar la seguridad del paciente y en el se incluyen los compromisos detallados de Farmacovigilancia posterior a la comercialización.

Hasta la fecha, 17 países latinoamericanos y del Caribe [Costa Rica (1991), Argentina y Cuba (1994), Venezuela (1995), Chile (1996), México (1999), Brasil y Uruguay (2001), Perú y Guatemala (2002), Colombia (2004), Panamá (2005), Jamaica (2012), Bolivia (2013), El Salvador y Ecuador (2017), Paraguay (2018) son miembros del Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional. Además, la región de las Américas está constituida por 8 Agencias Reguladoras Nacionales de referencia mundial (ANMAT, ANVISA, CECMED, COFEPRIS, Health Canada, INVIMA, ISP Chile y US FDA) favoreciendo la cooperación internacional y fortaleciendo la capacidad reguladora en toda la región.

**Figura 1**  
**Línea de tiempo de Planes de Gestión de riesgo en el mundo**



## ***Experiencia en México***

La seguridad de los medicamentos es parte esencial de la seguridad de los pacientes y para cubrir esta necesidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los organismos sanitarios relacionados, han organizado sistemas que faciliten la pronta detección y reporte de las reacciones adversas provocadas por medicamentos y vacunas, con el fin de mitigar en lo posible, los riesgos derivados de su uso. Así en 1968, se crea el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, el cual cuenta actualmente con más de 124 países miembros, entre ellos México, quien se incorpora formalmente a las actividades en 1997, con base en las reformas de la Ley General de Salud (LGS), integrándose al Programa Internacional de Farmacovigilancia durante 1998, para ser considerado miembro oficial a partir de 1999.

La Farmacovigilancia se articula en México en torno a una autoridad que se encarga de vigilar y analizar el comportamiento de los medicamentos utilizados en la población mexicana, así como de regular su uso. Así, el 5 de julio de 2001 se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), siendo la organización responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitario, operando como un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa. Actualmente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), que forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) de la COFEPRIS, es quien tiene la responsabilidad de monitorear la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en todo el país; actuando de manera reguladora y en colaboración con las autoridades de salud de todas las entidades federativas del país.

Como parte de sus tareas regulatorias, la COFEPRIS regula las actividades de Farmacovigilancia, a través de la Norma Oficial Mexicana (NOM) 220-SSA1, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, cuya primera publicación se realizó en 2002, y posteriormente, ha sufrido dos modificaciones adicionales.

*Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.*

- Si bien no se refiere claramente a un PGR, se registran ya las primeras actividades que delimitarán lo que posteriormente fortalecerá el perfil de seguridad del producto y su impacto en la salud del individuo y de la población.

*Primera modificación: Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.*

- Se define al PGR como documento, identificando, además, los términos: actividades/intervenciones, como precursores de las actividades que direccionarán a la Farmacovigilancia en México, fundamentadas en el perfil de seguridad y pieza clave de la gestión de riesgos del producto.
- La elaboración del PGR del producto no tiene carácter de obligatoriedad, salvo las excepciones referidas en numerales específicos.
- Se establece de manera regulatoria los casos en que aplica el sometimiento de un PGR y se establecen los criterios. el contenido del mismo (incluyendo los tipos de métodos de Farmacovigilancia a utilizar, de acuerdo con la Guía ICH E2E) y los requisitos para presentarlo ante el CNFV.

*Segunda modificación: Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.*

- En esta norma, existe una mayor claridad de las responsabilidades y requisitos que deben cumplir los participantes de la farmacovigilancia, así como criterios más específicos y detallados de la documentación a entregar referente a los PGR.
- Se implementa un modelo de gestión con enfoque de riesgo, propiciando la homologación de la regulación nacional con las mejores prácticas internacionales.
- Se renuevan los supuestos para la presentación de un PGR, así como los requisitos para su elaboración e implementación, considerando tres categorías distintas según el riesgo del medicamento o vacuna. Se determina la elaboración de un plan de gestión riesgos para medicamentos y vacunas cuando: (i) se registre un medicamento o vacuna en el país; (ii) se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país; (iii) para los medicamentos huérfanos; (iv) la autoridad sanitaria lo solicite; o (v) en caso de registro de una molécula nueva.
- Los planes de gestión de riesgos se estratifican en categorías dependiendo el riesgo de cada medicamento o vacuna, así como el perfil de seguridad y la evaluación de riesgo correspondiente, además de los antecedentes regulatorios del producto.
- Se desarrolla la primera herramienta destinada al soporte del usuario denominada: Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de planes de manejo de riesgos.

Desde su entrada en vigor el 15 de enero de 2018; la presente Norma re-nueva los supuestos para la presentación de un PGR, así como los requisitos para su elaboración e implementación, considerando tres categorías distintas de productos, según el riesgo del medicamento o vacuna, determinando que se deberá elaborar un PGR para medicamentos y vacunas cuando: (i) se registre un medicamento o vacuna en el país; (ii) se solicite la prórroga de registro sanitario de un medicamento o vacuna en el país; (iii) para los medicamentos huérfanos; (iv) la autoridad sanitaria lo solicite; o (v) en caso de registro de una molécula nueva.

Finalmente, uno de los cambios más importantes que conlleva la última modificación de la NOM 220, es la estratificación de los productos farmacéuticos en tres categorías de riesgo, basadas en sus antecedentes regulatorios internacionales, el tiempo de comercialización y el balance beneficio/riesgo del medicamento o vacuna. Dicha estratificación se encuentran incluida en la primera herramienta destinada al soporte del usuario, denominada: Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Planes de Manejo de Riesgos, la cual de acuerdo con lo establecido en la normativa vigente, categoriza a los medicamentos y vacunas como:

### *Categoría I*

- Medicamentos genéricos, incluyendo a su medicamento de referencia.

### *Categoría II*

- Medicamentos y vacunas comercializados, de los cuales exista una preocupación o asunto de seguridad a nivel nacional o internacional que afecte el balance beneficio/riesgo.
- Medicamentos y vacunas con modificaciones que impacten en el esquema terapéutico y/o vía de administración.
- Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad sanitaria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.
- Medicamentos Huérfanos que cuenten con un registro sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS e información proveniente de estudios clínicos que permita establecer un perfil de seguridad favorable.

- Medicamentos y vacunas de los cuales ya se conozca su perfil de seguridad en otras condiciones y que hayan sufrido modificaciones que impacten su seguridad.

### *Categoría III*

- Moléculas nuevas, biológicos o biotecnológicos que no cuenten con un registro sanitario emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
- Medicamentos Huérfanos que no cuenten con un registro sanitario/reconocimiento de huérfano emitido por una autoridad regulatoria reconocida por COFEPRIS y que la información proveniente de estudios clínicos no permita establecer un perfil de seguridad favorable.
- Medicamentos y vacunas comercializados en México en donde exista evidencia de un riesgo a nivel nacional o internacional que potencialmente pueda superar al beneficio.

### **Conclusiones**

Para las agencias regulatorias, el compromiso por integrar los determinantes de la salud en la gestión de riesgos asociados al uso de medicamentos, permite establecer las acciones y políticas públicas que en conjunto proporcionarán la información necesaria para mejorar el uso de medicamentos, prevenir o minimizar riesgos y contribuir a la salud y protección de la población en general.

## Bibliografía

- . [https://issuu.com/acciclos/docs/06-05-2011\\_14.15\\_ram\\_definicion\\_fv](https://issuu.com/acciclos/docs/06-05-2011_14.15_ram_definicion_fv)
- . [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11818%3Aacerca-de-la-red-parf&catid=8594%3Aacerca-de&Itemid=41774&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11818%3Aacerca-de-la-red-parf&catid=8594%3Aacerca-de&Itemid=41774&lang=es)
- . Bairu, M. and Chin, R., editores. *Global Clinical Trials Playbook. Management and Implementation when resources are limited. Capítulo 13*. Academic Press. Abril 2012.
- . Calvo, B. and Zuñiga, L. (2011). *Risk Management Plan and Pharmacovigilance System. Biopharmaceuticals: Biosimilars, Risk Management Trends*. ISBN: 978-953-307-314-9.
- . COFEPRIS. *Guía de farmacovigilancia para la elaboración de planes de manejo de riesgos*. 2018.
- . European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practices – Module V (Rev 2)*. Marzo 2017.
- . Garlapati, S and Nagandla, S. *Risk Management Plan Its Importance and Emphasis on Pharmacovigilance Activities*. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 4:1. 2015
- . Laporte, J.R. *Farmacovigilancia orientada a los pacientes: reflexiones de treinta años de experiencia*. Capítulo 5 del libro “Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia. Ediciones de la Universidad de Oviedo. 2010.
- . International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. *E2: Pharmacovigilance Planning. Concept Paper*. Septiembre 2002.
- . Red Panamericana de Armonización de la Industria Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. *Buenas Practicas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington, D.C.:OPS, 2010.
- . Rojas-Cortés, E.R. *Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas: Perspectivas y retos*. OMS/OPS: 28 de noviembre de 2016.
- . Secretaría de Salud. *Ley General de Salud*. Diario Oficial de la Federación. 1 de junio de 2016.
- . Secretaría de Salud. *Artículo 12 del Reglamento Interno de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*. Diario Oficial de la Federación. 13 de abril de 2004.
- . Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación. 15 de noviembre de 2004.
- . Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación. 7 de enero de 2013.
- . Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA-1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación. 19 de julio de 2017.
- . Vergara-Galván, V. *Introducción e historia de la farmacovigilancia*. Curso de farmacovigilancia: Farmacovigilancia en el Salvador y contexto internacional. El Salvador.





## 23 / INSPECCIONES EN FARMACOVIGILANCIA

FERNANDA SIMIONI GASPAROTTO  
LÍVIA SANTOS RAMALHO EVANGELISTA

La aprobación de un medicamento para la comercialización significa que se ha demostrado su eficacia y que los efectos indeseados detectados en los estudios previos a la comercialización se consideraron aceptables, aunque esto no significa que la relación beneficio/riesgo establecida del medicamento sea definitiva. Una vez comercializado, el medicamento deja el ambiente científico seguro y protegido de los ensayos clínicos y pasa a ser un producto de consumo público y legal. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones medicamentosas o alimenticias y factores de riesgo de los medicamentos se detectan sólo después de varios años de comercialización.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos sobre el paciente y así mejorar la salud pública es fundamental que haya mecanismos que permitan evaluar y controlar el grado de seguridad del uso clínico de los medicamentos. En la práctica, esto presupone que se cuente con un sistema de farmacovigilancia bien organizado.

La farmacovigilancia es definida por la OMS como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.

### **Buenas prácticas de farmacovigilancia**

La farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que deben ser cumplidas a fin de asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. En general, las buenas prácticas de farmacovigilancia están destinadas a garantizar:

- La veracidad de los datos recogidos, para la correcta evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos.
- La confidencialidad de la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas.
- Uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales y alertas.

## **Roles y responsabilidades del Titular de la Autorización de Registro y Comercialización (TARC) y del Responsable de Farmacovigilancia (RFV)**

### **Responsabilidades del TARC en relación con el RFV**

El TARC debe disponer de un sistema de farmacovigilancia documentado que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones con respecto a los medicamentos que tiene autorizados y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario.

El TARC debe garantizar que cualquier información relevante en el balance beneficio riesgo de un medicamento se notifique a las autoridades competentes de acuerdo con los plazos y procedimientos establecidos legalmente.

El TARC deberá indicar un RFV para todas las funciones de farmacovigilancia de todos los productos de su empresa y también deberá dar soporte adecuado para que el RFV desarrolle sus funciones. Esto implica procesos de trabajo, recursos materiales y humanos, mecanismos de comunicación y acceso a todas las fuentes de información relevantes para el pleno desarrollo de las actividades.

### **Responsabilidad del RFV**

El RFV será el interlocutor válido en materia de farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes y actuará como punto de contacto para las inspecciones de farmacovigilancia que se realicen.

El RFV debe establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia para su TARC y tener una visión general de los perfiles de seguridad y cuestiones relativas a la emergencia con riesgo potencial o real a la salud pública de los productos de la empresa.

### **Acuerdos y contratos**

Varios TARC pueden acordar utilizar y compartir el mismo Sistema de Farmacovigilancia, siempre que esto esté adecuadamente documentado. Así, el TAC puede subcontratar o transferir alguna de las actividades derivadas de sus obligaciones y responsabilidades en farmacovigilancia. Sin embargo, el TARC es el responsable final en materia de FV de los medicamentos de los que es titular.

Los acuerdos o contratos relativos a FV deben incluir una descripción detallada de las actividades de farmacovigilancia asignadas a cada parte

involucrada que especifique el contenido y el formato de los datos que deben ser transferidos, procedimientos de la conciliación y plazos de transferencia. Las actividades no mencionadas en el contrato residen en el TARC. Los acuerdos deben estar firmados y fechados por los representantes de ambas partes.

### **Requisitos para un Sistema de Farmacovigilancia**

Es necesario que todo TARC tenga un documento con una descripción detallada de su sistema de farmacovigilancia y, cuando sea apropiado, un sistema de gestión de riesgos. Los elementos constitutivos de este documento, que muestra una visión general de las características y elementos clave del sistema de farmacovigilancia del TARC son:

- **Ubicación:**

El Sistema de Farmacovigilancia de los TARC debe estar ubicado en el país. Aunque los elementos y procesos se desarrollan en otros países, es necesario que exista la capacidad operativa de monitorear e identificar problemas relacionados con sus medicamentos a nivel nacional.

- Elementos necesarios para el desarrollo de un sistema de farmacovigilancia de los TARC:

- a) Responsable de la Farmacovigilancia: datos del RFV.

- b) Organización: los TARC deberán presentar cómo está organizado su sistema de farmacovigilancia. Todos los elementos constitutivos deberán ser descritos.

- c) Procedimientos documentales: es esencial que los sistemas de farmacovigilancia de los TAC sean claros, tengan procedimientos escritos y se ejecuten de forma continua.

- d) Base de datos: las principales bases de datos relacionados con la farmacovigilancia de los TAC deberán ser listados con una breve descripción de sus funciones.

- e) Acuerdos y contratos: el desarrollo de actividades contractuales deberá contener la responsabilidad relacionada con las actividades de farmacovigilancia de cada parte, especialmente el papel del RFV, así como las funciones de farmacovigilancia.

- f) Entrenamiento: los equipos involucrados en farmacovigilancia deberán

ser apropiadamente entrenados para que sus funciones y responsabilidades sean cumplidas.

**g)** Gestión de la Calidad: el Sistema de Farmacovigilancia deberá tener como apoyo un proceso de gestión de la calidad.

**h)** Documentación de soporte: los TARC deben asegurarse de que el sistema de farmacovigilancia está implementado y documentado.

## **Estructuras y procesos**

El objetivo de la inspección en farmacovigilancias es:

**a)** constatar la veracidad de los datos recolectados para evaluar los riesgos asociados a los medicamentos;

**b)** confrontar los procesos desarrollados por los TARC en relación a los dispositivos legales y regulatorios;

**c)** verificar el mantenimiento de la confidencialidad sobre la identidad de las personas, productos e instituciones bajo procedimiento de vigilancia sanitaria;

**d)** evaluar el uso de criterios uniformes por la empresa para una mejor perspectiva de identificación de señales de seguridad;

**e)** identificar el estado funcional y operativo que posibilite la toma de decisiones y/o acciones apropiadas, cuando sea necesario, para mantener la seguridad de sus productos.

Los principales procesos susceptibles relacionados con una inspección de farmacovigilancia son, pero no se limitan solo a:

- Análisis documental: (evidencia del cumplimiento de los indicadores de inspección); entrevistas y descripción de los procesos acompañados de pruebas; revisión de los sistemas de información (comprobación de la existencia y funcionamiento), y testeado con datos de un medicamento.
- Del personal: que permita evaluar la competencia del personal responsable del sistema, así como del personal encargado del registro, análisis y evaluación de los reportes y del seguimiento de la gestión de riesgo de los medicamentos autorizados.
- De las instalaciones y los recursos materiales: contempla la evaluación de la idoneidad de la infraestructura y de los sistemas de resguardo de documentación y archivo.
- De la base de datos o registros electrónicos: que permita evaluar el sistema de registro y resguardo de la información.

Para la realización de la inspección se puede desarrollar un Plan de Inspección con indicadores, donde cada indicador tenga uno o más ítems. El cumplimiento de cada ítem es verificado por medio de las evidencias presentadas por el TARC. Tales indicadores deben abordar los siguientes puntos: Documento de Descripción del Sistema de Farmacovigilancia (DDSF); Responsable de la Farmacovigilancia (RF); Estructura Física; Base de datos; Sistema de Farmacovigilancia; Autoinspección; Acuerdos y Contratos; Entrenamiento; Procedimientos; Plan de Contingencia, y Gestión de la Calidad.

## **Tipos de inspección**

### **a) Inspecciones de rutina**

La inspección de rutina es realizada por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) y en aquellos países donde la farmacovigilancia es descentralizada queda a cargo de las Vigilancia Sanitarias locales (estatales, regionales o municipales). En general, se espera que un programa nacional de inspecciones contemple la necesidad de inspecciones de rutina. El objetivo de estas inspecciones es determinar si el TARC posee personal, sistemas y recursos de funcionamiento en consonancia con las obligaciones regulatorias. Estas inspecciones pueden ser requeridas para uno o más medicamentos específicos elegidos como ejemplos para verificar el funcionamiento del sistema de farmacovigilancia del TARC y el cumplimiento de sus obligaciones.

### **b) Inspecciones Dirigidas o No Programadas**

Algunos datos pueden ser utilizados para indicar una inspección no programada en farmacovigilancia, por ejemplo:

- el TARC no fue previamente inspeccionado
- el TARC está involucrado en un proceso de fusión
- el TARC ha cambiado su sistema significativamente (ej. nueva base de datos).

Las inspecciones dirigidas también pueden ser efectuadas cuando se reconozca una situación específica de seguridad o falta de cumplimiento y la ARN determine que una inspección es la mejor manera de proceder. Estas situaciones pueden ser:

- Demoras o fallas en el cumplimiento de obligaciones específicas o de seguimiento relacionadas al monitoreo de seguridad de medicamentos.
- Demoras en notificaciones expeditivas o periódicas, tales como notifica-

ciones de eventos adversos serios o el envío sistemático de notificaciones incompletas o desestimadas.

- Presentación incompleta o de mala calidad de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS).
- Inconsistencias entre notificaciones y otras fuentes de información.
- Falta de comunicación de cambios significativos en el balance beneficio-riesgo de algún medicamento.
- Experiencias previas de inspección.
- Información incompleta de los seguimientos requeridos por ARN.
- Informaciones recibidas de autoridades nacionales de otras ARN o de organismos internacionales.
- Baja adherencia a las exigencias de pedido de información por las autoridades sanitarias locales o por la propia ARN.
- Comunicación de información de farmacovigilancia al público en general sin notificar previamente a la ARN.
- Retiro de medicamentos por motivos de seguridad sin previo aviso a la ARN.

Es de destacar que, a pesar de que los ejemplos anteriores se consideran un problema potencial, no siempre se llevará a cabo una inspección dirigida.

### **c) Inspecciones de sistemas**

El objetivo de estas inspecciones es revisar los sistemas, recurso humano y otros recursos disponibles en cumplimiento de las obligaciones regulatorias.

### **d) Inspecciones no anunciadas**

Está previsto que la mayoría de las inspecciones sean anunciadas. Sin embargo, en ocasiones, será apropiado conducir inspecciones no anunciadas o anunciadas con poco anticipo.

### **e) Inspecciones de seguimiento**

Cuando la inspección identifica faltas de cumplimiento, se le solicitará al TARC un plan para corregir los incumplimientos y evitar la recurrencia. Se le podrá requerir al TARC reportes y, cuando sea necesario, la evidencia del progreso de lo convenido. Podrá haber reinspección en un tiempo apropiado para verificar el progreso y el éxito de estas acciones.

## **Proceso de inspección**

### **Planificación de la inspección**

La planificación de la inspección de farmacovigilancia debe basarse en un enfoque sistemático, basado en el riesgo y con el objetivo de hacer el mejor uso de los recursos de vigilancia y ejecución con el interés de mantener un nivel elevado de protección de la salud pública.

Se sugieren los siguientes pasos para la planificación de la inspección:

- Selección de los inspectores con antelación.
- Definición de la fecha de la inspección.
- Información escrita al TARC con el envío de la agenda y la lista de verificación de inspección (en las inspecciones de rutina). Se recomienda que el TARC sea informado con al menos 30 días de antelación.
- Selección de los datos e información sobre la empresa y sus productos.
- Recopilación de notificaciones de informes que serán utilizados para poner prueba o testear los sistemas de información de la compañía inspeccionada.

### **Conducción de la inspección en farmacovigilancia**

Al iniciar el proceso se sugiere la realización de una reunión de apertura, donde se esclarecen los objetivos de la inspección y el tiempo previsto. El área de farmacovigilancia de TARC se presentará con sus respectivos CV, experiencias y recursos. Es recomendable que el laboratorio tenga disponibles los documentos identificados como claves para la revisión durante la inspección (la ARN puede enviar información sobre estos al TARC con algún tiempo de antelación, incluyendo también los documentos secundarios que también se pueden requerir durante la visita).

- Registro de notificaciones de eventos adversos de sus productos.
- Procedimientos operativos relacionados a los procesos de farmacovigilancia.
- Planes de contingencia debidamente aprobados.
- Manual de procedimientos.
- Registro de capacitaciones realizadas.
- Registro de autoinspección realizada.

En la sesión de cierre, el resultado de la inspección se presentará indicando, por ejemplo, la necesidad de un plan de acción correctiva para los elementos preventivos y no conformidades, y las recomendaciones y plazos para poner en práctica el plan.



## Elaboración del informe de inspección

Las inspecciones realizadas por la autoridad sanitaria deben resultar en un informe descriptivo con hallazgos, recomendaciones y acciones correctivas. Las acciones correctivas pueden llevar a la elaboración de un Plan de Acción, con plazos inmediatos, de corta, media o larga duración, lo que dependerá de cada caso. La conclusión final de la inspección en farmacovigilancia indica que la empresa se encuentra Satisfactoria, En Exigencia o Insatisfactoria.

## Consideraciones finales

Para garantizar el cumplimiento, las empresas deben alinearse con mejores prácticas en la industria. Incluye conocimiento oportuno de todas las obligaciones regulatorias apropiadas para identificar cualquier brecha y el riesgo en las actividades rutinarias de farmacovigilancia.

El objetivo principal es garantizar la seguridad del paciente mediante la evaluación de las actividades de los TARC responsables ya sean compatibles con las obligaciones generales de farmacovigilancia. Por lo tanto, un sistema de farmacovigilancia eficaz es una condición para que la empresa mantenga la autorización de comercialización del producto y también esencial para la seguridad de las personas en todo el mundo.

## Bibliografía

- . Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS - “*Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica medicamentos de uso humano*”. 2011.
- . Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. *Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências*. Diário Oficial da União. 27 jan 1999;Seção 1:1-6.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. *Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano*. Diário Oficial da União. 11 fev 2009;Seção 1:42-3.
- . Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. *Aprova os guias de farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10.02.2009*. Diário Oficial da União. 28 out 2009;Seção 1:45.
- . Brasil. Lei Federal nº 6.360/1976. *Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências*.

- . Brasil. Lei nº 6437/1977. *Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas e dá outras providências.*
- . EMA/INS/PhV/85058/2008 – Procedure nº: INS/PhV-V/2 – *Procedure for conducting pharmacovigilance inspections requested by the CVMP.* 2009.
- . EMA. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module III – Pharmacovigilance Inspections,* EMA/119871/2012 Rev 1\*; 08 September 2014. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129243.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129243.pdf)
- . EMA/INS/PhV/163771/2013 Rev 1 – *Pharmacovigilance inspection policy for centralized procedures – medical products for human use.* 2013.
- . EMA. Volume 9A- *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Directrices Europeas de Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano)* [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm)
- . FDA. *Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. Compliance Manuals.* <http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/RegulatoryProceduresManual/ucm176870.htm>
- . FDA. *Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. Inspection Guides.* <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm170612.htm>
- . FDA *Guidance for Industry: Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic Assessment.* 2005.
- . FDA. Ready for Pharmacovigilance Inspection – USFDA. *International Journal Pharmaceutical Sciences and Review and Research,* 35(1), November – December 2015; Article nº 40, pages 210-217. 2015. Disponible en [www.globalresearchonline.net](http://www.globalresearchonline.net)
- . FDA. *Food and Drugs Authority. Guidelines for conducting Pharmacovigilance Inspections.* Document nº FDA/SMS/SMD/GL-PVI/2013/02, Revision 2016.
- . MHRA. *Pharmacovigilance Inspection Metrics Report Jan-Jun 2006 and Jul-Dec 2006.* Disponible en <http://www.mhra.gov.uk>
- . MHRA. *Summary of Pharmacovigilance Systems Document.* Disponible en <http://www.mhra.gov.uk>
- . Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS). *A importância da Farmacovigilância.* Brasília, 2005.
- . Organização Pan-Americana de Saúde. “*Boas Práticas de farmacovigilância para as Américas*”. Rede PAHRF Documento nº 5, 2011.
- . Organização Pan-Americana de Saúde. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica – Grupo de Trabajo. *Inspecciones em Farmacovigilância.*
- . ROZENFELD, S; RANGEL, I. T. M. *A Farmacovigilância.* Cadernos de Saúde

Pública, Rio de Janeiro, 1988.

. ROZENFELD, S. *Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas*. Cad Saúde Pública. 1998;14(2):237-63.

. TGA. *Pharmacovigilance Inspection Program – Guidance for medicine sponsors*. TGA Healthy Safety Regulation (Australia). Version 1.0, September 2017.

. WHO. World Health Organization and WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. *The importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of medicinal products*. 2002.

#### **Introducción**

Un número de terapias verdaderamente innovadoras y curativas han ingresado al mercado, como los medicamentos para la hepatitis C, los medicamentos oncológicos y más. Muchas de estas terapias están transformando el tratamiento y las vidas de pacientes en varios estados de enfermedad. A medida que el descubrimiento de medicamentos y la atención médica avanzan hacia más tratamiento médico personalizado, así como terapias curativas para enfermedades crónicas y genéticas, nuevos tratamientos continuarán siendo presentados.

En los últimos años, ha habido una serie de esfuerzos regulatorios para agilizar la aprobación de nuevos medicamentos o nuevas indicaciones de medicamentos en gran parte en casos de necesidades médicas importantes no cubiertas. En algún lugar de los apasionados argumentos de aquellos que quieren que la investigación sobre medicamentos vaya más rápido al mercado y aquellos que advierten que la velocidad se produce a expensas de la seguridad, se disimula un equilibrio esquivo<sup>1</sup>.

#### **Drogas huérfanas. Medicamentos especiales. Definición internacional y local de “droga huérfana”**

En los últimos tiempos hay un gran interés en las administraciones, las sociedades científicas y la sociedad en general acerca de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. El concepto de medicamento huérfano señala que se diferencia del resto de medicamentos en lo que se refiere a la regulación, la investigación y la farmacoeconomía, y expone algunas controversias que han surgido sobre el tema.

#### ***Definición de “medicamento huérfano”:***

Los llamados “medicamentos huérfanos” van dirigidos a tratar afecciones tan infrecuentes que los fabricantes no están dispuestos a comercializarlos bajo las condiciones de mercado habituales.

El proceso que va desde el descubrimiento de una nueva molécula hasta su comercialización es largo (10 años de media), caro (varias decenas de millones

de euros) y muy poco seguro (de 10 moléculas ensayadas, sólo una suele tener un efecto terapéutico). Desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad rara no permite, en general, recuperar el capital invertido para su investigación.

Los medicamentos huérfanos pueden definirse como:

- Fármacos que no son desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas pero que responden a necesidades de salud pública.
- De hecho, las indicaciones de un medicamento pueden también considerarse como “huérfanas”, puesto que una sustancia puede ser utilizada en el tratamiento de una enfermedad frecuente pero no haber sido desarrollada para otra indicación infrecuente<sup>5</sup>.

En la Unión Europea, para designar un medicamento como huérfano se deben cumplir todos estos criterios<sup>6</sup>.

- » Que sea para el diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que amenace la vida o conlleve una incapacidad crónica.
- » Que la prevalencia de la enfermedad no sea mayor de 5/10.000 en la Unión Europea o resulte improbable que la comercialización del medicamento genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para desarrollarlo.
- » Que no exista ninguna terapia satisfactoria autorizada para dicha afección o, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección. Esta definición conlleva ciertos puntos que deben ser tenidos en cuenta:
  - ◊ La consideración de “medicamento huérfano” es una calificación oficial, otorgada por las autoridades.
  - ◊ El criterio diferenciador de un medicamento huérfano es de tipo comercial: no se espera que los ingresos resultantes de la comercialización compensen los costes.
  - ◊ La designación de un medicamento como huérfano no nos informa de su utilidad clínica.
  - ◊ El criterio de que el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección muchas veces no es más que un desiderátum, ya que la designación de medicamento huérfano es anterior al desarrollo clínico.
  - ◊ En realidad, son las indicaciones de un medicamento las que pueden considerarse como “huérfanas”, puesto que una sustancia

desarrollada para el tratamiento de una enfermedad frecuente puede ser declarada huérfana en otra indicación. Por ejemplo, el sildenafil para la hipertensión pulmonar o la tobramicina inhalada para la fibrosis quística tienen categoría de huérfano. También, un principio activo puede tener varias designaciones de huérfano para diferentes enfermedades<sup>6</sup>.

Aunque normalmente se asocia el concepto de medicamento huérfano al de enfermedad rara, no necesariamente es así. De hecho, la designación de medicamento huérfano se utiliza también para fomentar el desarrollo de fármacos para enfermedades desatendidas, como la malaria, desgraciadamente frecuentes fuera de los países desarrollados.

Estados Unidos fue el primer país en el que se observó la necesidad de desarrollar una legislación al respecto. En 1983 se promulgó la Orphan Drugs Act. Se definió como “enfermedad rara” a las que afectasen a menos de 200.000 individuos en EEUU. Hoy en día, se traduciría en una prevalencia de 6,3/10.000 habitantes. Posteriormente se publicaron normas similares en Japón (1993) y en Australia (1997)<sup>7</sup>.

El 16 de diciembre de 1999 el Parlamento y el Consejo Europeo aprobaron el Reglamento 141/2000, con el objeto de establecer un procedimiento para declarar determinados medicamentos como huérfanos y establecer incentivos para fomentar su investigación, desarrollo y comercialización<sup>6</sup>.

Como se establece en la regulación europea, los pacientes que sufren afecciones poco frecuentes tienen derecho a medicamentos cuya calidad, seguridad y eficacia sean equivalentes a las de los medicamentos de que se benefician los demás pacientes. Por consiguiente, los medicamentos huérfanos deben seguir el procedimiento de evaluación habitual.

El titular de un medicamento puede solicitar la designación como huérfano cuando se cumplan los criterios señalados anteriormente. La decisión la toma la Comisión Europea a propuesta de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En diciembre de 2014 había 1103 designaciones de huérfano. Sólo un pequeño porcentaje de los medicamentos designados huérfanos llegan finalmente a ser autorizados.

En la EMA se creó un comité específico para las designaciones de medicamentos huérfanos denominado Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), el cual está compuesto por:

- un miembro de cada uno de los 28 Estados miembros;
- tres miembros de organizaciones de pacientes nombrados por la Comisión Europea;
- un miembro propuesto por la EMA;
- un miembro propuesto por Islandia;
- un miembro propuesto por Noruega.

Para los promotores, la designación de un medicamento como huérfano conlleva importantes incentivos:

- Asistencia por parte de la EMA en la elaboración de protocolos de investigación.
- Tasas reducidas para las solicitudes.
- Acceso a financiación pública para la investigación.
- Exclusividad del mercado durante 10 años en caso de que se apruebe el medicamento. Sólo se aprobará otro medicamento huérfano similar para la misma indicación si aporta un beneficio considerable.
- Este período de exclusividad se alarga dos años más si con el medicamento se ha realizado un programa de investigación pediátrica acordado con la EMA, independientemente de que, al final, se obtenga o no la indicación en niños.

Existe un formulario común para solicitar la designación de medicamento huérfano por parte de la EMA y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense.

Hay que tener muy claro que la designación de un medicamento como huérfano es un paso preliminar antes de su desarrollo clínico. Por lo tanto, no garantiza su uso en la afección designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia y seguridad para la autorización de comercialización.

Para solicitar la autorización de un medicamento huérfano se debe seguir el procedimiento centralizado, de manera que tiene efecto para toda la Unión Europea. Si finalmente se consigue la autorización de comercialización, esta puede ser de tres tipos:

- **Normal.**
- **Condiciona**l: cuando los datos no son todavía completos. La compañía está obligada a la realización de estudios adicionales y la autorización se renueva anualmente hasta que se hayan completado los estudios y, entonces, pasa a tener una autorización normal. Sólo se conceden para necesidades

médicas insatisfechas con el objetivo de proporcionar un acceso temprano al medicamento.

- **Bajo circunstancias excepcionales:** cuando el solicitante pueda demostrar que no es posible suministrar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento para el que se solicita la autorización. Suele estar motivado por la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el limitado conocimiento científico en el área de que se trate o por consideraciones éticas involucradas en la recopilación de esos datos. La información se revisa anualmente para reevaluar el balance beneficio-riesgo. Cuando se concede la “autorización condicional”, se prevé que en un tiempo relativamente breve se generen suficientes datos clínicos para conseguir una autorización normal. En el caso de las autorizaciones por “circunstancias excepcionales” no se espera que eso sea posible<sup>5</sup>.

## Contexto internacional

En 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU introdujo la nueva vía de “aprobación acelerada”, en inglés *“accelerated approval”* así como la designación de “producto innovador” en inglés *“breakthrough product”* (una alternativa a la designación de “vía rápida” existente // *“fast track” designation*)<sup>2</sup>. En 2014, la Agencia Médica Europea comenzó el proyecto piloto para investigar “vías de adaptación// *adaptive pathways*”<sup>3</sup> como complemento de su proceso de aprobación condicional y, más recientemente, ha establecido otros mecanismos de aprobación acelerada. En Japón, el sistema de revisión y desarrollo acelerado de *Sakigake* (o “precursor”) se anunció en 2014 y se lanzó en 2015<sup>4</sup>.

## EEUU

Los programas de la FDA están destinados a facilitar y agilizar el desarrollo y la revisión de nuevos medicamentos para abordar la necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de una condición grave o potencialmente mortal: designación de vía rápida, *designación de terapia avanzada*, *aprobación acelerada* y *designación de revisión prioritaria* <sup>2</sup>.

Los programas acelerados representan esfuerzos para abordar una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de una enfermedad grave. Hay que tener en cuenta que un programa de desarrollo de medicamentos puede ser elegible para más de un programa acelerado.



## Tabla de comparación de los programas acelerados de la FDA para enfermedades graves<sup>2</sup>

Designaciones de desarrollo de fármacos (Drug Development Designations)	Aprobación acelerada (Accelerated Approval)	Vía rápida (Fast Track)	Terapia innovador/ de avanzada (Breakthrough Therapy)	Revisión prioritaria (Priority Review)
Naturaleza de programa	Camino / ruta de aprobación	Designación	Designación	Designación

La FDA tiene varios programas que están destinados a facilitar y agilizar el desarrollo y la revisión de nuevos medicamentos para abordar las necesidades médicas no cubiertas en el tratamiento de afecciones graves o que amenazan la vida. Estos programas acelerados ayudan a garantizar que las terapias para afecciones graves estén disponibles tan pronto como se pueda concluir que los beneficios de las terapias justifican sus riesgos, teniendo en cuenta la gravedad de la afección y la disponibilidad de tratamientos alternativos. Estos programas incluyen la designación de terapia innovadora, designación de vía rápida, aprobación acelerada y revisión de prioridad.

La agencia también emplea varios acercamientos para animar el desarrollo de ciertas drogas, especialmente las drogas que pueden representar el primer tratamiento disponible para una enfermedad, o las que tengan un beneficio significativo sobre drogas existentes. Estos enfoques, o designaciones, están destinados a atender necesidades específicas, y una nueva aplicación de fármacos puede recibir más de una designación, si corresponde. Cada designación ayuda a asegurar que las terapias para enfermedades graves se pongan a disposición de los pacientes tan pronto como los revisores puedan concluir que sus beneficios justifican sus riesgos.

***Aprobación acelerada (Accelerated Approval):*** este enfoque permite la aprobación de un fármaco que demuestra un efecto en un “criterio de valoración sustituto” que es razonablemente probable que predecir el beneficio clínico, o en un punto final clínico que se produce antes, pero no puede ser tan robusto como el punto final estándar utilizado para la aprobación. Esta vía de aprobación es especialmente útil cuando el fármaco está desti-

nado a tratar una enfermedad cuyo curso es largo y se necesita un período prolongado de tiempo para medir su efecto. Después de que el fármaco ingrese al mercado, se requiere que el fabricante del fármaco lleve a cabo ensayos clínicos poscomercialización para verificar y describir el beneficio del fármaco. Si otros ensayos no logran verificar el beneficio clínico previsto, la FDA puede retirar la aprobación.

En 2012, el Congreso aprobó la Food and Drug Administration Ley de Innovaciones de Seguridad (FDASIA). La Sección 901 de FDASIA enmienda la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD & C) para permitir a la FDA basar la aprobación acelerada de medicamentos para enfermedades graves que llenen una necesidad médica insatisfecha sobre si el medicamento tiene efecto sobre un sustituto o un punto final clínico intermedio.

Un parámetro sustituto utilizado para la aprobación acelerada es un marcador - una medida de laboratorio, imagen radiográfica, signo físico u otra medida que se cree que predice beneficio clínico, pero no es en sí una medida de beneficio clínico. Del mismo modo, un punto final clínico intermedio es una medida de un efecto terapéutico que se considera razonablemente probable para predecir el beneficio clínico de un fármaco, tal como un efecto sobre la morbilidad y la mortalidad irreversibles

La compañía farmacéutica tendrá que llevar a cabo estudios para confirmar y describir el beneficio del fármaco . Estos estudios se conocen como ensayos de confirmación fase IV.

Hay que tener en cuenta que un medicamento que ha recibido una designación de terapia innovadora o una designación de vía rápida puede ser elegible para la vía de aprobación acelerada, si se cumplen los criterios pertinentes.

***Designación de vía rápida (Fast Track):*** la designación de ruta rápida tiene como objetivo facilitar el desarrollo y agilizar la revisión de medicamentos para tratar afecciones graves y cubrir una necesidad médica no satisfecha. La designación se puede otorgar sobre la base de datos preclínicos. Un patrocinador de un medicamento que recibe la designación de vía rápida generalmente tendrá interacciones más frecuentes con la FDA durante el desarrollo de medicamentos. Además, los productos que se han designado como de vía rápida pueden obtener una revisión continua. La designación fast track es un proceso diseñado para facilitar el desarrollo y avanzar en la revisión de fármacos que tratan afecciones graves y satisfacer una ne-

cesidad médica no satisfecha, basada en datos promisorios de animales o humanos. Determinar si una condición es grave es una cuestión de juicio, pero generalmente se basa en si el medicamento tendrá un impacto en factores como la supervivencia, el funcionamiento cotidiano o la probabilidad de que la condición, si no se trata, progresará de una condición menos severa a otra más grave. Llenar una necesidad médica no satisfecha se define como proporcionar una terapia donde no existe o proporcionar una terapia que puede ser potencialmente mejor que la terapia disponible. Un fármaco de vía rápida debe mostrar alguna ventaja sobre la terapia disponible, tales como:

- Mostrar eficacia superior, efecto en resultados graves o efecto mejorado en resultados graves.
- Evitar los efectos secundarios graves de una terapia disponible.
- Mejorar el diagnóstico de una afección grave donde el diagnóstico precoz da como resultado un mejor resultado.
- Disminuir una toxicidad clínica significativa de una terapia disponible que es común y provoca la interrupción del tratamiento.
- Capacidad para atender las necesidades de salud pública emergentes o anticipadas.

Un medicamento que recibe la designación de vía rápida es elegible para algunos o todos de las siguientes definiciones:

- Reuniones más frecuentes con la FDA para discutir el plan de desarrollo del fármaco y asegurar la recopilación de los datos apropiados necesarios para apoyar la aprobación de medicamentos.
- Comunicación escrita más frecuente de la FDA sobre aspectos tales como el diseño de los ensayos clínicos propuestos y el uso de biomarcadores.
- Elegibilidad para la aprobación acelerada y la revisión de prioridades, si se cumplen los criterios pertinentes.
- Rolling Review, lo que significa que una compañía farmacéutica puede enviar las secciones completadas de su Solicitud de Licencia Biológica (BLA) o Nueva Aplicación de Medicamentos (NDA) para su revisión por la FDA, en lugar de esperar hasta que cada sección de la NDA se complete antes de que toda la solicitud pueda ser revisada. La revisión de BLA o NDA generalmente no comienza hasta que la compañía farmacéutica haya presentado toda la solicitud a la FDA.

La designación de Fast Track debe ser solicitada por la compañía farmacéutica. La solicitud puede iniciarse en cualquier momento durante el proceso de desarrollo del fármaco. La FDA revisará la solicitud y tomará una decisión dentro de los sesenta días en función de si el medicamento llena una necesidad médica no satisfecha en una condición grave.

Una vez que un fármaco recibe la designación de vía rápida, se fomenta la comunicación temprana y frecuente entre la FDA y una compañía farmacéutica durante todo el proceso de desarrollo y revisión de fármacos. La frecuencia de la comunicación asegura que las preguntas y los problemas se resuelven rápidamente, lo que a menudo conduce a la aprobación previa de los medicamentos y el acceso de los pacientes.

***La designación de terapia innovadora (Breakthrough Therapy):*** tiene como objetivo agilizar el desarrollo y la revisión de medicamentos para afecciones graves o que amenazan la vida. Los criterios para la designación de la terapia de avanzada requieren evidencia clínica preliminar que demuestre que el medicamento puede tener una mejora sustancial en al menos un punto final clínicamente significativo sobre la terapia disponible.

Una designación de terapia innovadora contiene todas las características del programa rápido, una guía más intensiva de la FDA sobre un programa de desarrollo de medicamentos eficiente, un compromiso organizacional que involucre a los gerentes principales y la elegibilidad para revisión continua. La Sección 902 de FDASIA requiere las siguientes acciones, según corresponda:

- celebrar reuniones con el patrocinador y el equipo de revisión durante el desarrollo del medicamento;
- proporcionar asesoramiento oportuno y comunicación interactiva con el patrocinador con respecto al desarrollo del medicamento para garantizar que el programa de desarrollo para reunir los datos clínicos y no clínicos necesarios para la aprobación sea lo más eficiente posible;
- tomar medidas para garantizar que el diseño de los ensayos clínicos sea lo más eficiente posible, cuando sea científicamente apropiado, como por ejemplo minimizando el número de pacientes expuestos a un tratamiento potencialmente menos eficaz;
- asignar un líder de proyecto interdisciplinario para el equipo de revisión de la FDA para facilitar una revisión eficiente del programa de desarrollo y servir como enlace científico entre los miembros interdisciplinarios del

equipo de revisión (es decir, clínico, farmacología-toxicología, química, fabricación y control, cumplimiento) para interacciones internas coordinadas y comunicaciones con el patrocinador a través del Gerente de Proyecto Regulatorio de Salud de la división de revisión;

- involucrar a los gerentes superiores y al personal de revisión con experiencia, según corresponda, en una revisión interdisciplinaria colaborativa.

La designación de terapia avanzada es un proceso diseñado para agilizar el desarrollo y revisión de fármacos que están destinados a tratar una afección grave y la evidencia clínica preliminar indica que el fármaco puede demostrar una mejora sustancial respecto a la terapia disponible en un criterio de valoración clínicamente significativo.

Para los fines de la designación de terapia innovadora, el criterio de valoración clínicamente significativo se refiere generalmente a un criterio de valoración que mide un efecto sobre la morbilidad o mortalidad irreversible (IMM) o sobre los síntomas que representan consecuencias graves de la enfermedad. Un criterio de valoración clínicamente significativo también puede referirse a hallazgos que sugieren un efecto sobre el IMM o síntomas graves, incluyendo:

- Un efecto sobre un punto final sustituto establecido.
- Un efecto sobre un punto final sustituto o un punto final clínico intermedio considerado razonablemente probable para predecir un beneficio clínico (es decir, el estándar de aprobación acelerada).
- Un efecto en un biomarcador (es) farmacodinámico (s) que no cumple los criterios para un criterio de valoración sustituto aceptable, pero sugiere fuertemente la posibilidad de un efecto clínicamente significativo sobre la enfermedad subyacente.
- Un perfil de seguridad significativamente mejorado en comparación con la terapia disponible (por ejemplo, menos toxicidad limitante de la dosis para un agente oncológico), con evidencia de eficacia similar.

Un medicamento que recibe la designación de Terapia Innovadora es elegible para lo siguiente:

- Todas las funciones de designación Fast Track.
- Orientación intensiva sobre un programa eficiente de desarrollo de fármacos, comenzando ya en la fase I.
- Compromiso organizacional con la participación de altos directivos.

La compañía farmacéutica solicita la designación de Terapia Innovadora. Si un patrocinador no ha solicitado la designación de terapia innovadora, la FDA puede sugerir que el patrocinador considere la posibilidad de presentar una solicitud si: (1) después de revisar los datos e información presentados (incluyendo evidencia clínica preliminar), la Agencia piensa que el programa de desarrollo de fármacos puede cumplir los criterios de la designación de terapia innovadora y (2) el programa de desarrollo de fármacos restante puede beneficiarse de la designación.

Idealmente, la FDA debe recibir una solicitud de designación de terapia de avance antes de las reuniones de fin de fase II si se desea obtener alguna de las características de la designación. Debido a que la intención principal de la designación de Terapia Innovadora es desarrollar la evidencia necesaria para apoyar la aprobación tan eficientemente como sea posible, la FDA no prevé que las solicitudes de designación de Breakthrough Therapy serán hechas después de la presentación de un BLA o NDA original o un suplemento. La FDA responderá a las solicitudes de designación de Breakthrough Therapy dentro de los sesenta días de recibir la solicitud.

La designación de terapia de avanzada significará generalmente que el efecto del medicamento será mayor en comparación con las terapias disponibles. En tales casos, el programa de desarrollo para la terapia innovadora podría ser considerablemente más corto que para otros medicamentos destinados a tratar la enfermedad en estudio. Sin embargo, la FDA señala que un programa de desarrollo de medicamentos comprimidos aún debe generar datos adecuados para demostrar que el medicamento es seguro y eficaz para cumplir con la norma legal para su aprobación.

Los patrocinadores pueden diseñar ensayos clínicos eficientes de varias maneras. La FDA tratará de garantizar que un patrocinador de un producto designado como terapia innovadora reciba asesoramiento oportuno y comunicaciones interactivas para ayudar al patrocinador a diseñar y llevar a cabo un programa de desarrollo de medicamentos de la manera más eficiente posible. Durante estas interacciones, la Agencia puede sugerir o el patrocinador puede proponer diseños de ensayos clínicos alternativos (por ejemplo, diseños adaptativos, estrategia de enriquecimiento, diseño cruzado o N-de-1, uso de controles históricos) o el uso de un análisis provisional por un comité de monitoreo de datos. Estos diseños de prueba pueden resultar en ensayos más pequeños o más eficaces que requieren menos tiempo para

completar y pueden ayudar a minimizar el número de pacientes expuestos a un tratamiento potencialmente menos eficaz (es decir, el grupo de control tratado con la terapia disponible). Tales enfoques pueden ser especialmente útiles en estudios sobre enfermedades raras. Por ejemplo, los ensayos con un solo brazo pueden ser una opción importante en enfermedades raras con una fisiopatología bien conocida y un curso de enfermedad bien definido<sup>16</sup>.

La designación de terapia innovadora acelera el desarrollo y la revisión de fármacos que están destinados a tratar una afección grave, y la evidencia clínica preliminar indica que el fármaco puede demostrar una mejora sustancial con respecto a la terapia disponible. Un medicamento con designación de terapia innovadora también es elegible para el proceso Fast Track. La compañía farmacéutica debe solicitar una designación de terapia innovadora.

Los otros trámites son lo que significan las palabras con que se los nombran, vía rápida, acelerado y revisión prioritaria. Un producto puede haber sido designado de una forma y seguir estas vías de aprobación<sup>11</sup>.

La tabla siguiente muestra la cantidad de solicitudes de designación de terapia innovadora (BT) que han recibido el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) y el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) desde que se firmó la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos el 9 de julio de 2012<sup>12</sup>.

### **Solicitud acumulada de designación de terapia innovadora de CBER recibida por año fiscal<sup>10</sup>**

<b>Año fiscal</b>	<b>Total de solicitudes recibidas</b>	<b>Concedido</b>	<b>Denegado</b>	<b>Retirado</b>
2017	25	9	15	1
2016	23	8	14	1
2015	20	8	9	3
2014	26	7	19	0
2013	12	1	10	1
2012	0	0	0	0

**Revisión prioritaria (Priority Review):** Antes de la aprobación, cada medicamento comercializado en los Estados Unidos debe pasar por un proceso detallado de revisión de la FDA. En 1992 se emitió la ley sobre el uso de medicamentos recetados (PDUFA), la FDA acordó objetivos específicos para mejorar el tiempo de examen de los medicamentos y creó un sistema de dos niveles de revisión. Una designación de Revisión de Prioridades significa que la meta de la FDA es tomar acción en una aplicación dentro de los 6 meses (en comparación con 10 meses bajo la revisión estándar). Una solicitud para un medicamento recibirá la designación de revisión prioritaria si se trata de un medicamento que trata una condición grave y, si se aprueba, proporcionaría una mejora significativa en la seguridad o eficacia. Una designación de prioridad está destinada a dirigir atención y recursos para la evaluación de tales aplicaciones. Como parte de sus compromisos en PDUFA V (Prescription Drug User Fee Act), la FDA ha establecido un modelo de revisión, el Programa Prioritario. El Programa se aplica a todas las aplicaciones como Nueva Aplicación de Medicamentos, NDA, New Drug Application y las BLA (Biological Licence Application) en castellano Solicitud de Licencia Biológica originales. Esta designación de revisión se determina en el momento de la presentación de un BLA, NDA. Cualquier medicamento, incluso aquellos que han recibido una designación de vía rápida, designación de terapia innovadora o aquellos que están siendo evaluados para aprobación acelerada pueden recibir una revisión de prioridad, si se cumplen los criterios pertinentes. Se puede demostrar una mejora significativa mediante los siguientes ejemplos:

- evidencia de una mayor efectividad en el tratamiento, prevención o diagnóstico de la condición;
- eliminación o reducción sustancial de una reacción farmacológica limitante del tratamiento;
- mejora documentada del cumplimiento por parte del paciente que se espera conduzca a una mejora de los resultados graves; o
- evidencia de seguridad y efectividad en una nueva subpoblación.

La FDA decide la designación de revisión para cada aplicación. Sin embargo, un solicitante puede requerir expresamente un examen prioritario, tal como se describe en la Guía para la Industria Programas Acelerados de



Enfermedades Graves - Medicamentos y Productos Biológicos. No afecta a la duración del período de ensayo clínico. La FDA informa al solicitante de una designación de revisión de prioridad dentro de los 60 días posteriores a la recepción del BLA original, NDA o suplemento de eficacia. La designación de un medicamento como “Prioridad” no altera el estándar científico/médico para la aprobación o la calidad de la evidencia necesaria.

### ***Unión Europea***

El enfoque de las vías de adaptación forma parte de los esfuerzos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para mejorar el acceso oportuno de los pacientes a nuevos medicamentos. Las vías de adaptación son un concepto científico para el desarrollo de medicamentos y la generación de datos que permite al paciente un acceso temprano y progresivo a un medicamento. El enfoque hace uso del marco regulatorio existente de medicamentos de la Unión Europea (UE)<sup>9</sup>.

Las vías de adaptación se basan en tres principios:

- desarrollo iterativo, que bien significa: aprobación por etapas, comenzando con una población restringida de pacientes que luego se expande a poblaciones de pacientes más amplias; confirmar el balance beneficio-riesgo de un producto, después de una aprobación condicional basada en datos tempranos (utilizando criterios de valoración sustitutos) considerados como predictivos de resultados clínicos importantes;
- reunir evidencia a través del uso de la vida real para complementar los datos de ensayos clínicos;
- participación temprana de los pacientes y los organismos de evaluación de la tecnología de la salud en las discusiones sobre el desarrollo de una medicina.

Este concepto se aplica principalmente a los tratamientos en áreas de alta necesidad médica donde es difícil recolectar datos a través de las rutas tradicionales y donde los grandes ensayos clínicos expondrían innecesariamente a los pacientes que probablemente no se beneficiarían del medicamento.

El enfoque se basa en los procesos reguladores que ya están en marcha dentro del marco legal existente de la UE. Estas incluyen:

- asesoramiento científico;
- uso compasivo;
- el mecanismo de aprobación condicional (para medicamentos que abordan afecciones potencialmente mortales);

- registros de pacientes y otras herramientas de farmacovigilancia que permiten la recopilación de datos de la vida real y el desarrollo del plan de gestión de riesgos para cada medicamento.

Las vías de adaptación no cambian los estándares para la evaluación de beneficios y riesgos o el requisito de demostrar un balance positivo de beneficios y riesgos para obtener la autorización de comercialización.

### **Proyecto piloto de la EMA**

EMA ejecutó un proyecto piloto entre marzo de 2014 y agosto de 2016 para explorar las implicaciones prácticas del concepto de vías de adaptación con medicamentos en desarrollo. Este proyecto piloto proporcionó un marco para el diálogo informal entre las partes interesadas, incluidos los pacientes y los organismos de evaluación de la tecnología sanitaria, para explorar diferentes opciones en un entorno de “puerto seguro” y considerar preguntas técnicas y científicas detalladas basadas en ejemplos concretos. EMA recibió 62 solicitudes y seleccionó 18 propuestas para reuniones cara a cara.

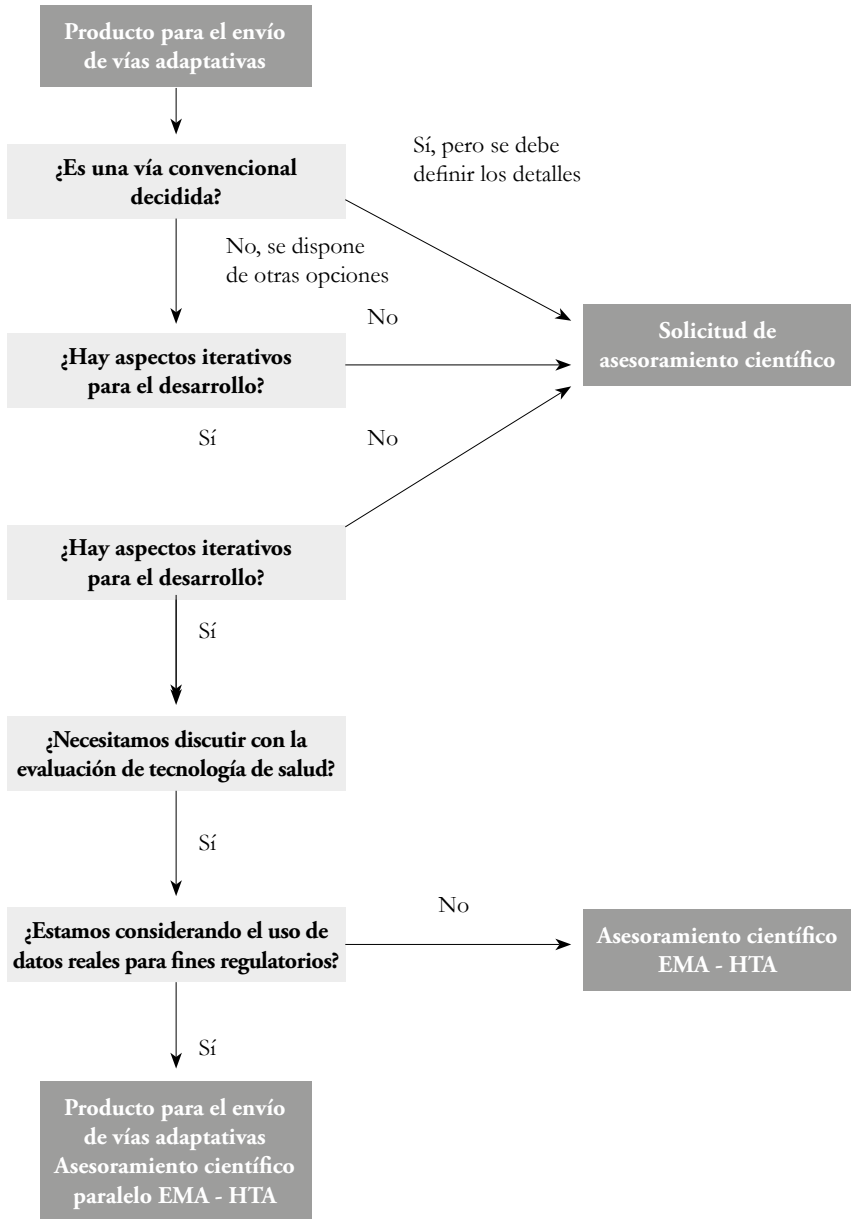
Al final de la prueba piloto, seis de los solicitantes habían recibido asesoramiento paralelo de EMA y HTA (Health Technology Assessment) y uno se había beneficiado del asesoramiento científico de la EMA<sup>13</sup>. EMA publicó un informe final sobre las lecciones aprendidas en agosto de 2016<sup>14</sup>.

### ***Seguimiento del proyecto piloto***

La EMA está explorando el concepto de las vías de adaptación aún más en el contexto del asesoramiento científico paralelo con los organismos de HTA, con la inclusión de otras partes interesadas, como los pacientes y las organizaciones de pagadores.

La EMA ofrece apoyo adicional para los programas de desarrollo elegibles con una reunión adicional previa al envío previsto por el procedimiento de asesoramiento científico paralelo, que permite a las empresas analizar sus opciones e ideas antes de redactar los protocolos que serán objeto de asesoramiento científico. Las micro, pequeñas y medianas empresas pueden tener dos reuniones adicionales previas a la presentación.

**Elegibilidad del producto para vías adaptativas**  
**Figura 1.<sup>13</sup> Adaptación inteligente: ADAPT-SMART**



Paralelamente al proyecto de vías de adaptación de EMA, la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) ejecuta ADPT-SMART, un proyecto que investiga el marco conceptual que podría utilizarse en las vías de adaptación, incluidas herramientas y metodologías.

El IMI es una colaboración público-privada europea que reúne a 32 participantes para los cuales EMA es el líder científico.

La EMA organizó una reunión inicial de ADAPT-SMART en septiembre de 2015, a la que asistieron organizaciones de pacientes, organismos de evaluación de la tecnología de la salud, reguladores, pagadores, el mundo académico y la industria.

ADAPT-SMART es un desarrollo acelerado de Terapias Innovadoras para pacientes: un enfoque sostenible y de múltiples partes interesadas desde la investigación hasta el tratamiento<sup>15</sup>.

### **Experiencia en Argentina. Ley de enfermedades poco frecuentes. Disposición ANMAT 4622/12<sup>17</sup>**

En 2012 el Congreso Nacional sancionó la Ley de Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) N° 26.689, que luego se reglamenta (Decreto PE 794/15) creando en el ámbito del Ministerio de Salud el Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes.

El objeto de esta ley es promover el cuidado integral de la salud de las personas con EPF y mejorar la calidad de vida de estos pacientes y sus familias. Además promueve el desarrollo y la producción de medicamentos y productos médicos destinados a la detección precoz, el diagnóstico, el tratamiento y la recuperación de las personas con EPF.

En concordancia, ANMAT comenzó a trabajar en un marco normativo para el registro de medicamentos para EPF, enfermedades serias y enfermedades que no tengan tratamiento efectivo. Se emite la disposición 4622/12 complementada por la circular 01 del año 2016.

Características de las enfermedades consideradas en la disposición 4622/12:

- a) Se consideran enfermedades poco frecuentes (EPF) aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas, referida a la situación epidemiológica nacional.
- b) Características de las enfermedades serias con riesgo de muerte y/o invalidez grave: Enfermedades crónicas, debilitantes para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.

- c) Enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados. La aparición durante el tratamiento de una enfermedad de una resistencia ampliada (refractariedad) a los tratamientos con los agentes actualmente disponibles.
- d) La aparición de una nueva enfermedad que posea efectos severos o riesgo de muerte y para la cual no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.

La disposición crea una comisión *ad hoc* con representantes de ANMAT. Los integrantes son funcionarios que revisten en distintas áreas, como ser la Administración Nacional, el Departamento de Farmacología, el Programa de Evaluación de Tecnología Sanitaria, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y el Departamento de Farmacovigilancia.

La mencionada Comisión estará coordinada por el Dr. Ricardo Bolaños, a quien subrogará la Dra. Claudia Saidman, e integrada por los siguientes funcionarios: Dra. Inés Bignone, Dra. Nora Donato, Dra. Rosa María Papale, Dr. Guido Pesce, Dr. Pablo Copertari y Dr. Andrés Brandolini, quedando facultada a convocar a representantes de las instituciones académico-científicas pertinentes.

Según tal disposición se registran BAJO CONDICIONES ESPECIALES aquellas especialidades medicinales que contengan como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) una droga utilizada para el tratamiento de enfermedades huérfanas o poco frecuentes y/o serias y/o sin tratamiento efectivo. Estos fármacos generalmente son aprobados en el mundo sin fase III finalizada.

### ***Organizaciones destinadas a ayuda al paciente con EPF:***

- Fundación GEISER (Grupo de Enlace e Investigación en Enfermedades Raras): creada en 2002, siendo una de las primeras ONG dedicada a organizar los derechos de los pacientes con enfermedades raras en Latinoamérica.
- FADEPOF (Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes): reúne aproximadamente 62 asociaciones de pacientes con diferentes enfermedades raras.

La norma prevé para el registro la presentación de un PMEES (Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad), cuyos resultados deberán ser presentados para la reinscripción en forma anual.

Al momento de la reinscripción, algunos de estos IFA habiendo completado la fase III y otros estudios *ad hoc* pueden cambiar su condición de reinscripción obteniendo el certificado en 5 años de urgencia. Deben mantener un PGR a fin de continuar con las actividades de farmacovigilancia.

Al momento de esta publicación en nuestro país se han registrado 20 especialidades medicinales **“bajo condiciones especiales”**.

Algunos ejemplos de IFA aprobados bajo condiciones especiales para tratamientos oncológicos:

- Biológicos/Biotecnológicos: Brentuximab vedotin, Duratumumab, Ofatumumab, Omatuzumab, Pembrolizumab.
- No biológicos: Carfilzomib, Alectinib, Vandetanib, Vismodegib, Nintedanib, Olaparib, Ibrutinib.

Algunos ejemplos de IFA aprobados para enfermedades **no oncológicas, no biológicos**:

- Nitisinona, Macitentan, Riociguat, Tafimides, Mifamurtide, Lomatipida.

Habida cuenta de que se trata de EPF se han establecido en Argentina distintos organismos para ayudar a los pacientes que padecen estas enfermedades.

### **Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad – PMEES**

Conforme a la disposición 4622/12, el TARC solicitante deberá presentar el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad para evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento, el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, dando intervención al Departamento de Farmacovigilancia en la faz de su competencia.

El mencionado Plan deberá contemplar el Registro de Pacientes tratados con el medicamento, así como el circuito de prescripción/dispensación. Esta información servirá para la retroalimentación de bases de datos de eficacia y seguridad nacionales e internacionales.

Asimismo se deberá presentar una guía del manejo de la medicación tanto para los profesionales de la salud, como para los pacientes y aquellos que los asisten, con la finalidad de disminuir los errores en la medicación.

Se trata de un estudio observacional, de seguimiento de los pacientes medicados con el medicamento a registrar. Se entiende por efectividad la valoración del comportamiento del medicamento en la práctica diaria habitual.

En el caso de estos productos el estudio de la seguridad debe incluir no solo los eventos adversos sino también el grado de efectividad dado que se trata de productos que han sido estudiados en un número limitado de enfermos justamente por tratarse de enfermedades raras o muy poco frecuentes. Deben contar con un registro de pacientes, un registro de tratamiento y copia del consentimiento informado firmado.

Las planillas con los datos generales de cada paciente, los síntomas, signos y/o estudios de laboratorio que son propios de cada enfermedad deben presentarse así como la asiduidad de las visitas las cuáles serán informadas según el paciente y la enfermedad que se trate. En conclusión es un resumen pautado de la historia clínica. Los efectos adversos deben presentarse también en la planilla de seguimiento asociado al paciente y la evolución de tales eventos.

En cuanto a la farmacovigilancia resulta también importante la notificación por parte de los pacientes. Se trata de un grupo acotado, la mayoría es parte de ONG que reúnen a los pacientes de cada una de estas enfermedades y estas están incluidas en una Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF).

Todos estos medicamentos a nivel internacional suelen ir acompañados con un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que debe presentarse al Departamento de Farmacovigilancia, acorde con la disposición ANMAT 5358/12 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV).

Al momento se solicita que se presenten los resultados del PMEES una vez por año. Estos PMEES son aprobados juntamente con el expediente de registro del producto. Se trata de un tipo de Estudio de Posautorización que combina los que se denominan Registros, PASS y PAES.

- PASS: Post-authorization safety studies
- PAES: Post-authorization efficacy studies
- Eficacia real o efectividad: Effectiveness

El PMEES es muy importante para generar datos de nuestro país en cuanto a las enfermedades poco frecuentes y datos de nuestros pacientes con enfermedades raras.

Algunas de las EPF para las que se aprobaron especialidades medicinales bajo condiciones especiales son tirosinemia, mucopolisacaridosis, tipo de amiloidosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, tipo de hipercolesterolemia.

Para el tratamiento de enfermedades oncológicas fueron Terapias Innovativas 10 de las 20 aprobadas. Resulta difícil considerarlas dentro de este grupo ya que suelen ser tercera o cuarta línea de tratamiento y entre los grupos de pacientes de enfermedades raras no se los incluye. Entre los especialistas tampoco las consideran dentro del universo de enfermedades poco frecuentes. Estas serían genéticas: metabólicas, neurológicas, etc.

Entre 2012-2017 se aprobaron 20 especialidades medicinales “bajo condiciones especiales”. Estas drogas habían sido declaradas medicamentos huérfanos por FDA o EMA y/o faltaban terminar los estudios de fase III (ya pautados previamente con la autoridad correspondiente en la etapa del planteo del desarrollo del producto).

Los productos fueron casi en su totalidad de procedencia extranjera. En Argentina la investigación y desarrollo de drogas es en general es escaso y en el caso de este tipo de drogas muy escaso.

Estos medicamentos fueron previamente declarados huérfanos o se encontraban en el listado de *orphan drugs*: ORPHANET.

## Propuestas

Los medicamentos bajo condiciones especiales no deberían incluir en general productos para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Estas no cumplirían con la definición de enfermedades poco frecuentes en cuanto se trata de enfermedades genéticas, crónicas y debilitantes.

Aprobación siguiendo en lo posible las pautas establecidas en el país de origen. Presentación de los resultados en el mismo momento que en el país de origen.

La característica fundamental de los medicamentos bajo condiciones especiales es que tengan finalizadas las fases tempranas y no los estudios de fase III dado que se trata de enfermedades poco frecuentes y por lo tanto deben seguir estudiándose luego de su comercialización. De allí que los estudios de farmacovigilancia deben incluir la eficacia y efectividad como parte del seguimiento pos-comercialización.



## Bibliografía

1. Top 10 HEOR Trends - ISPOR  
<https://www.ispor.org/top10trends.pdf>
2. <http://eur-ex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:Es:PDF> Consultado: marzo 19, 2018.
3. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp) Consultado: marzo 14, 2018.
4. Grignolo A, van Bronswijk H, Heelan B, Parker V. Accelerated pathways: global opportunities and challenges for innovators.  
[https://www.parexel.com/files/7414/6054/0898/Global\\_Accelerated\\_Pathways\\_Article.pdf](https://www.parexel.com/files/7414/6054/0898/Global_Accelerated_Pathways_Article.pdf) Consultado: marzo 14, 2018.
5. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES)  
Consultado: marzo 19, 2018.
6. Pharmaceuticals Community Register; Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical).  
Disponible en <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> Consultado: marzo 14, 2018.
7. BIT: Volumen 23, número 1; Medicamentos huérfanos: regulación y controversias.  
[http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/031845D7-9D51-43BD-9F49-DDCF8F92DD7D/325783/Bit\\_v23n1.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/031845D7-9D51-43BD-9F49-DDCF8F92DD7D/325783/Bit_v23n1.pdf)
8. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf>  
Published May 2014. Consultado: marzo 14, 2018.
9. Adaptive pathways. European Medicines Agency website.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf)  
Consultado: marzo 19, 2018.
10. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/INDActivityReports/UCM481540.pdf>  
Consultado: marzo 30, 2018.
11. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm406467.htm>  
Consultado: marzo 30, 2018.
12. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp)  
Consultado: marzo 30, 2018.

13. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf) Consultado: marzo 30, 2018.
14. <http://adaptsmart.eu/early-access-is-it-worth-it/>  
Consultado: marzo 30, 2018.
15. <https://www.fda.gov/drugs/developmentApprovalProcess/default.htm>  
Consultado: marzo 30, 2018.
16. www. msal. gov: Ley de enfermedades poco frecuentes.  
<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>
17. www. anmat.gov.ar Disposición ANMAT 4622/12  
[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/agosto\\_2012/Dispo\\_4622-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2012/Dispo_4622-12.pdf)



## 25 / DETECCIÓN DE SEÑALES: DEFINICIÓN

MARÍA TERESA FRANCIS - DANIELA MONDOLFO

Una señal de seguridad es la información que surge de una o múltiples fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación conocida previamente, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos o beneficiosos, que se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora, de acuerdo a lo expresado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). Grupo de trabajo VIII, informe 2010.

Según la Disposición 5358/12, ANMAT define a las señales y alertas como la información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta.

Las señales pueden generar, posteriormente, alertas, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información, siendo las alertas señales que se consideran lo suficientemente importantes como para ser comunicadas con cierta rapidez.

Las siguientes situaciones pueden constituir una señal dependiendo del contexto:

- eventos adversos inesperados
- potencial aumento en la severidad de un evento ya descrito
- eventos adversos serios extremadamente raros en la población general
- nuevas interacciones
- identificación de nuevas poblaciones de riesgo (por ejemplo, con predisposición o comorbilidades raciales o genéticas específicas)
- nombre, etiquetado, empaquetado o uso de un producto que pueda llevar a una confusión y error de medicación
- uso de un producto en forma diferente a la aprobada (por ej., eventos adversos observados a dosis superiores a las autorizadas o en poblaciones no recomendadas para el tratamiento)
- posibles deficiencias de un plan de manejo de riesgos ya implementado

- (por ejemplo, informes de eventos adversos graves que parecen reflejar el incumplimiento de una meta de un Plan de Gestión de Riesgos (PGR)
- otros hallazgos identificados por el titular de autorización de registro de comercialización (TARC) o la autoridad.

Si bien el término señal de seguridad está basado en la regulación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, y refiere a los hallazgos que ocurren fuera de lo que se describe en el prospecto del producto con foco en los sucesos posteriores a la aprobación, también es aplicable a los eventos similares o hallazgos que surjan durante las fases previas a la aprobación del producto y que justifiquen su análisis y verificación

Las señales pueden surgir a lo largo de toda la vida del producto, tanto en fases de desarrollo como en el período posterior a su comercialización.

La detección de señales constituye un conjunto de actividades que se realizan para determinar si existen riesgos asociados con el uso de un medicamento y tomar medidas adicionales que permitan minimizar dichos riesgos cuando corresponda.

Se trata de un proceso regulado que debe cumplir con normas de calidad, que con frecuencia es revisado durante inspecciones y auditorías.

Se requiere que cada paso del proceso sea adecuadamente documentado.

Las compañías que desarrollan medicamentos para uso humano o son titulares de autorización de registro de comercialización (TARC) para un determinado producto, deben contar con un sistema de farmacovigilancia robusto que permita la detección de señales.

## **Marco regulatorio**

A nivel local, regional y global existe consenso sobre la importancia de la implementación de un proceso establecido para la detección de señales y es referido en todas las normas/regulaciones vigentes. Algunos ejemplos están listados a continuación.

### ***Disposición 5358/12 - Circular 008/2009 ANMAT***

El marco regulatorio en la Argentina exige a los titulares de registro que cuenten con un sistema sólido de farmacovigilancia que permita la recolección de datos de seguridad, su análisis y la identificación oportuna de señales.

ANMAT hace referencia en las guías de buenas prácticas de farmacovigilancia, que el objetivo más importante de la farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos de los medicamentos. La observación clínica y la notificación de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar “alertas” o hipótesis de causalidad o “señales”.

### ***Red PARF-OPS Documento Técnico N° 5. Buenas prácticas de análisis y gestión de riesgos - Señales en farmacovigilancia para las Américas***

Menciona que la identificación de los riesgos se basa esencialmente en la generación de señales y en la evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales.

Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.

Una señal de seguridad o alerta refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un producto. Las señales por lo general indican la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento.

Después que se identifica una señal, también se ha de evaluar si esta indica un riesgo potencial para la seguridad y si deben adoptarse otras acciones.

### ***Módulo IX Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP) de la EMA***

Según la Agencia Europea, deben existir sistemas que garanticen la calidad de las actividades de detección de señales.

Los resultados deben ser evaluados en tiempo y forma por personas debidamente calificadas.

La detección de señales debe documentarse, incluyendo los fundamentos del método y la periodicidad, la misma puede variar de un producto a otro y puede modificarse de forma flexible en función del principio activo, su indicación y cualquier riesgo potencial o riesgo identificado conocido.

Los TARC deben mantener un registro auditable de las actividades realizadas para la detección, validación y evaluación de las señales.

El Titular del registro deberá monitorear sistemáticamente los resultados de: 1. Validación, 2. Priorización, 3. Evaluación, 4. Decisión, 5. Cronología de gestión, 6. Acciones (calendario de realización de informes finales e informes

intermedios), 7. Informes, 8. Otros pasos si fuera necesario. Las señales no validadas deberán ser incluidas en el monitoreo, se deberán incluir los motivos y el intervalo de tiempo apropiado para el seguimiento de los datos.

### ***Proceso de gestión de señales***

#### **1) Detección de señales**

El TARC debe examinar todas las fuentes potenciales e información científica sobre el uso de un medicamento y el resultado de dicho uso para poder identificar señales, por ejemplo: calidad, datos no-clínicos y clínicos (estudios intervencionales y no intervencionales) incluyendo datos de farmacovigilancia y farmacoepidemiología, informes solicitados y espontáneos (incluyendo fuentes provenientes de Internet o medios digitales), literatura epidemiológica y científica, y cualquier otra fuente de datos relevante.

La detección de señal se basará en un enfoque multidisciplinario.

Las herramientas estadísticas pueden facilitar la selección de casos para la revisión cualitativa (a veces denominada “estrategia de detección mixta”).

#### **2) Validación de señales**

La Validación de la Señal es el proceso de evaluación de los datos detectados para verificar si hay suficiente información disponible que demuestre la existencia de una asociación causal potencial y que justifique un análisis adicional. Debe tener en cuenta el peso de la evidencia, la importancia clínica y el conocimiento previo de la asociación evento-fármaco.

#### **3) Análisis de señales y priorización**

Las señales deben ser confirmadas y priorizadas para permitir un manejo apropiado del impacto en la salud pública para lo cual se debe considerar: el impacto en pacientes y/o salud pública, las consecuencias de la interrupción del tratamiento, las opciones terapéuticas alternativas disponibles, la fuerza y coherencia de la evidencia, el aumento de reportes a lo largo del tiempo, las fuentes de datos y el contexto clínico. Con la disponibilidad de nuevos datos, las señales se pueden volver a priorizar en cualquier momento.

#### **4) Evaluación de señales y recomendación para la acción**

Se debe realizar la evaluación adicional de las señales para identificar la necesidad de tomar una acción regulatoria en consecuencia.

La revisión debe ser lo más completa posible e incluir, por ejemplo: análisis de la fortaleza y limitaciones de las fuentes de información, datos disponibles en la literatura, reportes espontáneos, consulta a expertos, extender el análisis a la clase de producto y a las jerarquías más altas de MedDRA. Los resultados obtenidos de la evaluación deben concluir en una recomendación para la acción, por ejemplo: una revisión periódica de señal, una investigación adicional, la necesidad de un **estudio de seguridad posterior a la autorización** (PASS), o determinar que no se requieren más acciones.

## 5) Intercambio de información

Al momento de identificarse nuevos riesgos o modificación de los mismos, estos cambios deben comunicarse a agencias reguladoras, pacientes, profesionales de la salud, socios comerciales, distribuidores y otras partes interesadas relevantes.

Las cuestiones de seguridad emergentes (incluyendo una propuesta de acción adecuada) deben notificarse por escrito a los Estados miembros donde se encuentra aprobado el producto y a la Agencia Regulatoria, si aplica.

### ***Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA (European Medicines Agency)***

Es el comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el encargado de evaluar y monitorear los problemas de seguridad de los medicamentos.

El PRAC y los Estados miembros por su parte realizan gestión de señales. Las señales validadas se registran centralmente en un sistema de monitoreo llamado European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool (EPITT).

El PRAC se reúne mensualmente para discutir y decidir sobre señales y otros temas, y se concluyen las recomendaciones sobre señales que deberán ser implementadas por el titular de registro.

### **Proceso de manejo de señales en la industria farmacéutica**

Cada producto debe contar con un plan de detección de señales que especifique las actividades y las frecuencias de revisión y evaluación médica. El plan se gestiona de acuerdo con el sistema validado por cada compañía.

Para las moléculas en fase de investigación, el perfil de seguridad de una molécula bajo desarrollo se realiza con base a los estudios clínicos, y la detección de señales se produce como parte del monitoreo de seguridad continuo y la



revisión de la literatura. Para los medicamentos aprobados, se documenta una estrategia específica para la detección de señales de los mismos en el Plan de detección de señales, que debe mantenerse y ser coherente con lo acordado con la Autoridad Regulatoria y en el plan de gestión de riesgos (PGR), si aplica.

Se pueden definir eventos médicos específicos, que requieren una evaluación adicional dentro del programa de desarrollo clínico.

Durante la detección de señales, se monitorea la información nueva. Hay herramientas que proporcionan soporte para ciertos tipos de datos, por ejemplo:

- Vistas tabulares de informes de casos de la base de datos de seguridad de la compañía.
- Alertas derivadas del análisis estadístico calculado en la base de datos de seguridad de la compañía.
- Revisión de artículos de literatura publicados.
- Tendencias: datos de fabricación y reclamos.

En la validación de la señal, se determina si los datos disponibles constituyen una señal de seguridad y se asigna una prioridad. Luego, la señal se evalúa y caracteriza para decidir si hay una asociación causal con el producto.

La conclusión sobre la señal se toma en conjunto de acuerdo con los procesos de la compañía y con la participación de los representantes de las áreas relevantes. La conclusión de la evaluación de la señal es documentada, y se comunica a todas las partes interesadas pertinentes. Las señales pueden conducir a una variedad de acciones para las que existen otros procesos designados, por ejemplo:

- Medidas de minimización de riesgos y actualizaciones del plan de gestión de riesgos (PGR).
- Actualización del prospecto.
- Actualizaciones del manual del investigador e información de seguridad de referencia.
- Comunicaciones de seguridad (carta a profesionales).

### ***Fuentes de datos potenciales para la detección de señales:***

- Estudios no clínicos.
- Estudios clínicos.
- Reportes espontáneos.
- Estudios posteriores a la aprobación (incluidos registros, bases de datos epidemiológicos, (PASS).

- Literatura científica y médica.
- Quejas de productos.
- Datos del mundo real (RWD Real World Data).
- Bases de datos de seguridad de la empresa.
- Bases de datos de Autoridades Regulatorias, por ejemplo: Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS), Informes de eventos adversos de vacunas FDA/CDC (VAERS), Base de datos WHO/OMS (Vigibase de Uppsala Monitoring Center), EudraVigilance de EMA,- otros.
- Redes sociales.

### ***Problemas Emergentes de Seguridad (ESI)***

**Definición:** Son problemas/señales de seguridad que el TARC considera que requieren atención urgente por parte de la autoridad competente debido a un posible impacto mayor en el balance de riesgo-beneficio del medicamento y/o sobre la salud pública o de los pacientes, y la posible necesidad de tomar una acción regulatoria urgente y de emitir una comunicación a pacientes y profesionales de la salud.

El Titular de registro debe describir el problema de seguridad, la(s) fuente(s) de información, las acciones planificadas o tomadas en tiempo y forma, y proporcionar cualquier documentación relevante disponible en el momento de presentar la documentación inicial a la entidad regulatoria. Se proporcionará más información relevante, si corresponde, tan pronto como esté disponible.

### ***Métodos de detección de señales***

#### ***Uso del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) para Informes de Eventos Adversos***

- MedDRA es una clasificación jerárquica estandarizada de eventos adversos.
- Fue creado en octubre de 1994 por la International Conference of Harmonization (ICH).
  - Está organizado por clasificación de órganos y sistemas en cinco niveles, incluye un código numérico único y decodificaciones de múltiples idiomas.
  - Es actualizado periódicamente (dos veces al año).

El uso de los términos de MedDRA en los reportes de seguridad se considera uno de los facilitadores de la minería de datos, ya que permitió una

representación estructurada de los datos de los casos en las bases de datos de seguridad, el recuento de observaciones y la comparación de las frecuencias de los reportes.

Los métodos de detección de señales toman en consideración por ejemplo:

- Análisis de la base de datos de seguridad subyacente y de la metodología estadística.
- La revisión de los eventos que formen parte de la lista de Eventos Médicos Designados (DME) de EMA independientemente de los valores de desproporcionalidad.
- El aumento de reportes de casos únicos individuales para asociaciones temporales.
- Los recuentos de eventos adversos serios y eventos con desenlace fatal.
- La cantidad total de informes de situación especiales, por ejemplo: abuso, mal uso, sobredosis, error de medicación o exposición ocupacional, etc.
- Los análisis de desproporcionalidad basados en subpoblaciones, por ejemplo: pediatría, geriatría o región geográfica.

### ***Aspectos prácticos de la Minería de Datos (Data Mining) en la detección de señales***

La evaluación científica de los resultados de desproporcionalidad depende fundamentalmente en la integración de la minería de datos estadísticos junto con los métodos tradicionales de detección de señales en farmacovigilancia.

Hay señales que surgen de la evaluación clínica de eventos individuales o a partir de estudios epidemiológicos. También pueden detectarse señales que surgen del análisis de desproporcionalidad que revelan asociaciones estadísticas entre medicamentos y eventos adversos.

Los resultados de la minería de datos deben ser interpretados dentro del contexto de los otros datos de seguridad derivados de fuentes relevantes.

Debe tenerse en cuenta el perfil de seguridad conocido y la farmacología de un medicamento, el conocimiento de las poblaciones de pacientes en tratamiento, la plausibilidad biológica y las etiologías alternativas para la posible reacción al medicamento.

La minería de datos puede mostrar asociaciones estadísticas de drogas y eventos, pero no proporciona evidencia de una asociación causal. Las señales identificadas con métodos estadísticos deben ser evaluadas en forma adecuada con juicio médico.

### ***Análisis de desproporcionalidad***

La finalidad es detectar la desproporción de un tipo de evento asociado a un medicamento, respecto al conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia.

La tasa de incidencia de un EA podría estimarse con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Numerador}}{\text{Denominador}} = \frac{\text{Eventos adversos que ocurrieron}}{\text{Pacientes expuestos}}$$

En el contexto de un ensayo clínico, se conoce tanto el numerador como el denominador.

Sin embargo, en un contexto de poscomercialización, el numerador puede obtenerse sobre la base de los datos acumulados en las bases de datos de farmacovigilancia, pero el denominador no puede establecerse con exactitud.

Debido a la falta de datos de exposición reales, se crearon algoritmos de desproporcionalidad, por ejemplo: la comparación entre el total de casos observados y los esperados.

Las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias utilizan distintos algoritmos de desproporcionalidad. Esta heterogeneidad es considerada un beneficio en el contexto de detección de señales.

Todos los algoritmos utilizan las bases de datos de seguridad que cuentan con los recuentos totales de informes de seguridad de casos individuales (ICSR). Los algoritmos de desproporcionalidad más popularmente utilizados se agrupan en:

- A) Métodos frecuentistas**
- B) Métodos bayesianos**

#### **A) Descripción general de los métodos frecuentistas**

- Los métodos seleccionados son:
- Índice relativo (RR): compara totales de casos observados (a) versus totales de casos esperados (e), siendo (e) determinado como la frecuencia de la droga multiplicada por la frecuencia del evento.
- Índice de reporte proporcional (PRR): muestra si la frecuencia observada de un evento es más alta para un medicamento en particular comparado con todas las otras drogas que tienen el mismo evento (proporcional entre drogas).
- Índice de probabilidades de reportes (ROR): compara la probabilidad del evento con la probabilidad de no ser reportado para las drogas de la base de datos.

- Los métodos frecuentistas son sensibles a recuentos de casos pequeños.
- Existen pruebas de significancia se pueden aplicar para corregirlo.

## **B) Descripción general de los Métodos Bayesianos**

- EBGM (Media Geométrica Bayesiana Empírica) es uno de los métodos bayesianos más destacados.
- Calcula valores RR más precisos, lo calcula para cada subgrupo en una base de datos de seguridad, dividido por edad, género, año del informe y otros. Esta técnica se llama estratificación, y los subgrupos se conocen como estratos.
- Se basa en la distribución de Poisson de todos los RR calculados, y muestra el valor medio (EBGM) por desproporcionalidad (logrado en el 50% de los cálculos).
- Proporciona valores para los intervalos de confianza alrededor del valor medio.
- EB05 es el valor de desproporcionalidad mínimo registrado en el 95% de todos los cálculos, valor utilizado para identificar nuevas alertas durante la detección de señales.

## **Conclusiones**

La existencia de un sistema sólido de farmacovigilancia garantiza y permite la realización de actividades y planes de detección de señales, que incluyen su hallazgo, validación y evaluación en tiempo y forma con el fin de poder tomar las decisiones y acciones pertinentes, y en caso de requerirse, comunicarlas consecuentemente a las autoridades regulatorias, pacientes, consumidores, y profesionales de la salud.

La detección de señales es un eslabón clave en la evaluación continua del perfil de seguridad de los medicamentos y para poder determinar el balance de riesgo-beneficio en el contexto poscomercialización. El objetivo principal de la detección de señales es garantizar la seguridad de los pacientes.

La farmacovigilancia enfrenta entornos cada vez más desafiantes: la complejidad de nuevos productos farmacéuticos (biológicos, biosimilares, tecnológicos, etc.), en un contexto que se modifica rápidamente.

En este nuevo paradigma de manejo de fuentes ilimitadas de datos que incluyen entre otros real world data, big data, redes sociales, etc., las nuevas tecnologías que combinan la informática y la inteligencia artificial con la farmacovigilancia, jugarán un rol clave en el desarrollo de un sistema de vigilancia de

medicamentos que permita identificar riesgos, alertas y señales en una forma más ágil y efectiva con foco en la seguridad de los pacientes.

## **Bibliografía**

- . Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance: Report of CIOMS Working Group VIII. 2010 - [https://cioms.ch/working\\_groups/working-group-viii/](https://cioms.ch/working_groups/working-group-viii/)
- . Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management y Addendum 1- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/10/WC500236408.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236408.pdf)
- . EMA Questions and answers on signal management. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)
- . Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration) <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071696.pdf>
- . Pan American Health Organization – World Health Organization - Red PARF 2016 . Señales en farmacovigilancia para las Américas [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_details&gid=36501&Itemid=270&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_details&gid=36501&Itemid=270&lang=en)



*Reporting culture is less prevalent than publishing culture*  
*Pontes H*

### **¿De qué hablamos cuando hablamos de monitoreo de literatura científica?**

Lo primero que se podría destacar es que el monitoreo de la literatura científica es, en nuestra región, entendido como una búsqueda bibliográfica; esto es, en un primer acercamiento, realizar una revisión juiciosa de diversas revistas médico-científicas en búsqueda de detectar la información de seguridad que se haya publicado de determinados principios activos.

### **¿Por qué es importante realizar la revisión y el monitoreo de la literatura científica desde el punto de vista de la seguridad de los pacientes?**

Diversas son las fuentes a partir de las cuales se obtienen reportes de eventos adversos e información de seguridad. Entre ellos podemos destacar a los ensayos clínicos o a los reportes espontáneos. Si nuestros sistemas de farmacovigilancia se basaran solamente en estas dos fuentes, serían incompletos y poco robustos. Es por ese motivo que se incluyen estrategias para la detección de información de seguridad a partir de otras fuentes. El monitoreo de la literatura científica es uno fundamental, y se ha convertido en un pilar de los sistemas de farmacovigilancia de calidad. ¿Por qué?

- Porque la información que se publica en la literatura médico-científica es la 4ta fuente de reporte de eventos adversos en el mundo.
- Porque es (y debe ser), por lo recién expuesto, parte de un sistema de FV robusto, consistente y de calidad.
- Porque es parte de las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia.
- Porque es parte de las regulaciones que rigen la farmacovigilancia en nuestros países, en nuestra región y en todo en el mundo.
- Porque los médicos tiene mayor cultura de publicación que de reporte.



### **¿Puede considerarse suficiente monitorear la literatura científica para obtener información de seguridad de los principios activos?**

No. Así como no alcanza con la información de los ensayos clínicos de Fase I a III, ni con el reporte poscomercialización espontáneo, revisar revistas médico-científicas puede ser poco en cuanto a obtener información publicada sobre la seguridad de los principios activos que se desean revisar. Por lo que el monitoreo de la literatura científica es considerado necesario, pero no suficiente para garantizar la obtención completa de la información publicada sobre la seguridad de los principios activos.

### **¿Qué otra información debería incluir un sistema de farmacovigilancia de calidad en cuanto al monitoreo de la información publicada sobre principios activos bajo su órbita?**

Profundizando un poco más, no se trata solo de artículos publicados en revistas médicas/científicas, sino también de abstracts/resúmenes publicados, muchas veces provenientes de reuniones científicas o congresos. También mediante el monitoreo de lo publicado on line, es importante detectar los manuscritos por ser publicados (1ro on line). Por otro lado, los congresos médico-científicos, principalmente las secciones de comunicaciones científicas y/o pósters/afiches son dos lugares donde se intercambian mucha información de seguridad, principalmente clínica, y por profesionales jóvenes que, en muchas ocasiones, y debido a la práctica profesional sobrecargada, no cuentan con recursos (de tiempo, espacio, económicos) como para realizar un artículo científico que pueda ser publicado en las revistas científicas.

### **¿Los diarios y las revistas para el público en general, o de divulgación, deben ser revisados?**

En este punto no hay aún acuerdo ni definiciones entre los diversos actores de la farmacovigilancia (compañías farmacéuticas, profesionales, autoridades regulatorias, pacientes/consumidores). Sin embargo, si hay consenso general en que si se detecta información de seguridad en una de estas fuentes (revistas, diarios), la misma debe ser manejada como una información de seguridad o un evento, al igual que si la fuente hubiera sido una revista médico/científica. La principal dificultad radica en el hecho de que quien realiza la publicación no es el reportante primario y en ocasiones puede suceder que la información haya sido obtenida a partir de una tercera o cuarta persona en contacto con la fuen-

te original. La posibilidad de seguimiento es muy difícil en estos casos. Por lo tanto, en nuestra argumentación, el monitoreo de literatura no es solamente sentarse y realizar un despistaje de bases de datos.

### **¿La búsqueda bibliográfica es relevante para el cuidado de la seguridad de los pacientes o es solo otra obligación que consume recursos?**

En este punto debemos ser muy claros. El monitoreo de la literatura es un proceso fundamental para el cuidado de los pacientes y sobran los ejemplos que así lo demuestran.

En los últimos años se ha vuelto claro que las fuentes adicionales de información de seguridad, como la literatura científica, son fuentes complementarias fundamentales para contribuir a reducir al impacto de las reacciones adversas en la salud pública.

### **¿Qué otro aporte hace la información obtenida de las revistas médico-científicas a la seguridad y a los sistemas de farmacovigilancia?**

El monitoreo de la literatura hace otros dos aportes fundamentales para la seguridad de los pacientes y la robustez de los sistemas de farmacovigilancia; el primero es la calidad y el segundo la Educación Médica.

Uno de los principales problemas que se nos presenta hoy en la evaluación de los eventos adversos de los medicamentos, para confirmar o no su causalidad, y poder delimitar mejor su perfil de seguridad es la calidad. Entendiendo por calidad no la calidad de manufactura, sino la calidad de la información que se obtiene de los reportes. La calidad de información que estamos ingresando en nuestras bases de datos no es buena, y carece de información mínima que nos permita un buen proceso de detección de señales y de evaluación juiciosa del beneficio/riesgo de los principios activos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC), como se plantearon en otros capítulos de este Manual (tanto en esta edición como en la anterior), están haciendo grandes esfuerzos por mejorar la calidad de los reportes.

Si la información que ingresamos en nuestra base de datos es deficiente, no hay análisis de datos confiable que pueda realizarse, sus resultados no nos dicen nada sobre la seguridad, o lo que nos comunican, puede estar equivocado. Esto podría llevarnos a sacar conclusiones y tomar decisiones que pudieran afectar, ya sea de manera positiva como negativa, el balance

beneficio/riesgo de un principio activo particular. Llevado a un extremo, podría retirarse (o limitarse el uso) de un fármaco beneficioso para la población por una conclusión errónea, o mantenerse en el mercado un producto cuyo balance beneficio/riesgo no es positivo.

Aunque tengamos el mejor software que nos permita un excelente minado de datos (del inglés data mining), los resultados no van a servirnos para detectar señales. No es un problema de la base de datos o de los sistemas, es un problema nuestro, de nuestra calidad de reportes. La calidad es crítica para establecer una relación causal entre el evento y el medicamento.

Algunas de las consecuencias a los que nos ha llevado la mala calidad en los reportes de eventos son:

- Informes Periódicos Actualizados de Seguridad (IPAS/PSUR) pobres.
- Imposibilidad de realizar una correcta detección de señales.
- Potencial daño a pacientes.

Los reportes espontáneos, para todos los que trabajamos o hemos trabajado con ellos, carecen en muchas ocasiones de toda la información necesaria, aun la mínima, para poder hacer una real evaluación médica del caso, de su causalidad, de si el evento es esperado o no y de los demás parámetros requeridos.

Con los reportes de la literatura como fuente de información, gran parte de este problema está zanjado. ¿Por qué es esto? Porque las revistas internacionales, al menos muchas de ellas, exigen ciertos requisitos para publicación de casos que van alineados con la calidad necesaria en el reporte; los casos publicados o presentados en congresos, también. A los profesionales no nos gusta a nivel profesional y entre colegas, publicar y/o compartir con nuestra comunidad científica trabajos pobres, incompletos o de mala calidad científica.

Por estos motivos, el monitoreo de literatura juega un rol fundamental en la calidad de nuestros datos de seguridad, y consiguientemente, en la seguridad de los pacientes. La calidad es, en la gran mayoría de los casos, superior en los reportes obtenidos de publicaciones científicas que de fuentes espontáneas.

Por otro lado, en relación con la Educación Médica y la comunicación de información de seguridad en la comunidad médico-científica, las publicaciones en las revistas científicas son fundamentales.

La difusión científica de estos casos de eventos adversos, que en la mayoría de las ocasiones son raros y severos, trae varias consecuencias beneficiosas para la comunidad:

- ayuda a identificar riesgos potenciales asociados a los medicamentos,
- ayuda a que otros médicos que detectaron una reacción similar en sus pacientes, comiencen a pensar que la misma pueda estar relacionada con un medicamento,
- genera una concientización que no podría lograrse de otra manera,
- una de las principales formas de capacitación de los médicos que trabajan día a día con pacientes, y la vía principal para recibir información de seguridad, es la lectura de revistas médicas. No es habitual que consuman la información que publican las autoridades regulatorias, o el UMC reporta u otras revistas específicas de farmacovigilancia.

### **¿Qué información se puede obtener de la literatura científica que no llegaría de manera espontánea?**

Clásicamente pensábamos nuestros sistemas de farmacovigilancia basados en el reporte de casos, ya sea espontáneo, de literatura o solicitados; hoy en día, los Planes de Gestión de Riesgo (PGR) y sobre todo los PSUR/IPAS aportan tanta o más información de seguridad que los reportes de casos. Es interesante citar que ya algunas autoridades regulatorias de nuestra región han comenzado a solicitar cuando se somete un PSUR/IPAS o un PGR, la documentación y los registros que se han realizado las búsquedas bibliográficas para el principio activo en evaluación.

Para generar PSUR/IPAS completos, y cuyas conclusiones tengan validez, se debe incluir en ellos diversa información, mucha de ella proveniente de la literatura científica; de hecho, varios de los formatos sugeridos por las autoridades tienen un apartado específico para información obtenida de la literatura científica.

Sin el monitoreo de la literatura científica, no podríamos incluir en nuestros PSUR/IPAS, ni en nuestras descripciones de los riesgos en los PGR, toda la información proveniente de:

- Estudios de casos y controles
- Estudio de cohortes
- Encuestas
- Estudios epidemiológicos

La literatura también es fuente, con mayor frecuencia que los reportes espontáneos de reportes de:

- Usos off- label (fuera de prospecto)

- Teratogenicidad y exposición a fármacos durante el embarazo
- Uso en poblaciones especiales
- Sobredosificaciones
- Abusos y malos usos
- Dependencias

### **¿Cuáles son los requerimientos de las buenas prácticas en farmacovigilancia para el monitoreo de la literatura científica?**

Dentro de los requerimientos se incluye que la búsqueda debe:

- ser sistemática
- estar documentada en procedimientos operativos estandarizados; dentro del procedimiento se deben detallar:
  - \* cuáles son los instrumentos de búsqueda que se utilizarán, si bases de datos o publicaciones individuales, páginas de asociaciones médicas, organizaciones de pacientes u otros.
  - \* debe definirse el período de búsqueda y la forma en la que vamos a procesar los hallazgos.
- llevar un registro que incluya
  - \* las fechas en las cuales se realizó el monitoreo,
  - \* la fecha de publicación de la revista o de actualización de la base de datos,
  - \* las personas involucradas en la búsqueda,
  - \* quién y cómo realizó el control de calidad,
  - \* cómo se revisan los artículos encontrados,
  - \* cómo se resguardan los resultados.

Un problema con el que nos enfrentamos es la ausencia de un registro unificado de revistas médico-científicas en los países de la región, que sean las que deben ser monitoreadas. Algunos países poseen un listado de sus Consejos Nacionales de Investigaciones Científicas y Técnicas (como puede ser el CONICET en Argentina, el CONICYT en Chile o el CONACYT en México por citar algunos), pero en ocasiones son incompletos, insuficientes o poco relevantes ya que no se generan pensando solamente en la seguridad de los pacientes, sino que incluyen revistas de todas las áreas que tiene un país de investigación en científica y técnica (agropecuaria, diversas ingenierías -industriales, navales-, sociología, antropología y demás disciplinas).

### **¿Cuándo se debe empezar a realizar el monitoreo?**

Esta pregunta les cabe, solamente, a los titulares de registro de comercialización (TARC). Si bien en varias legislaciones no está definido cuándo comenzar el proceso (si con el pedido de registro, con la obtención del certificado, con el comienzo de la comercialización), tomando el criterio de seguridad del paciente (y del producto que deseo registrar), el monitoreo debería iniciarse con el pedido de registro. Esto es así ya que nos permitirá tener información actualizada que podría incidir en el proceso de registro. Podría requerir un PGR, o un cambio en el mismo, o implementar un programa de farmacovigilancia intensiva o eventualmente un TARC podría desistir de un registro, o una autoridad regulatoria denegarlos.

### **¿Con qué periodicidad debe un TARC realizar el monitoreo?**

Lo primero que podría decidirse en este punto, es que no se sabe, ni está definido. Muchas compañías farmacéuticas que se rigen por regulación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), requieren una búsqueda semanal, al menos en las bases de datos. Esta frecuencia podría ser excesiva para la periodicidad de las publicaciones en nuestra región.

Lo que podríamos acordar es que si uno realiza monitoreo de literatura en bases de datos internacionales (Pubmed, Embase), debería hacerlo de forma semanal ya que hay revistas que se publican semanalmente; si uno realiza monitoreo en revistas publicadas en la región o localmente en el país, debería monitorear las revistas que seleccione, según la periodicidad en que las mismas se producen, siempre y cuando tenga un sistema establecido que le permita detectar la nueva publicación dentro de los 5 a 7 días de publicado el nuevo número de la revista.

Si bien esto es así para compañías que se rigen por regulaciones de la EMA, tiene además un sentido y un concepto detrás; el mismo es que no debe pasar mucho tiempo sin que uno detecte una nueva información de seguridad publicada, ya que esta podría influir en el balance riesgo/beneficio de un producto y, de ser así, uno debiera saberlo precozmente para poder tomar rápidamente las medidas adecuadas, si fuera necesario.

### **¿Cuáles son los hallazgos mayores en auditorías/inspecciones vinculados al proceso de monitoreo de literatura científica?**

El 11% de los hallazgos mayores en auditorías/inspecciones son por el proceso de monitoreo de literatura. Dentro de estos hallazgos podemos nombrar:

- falta en la especificación de las fuentes, del tipo de búsqueda realizada,

- falla en la documentación de lo que se realizó y de cómo se realizó,
- errores de tipeo que evitan la aparición de un reporte por no encontrar el principio activo (por ejemplo, tipear enlapril en lugar de enalapril),
- falta de control de calidad (QC),
- periodicidad de monitoreo inadecuada,
- búsqueda realizada solamente para la preparación de IPAS,
- falla en los IPAS en la discusión sobre información de seguridad de lo publicado en la literatura,
- falta de capacitación al personal que realiza la búsqueda,
- los resultados no son reproducibles (ni registrados).

### ¿Cuáles son los principales desafíos que se nos presentan?

Podemos plantearnos 5 desafíos hacia adelante en el proceso de monitoreo de literatura, y en el manejo de la información de seguridad que de este surge.

1. Sabemos que aproximadamente menos del 5% de lo que surge de las búsquedas bibliográficas corresponde a información de seguridad. Esto significa que tenemos muy poco volumen, pero mucho impacto potencial. Muchos recursos son utilizados en este proceso en ocasiones poco eficiente, y entre todo el volumen, hay mayor riesgo de no detectar información importante. Se han desarrollado en estos últimos años diversas estrategias y software que intentan resolver este problema, y es un campo donde queda aún mucho por hacer e investigar, especialmente con herramientas en idiomas diferentes del inglés.
2. En muchas ocasiones en los artículos aún prima la opinión del autor y no una verdadera asociación probada (o posible) con el fármaco en cuestión.
3. Los reportes habitualmente no incluyen información sobre otros determinantes importantes de la asociación entre el medicamento y el evento. Entre ellos podemos citar la adherencia al tratamiento, las indicaciones recibidas o los errores de medicación.
4. La duplicidad de los reportes. En este aspecto hay varias situaciones que pueden suceder, y a las que hay que estar atentos para poder detectar duplicidades:
  - a. El médico puede haber reportado el caso a alguna autoridad regulatoria, además de haberlo enviado para publicación a una revista. A esto debemos sumar el hecho de que algunas revistas pueden tener tiempo de demora desde la recepción hasta la publicación,

por lo que entre el reporte a la autoridad y la aparición de la revista publicada, pueden pasar varios meses.

- b. Puede ser que el profesional publique un caso aislado, y luego una serie de casos que incluya el caso inicialmente reportado, sin hacer referencia a ello. Esto incrementa ficticiamente el número de casos de determinado evento asociado a un fármaco.
  - c. El caso podría haber sido presentado en una conferencia o congreso, y luego publicado en una revista.
  - d. Debido a ciertas políticas laxas de publicación, el caso podría haber sido publicado primero en una revista local, no indexada en bases de datos internacionales, y luego en una revista internacional, indexada.
  - e. Si se realiza monitoreo de diversas bases de datos (Pubmed, Embase, Scielo, Lilacs), el caso podría ser detectado en diversas bases de datos.
5. ¿Búsqueda manual o búsqueda en base de datos? Se ha vuelto muy complejo el manejo de grandes datos de manera manual, y no tiene mucho sentido práctico seguir haciéndolo hoy en día. Sin embargo, hay trabajos publicados que muestran que las estrategias de búsqueda (o algoritmos de búsqueda) no son infalibles, y hay información que puede perderse. Un proceso que involucre sistemas computarizados y componente manual parecería ser lo más robusto hoy en día. Igualmente sigue siendo un tema controversial por trabajar en los próximos años.

### **¿Cuáles son las cosas que no se hacen a menudo, pero que deberían hacerse?**

Hay dos situaciones importantes que colaboran con nuestro conocimiento sobre los reportes de eventos adversos y otra información de seguridad publicada.

- Información de otros fármacos de la misma clase farmacológica y/o de similar mecanismo de acción.

\* La búsqueda bibliográfica no debería estar focalizada solamente en un principio activo, aislado de su clase. Hay eventos que, por su mecanismo de generación, podrían corresponder a toda la clase farmacológica. Dentro del ámbito de los TARC no es aún una práctica habitual el incluir en sus listados de monitoreo, fármacos con igual mecanismo de acción que sus principios activos, o estrategias que en sus búsquedas incluyan la posibilidad de detectar información de seguridad sobre la clase farmacológica.



- Contactar al autor. Siempre el autor puede aportar información adicional interesante, si fuera necesario; también poder extender su visión sobre lo publicado y hasta, eventualmente, información sobre la evolución del paciente y del evento.

### **¿Debemos considerar a las redes sociales (denominadas en su conjunto como “Social Media”) como parte de nuestro monitoreo de literatura científica?**

Sí y no, o no y sí. Si bien no es parte de este capítulo, es importante realizar una breve referencia al mismo.

- No, porque definitivamente no son literatura científica, sus parámetros de calidad con relación a la información que se publica es pobre, en muchas ocasiones no pueden cumplirse los 4 criterios mínimos, el reportante en muchas redes no es identificable y, en ocasiones, podría hasta no ser una persona real.
- Sí, porque definitivamente los TARC deberían revisar regularmente internet, medios digitales y redes sociales para detectar reportes potenciales de eventos adversos de sus productos, además de otra información de seguridad que circula en la red. Existen redes o grupos de pacientes, donde muchas veces se publican comentarios sobre efectos, beneficiosos o dañinos sobre medicamentos.

Todo esto sin entrar en lo complejo que es para nuestro tiempo y nuestras mentes lidiar en la era de la posverdad con la información verídica.

Como mencionamos, el tema de las redes sociales excede el contenido de este capítulo, pero es un tema apasionante y que sin duda a futuro se llevará muchas de nuestras acciones en el terreno de la FV.

### **¿Es posible armonizar regional o internacionalmente el proceso de monitoreo de literatura?**

La EMA ha estado trabajado durante los últimos dos años en un programa, el EMA's Medical Literature Monitoring (MLM) program. Se basa en que la autoridad regulatoria europea realiza la búsqueda de un listado de principios activos. Los TARC pagan a la autoridad por este programa. Si bien la idea original era interesante, y podía disminuir la redundancia de bús-

queda entre compañías que compartían principios activos, luego de unos años no ha logrado sus objetivos, y ha recibido algunas críticas, que han sido recientemente agrupadas por Willibert Franzen en el libro *Pharmacovigilance: Critique and Ways Forward* donde Ralph Edwards y Marie Lindquist son sus editores.

Algunas de ellas son que los principios activos que se incluyen se han seleccionado arbitrariamente, que para algunos de ellos que llevan años en el mercado no hay reportes ni información de seguridad publicada desde hace varios años, no se conoce con exactitud cuándo se publican los resultados, los TARC deben seguir haciendo monitoreo por su propia cuenta además, entre otros. Si bien los TARC pagan por este programa, y si pudieran dejar de hacerlo internamente sería además un ahorro de costos, esto no es lo que ha sucedido. En definitiva, el costo del servicio lo termina absorbiendo el precio de los medicamentos y de esta manera, el costo en medicamentos crece para los pagadores, siendo estos los estados, las aseguradoras, los pacientes, los consumidores, la seguridad social y los otros pagadores de los diferentes sistemas de salud.

### **¿Qué podría hacerse en la región para que mejore el proceso que llevan a cabo los TARC?**

Sin duda que es un espacio en el cual las autoridades tienen mucho por decir, y para trabajar sobre el mismo. Tomando como antecedente el programa de la EMA, no parece por el momento que sea una opción interesante replicar eso en nuestros países/regiones.

Sí tendría mucha utilidad para los que monitoreamos diariamente las bases de datos y las revistas de la región que las autoridades publiquen un listado de revistas que, como mínimo, sean las que esperan que en sus países sean monitoreadas por los TARC, principalmente entre las no indexadas internacionalmente.

### **Conclusiones**

La idea de este capítulo era acercarlos, a modo preguntas y respuestas, los principales tópicos vinculados al monitoreo de la literatura científica.

Algunas de las conclusiones que quiero resumir en el final son:

- Para monitorear la literatura médico-científica debemos seleccionar todas las publicaciones relevantes (y no solo las bases de datos regionales como Scielo y Lilacs, o internacionales como Pubmed o Embase).

- Concurrir a congresos de las especialidades, y atender las ponencias de comunicaciones científicas y pósters/afiches.
- Realizar búsquedas sistemáticas y periódicas.
- Tener un procedimiento operativo para nuestras búsquedas.
- Realizar controles de calidad.
- Registrar y documentar.
- Para los TARC, realizar búsquedas en todos los países en donde se comercializan sus productos (si exportan).
- Incluir en la búsqueda a la clase farmacológica.
- Adherirse a los tiempos de reporte.
- El día 0 es el día de la detección.
- No más de 5/7 días desde publicado para detectar la información.
- Chequear duplicidad.
- Incluir en los PSUR/IPAS discusiones sobre la información de seguridad publicada, principalmente para genéricos.

## Bibliografía

- . Ralph Edwards (Editor), Marie Lindquist (Editor). *Pharmacovigilance: Critique and Ways Forward* 1st ed. 2017 Edition. Adis. Capítulo: 6. Is there a benefit from the Medical Literature Monitoring Service of the EMA? Willibert Franzen.
- . Elizabeth B. Andrews, Nicholas Moore. *Mann's Pharmacovigilance*. Wiley-Blackwell; 3 edition. Capítulo 31.
- . Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
- . Kelly NW. et al. *Guidelines for submitting adverse event reports for publication*. Pharmacoeconomics and drug safety 2007; 16: 581–587.
- . Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B. *Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions*. J Clin Epidemiol. 2002 Sep;55(9):945-50.
- . *Cobert's Manual of Drug Safety And Pharmacovigilance 2nd Edition*. Barton Cobert (Author).
- . Pontes H, Clément M, Rollason V. *Safety signal detection: the relevance of literature review*. Drug Saf. 2014 Jul;37(7):471-9.7.
- . Ronald D. Mann (Editor), Elizabeth B. Andrews. *Pharmacovigilance*. 2nd Edition. Capítulos 2, 6 y 12. Wiley editors.
- . Sarker A, Ginn R, Nikfarjam A, O'Connor K, Smith K, Jayaraman S, Upadhaya T,

Gonzalez G. *Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review*. J Biomed Inform. 2015 Apr;54:202-12. 5.

. Patrick Waller. Mira Harrison-Woolrych. *An Introduction to Pharmacovigilance 2nd Edition*. Capítulo 3. Wiley-Blackwell.

. Michael J. Klepper. Barton Cobert. *Drug Safety Data: How to Analyze, Summarize, and Interpret to Determine Risk*. 1st Edition. Jones & Bartlett Learning; 1 edition. Capítulos 1 y 2.

. *Screening Scientific Literature for Adverse Drug Reactions: Relevant for Patient Safety or Just a Time-Consuming Regulatory Obligation?* Posted on November 16th, 2015 by Joyce de Langen. Disponible en <https://pharma.elsevier.com/pharmacovigilance/screening-scientific-literature-for-adverse-drug-reactions/>

. S. Hopewell. *A comparison of handsearching versus MEDLINE searching to identify reports of randomized controlled trials*. Statist. Med. 2002; 21:1625–1634.

. Klose J et al. *Safety Information From Spontaneous and Literature Adverse Reaction Reports: A Comparison*. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 47(2). 248-255.

. EMA GVP Modules – Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c)



## 27 / UTILIZACIÓN DE LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA EN FARMACOVIGILANCIA

PEDRO DE ARAUJO LIMA FILHO

### **¿Qué es farmacoepidemiología?**

Farmacoepidemiología es la ciencia que aplica el método epidemiológico al estudio del uso, de la efectividad, del valor y de la seguridad de los medicamentos. Es decir, estudia el uso y los efectos de los medicamentos en un gran número de personas, en poblaciones.

Para la farmacovigilancia, aporta herramientas para mejorar el conocimiento acerca de la seguridad de los productos farmacéuticos, en especial después de comercializados, una vez que es conocida la limitación de los ensayos clínicos hechos para su aprobación, en términos de seguridad. Reacciones adversas raras tienen muy baja probabilidad de presentarse en poblaciones de cientos a miles de sujetos en un estudio clínico perfectamente hecho. Pero no va a ser el caso cuando el mismo producto empiece a ser utilizado por decenas de miles a millones de personas.

¿Qué decir de la seguridad de las poblaciones generalmente no estudiadas en los ensayos clínicos para la aprobación de un nuevo producto farmacéutico? Niños, ancianos, mujeres embarazadas mujeres lactantes. Poblaciones que fuera de los ensayos clínicos, en el mundo real, pueden empezar el uso no aprobado del mismo. Pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, comorbilidades varias y uso de medicaciones cuyas interacciones medicamentosas no fueron evaluadas previamente. Para estas condiciones y otras más, lo que va a traerlas a la luz es la farmacoepidemiología.

En ese capítulo vamos a describir solamente la aplicación de la farmacoepidemiología en la farmacovigilancia.

### **¿Qué puede hacer y qué no puede hacer la farmacoepidemiología?**

Con la farmacoepidemiología es posible estudiar y comparar las frecuencias de eventos adversos entre grupos de pacientes o poblaciones, evaluar la probabilidad de que un evento y factores relacionados al mismo ocurran en una misma población o entre poblaciones. Se puede formular una hipótesis e investigarla con el uso de diferentes metodologías,

lo que ocurre más frecuentemente cuando una señal es generada y es necesario validarla y cuantificar.

Por ejemplo, con el reto de aclarar la asociación del uso de sibutramina con eventos cardiovasculares (ECV), se puede estudiar la frecuencia y la probabilidad de presentar ECV en pacientes tratados con sibutramina comparada a la de pacientes sin uso de la medicación, y con eso verificar si hay diferencias y estimar en qué proporción. Hay diversas metodologías y es importante utilizar la que sea correcta para investigar cada hipótesis.

Es muy importante tener claro que la farmacoepidemiología siempre va a darnos resultados aplicables a poblaciones. Información valiosa para la práctica médica, pero no directamente aplicable a casos individuales, en la toma de decisiones de un paciente específico. Cuando hacemos una evaluación de un reporte de caso de evento adverso, la información existente generada por la farmacoepidemiología no va decirnos si hay asociación con la medicación sospechada o no. Va a darnos, en general, la probabilidad de que el evento ocurra en una población de pacientes en uso de la medicación sospechosa.

### **Estudios de seguridad posaprobación (Post Approval Safety Studies – PASS)**

Estudio de seguridad posaprobación (la sigla PASS es muy utilizada internacionalmente) es el término general para los estudios de farmacoepidemiología de seguridad que involucran a productos ya aprobados, y nos pueden traer informaciones muy valiosas. Cada vez más son utilizados en la Comunidad Europea, Estados Unidos y Japón. En Japón, son obligatorios para todos los productos en los seis primeros meses posaprobación. Son estudios que permiten de manera temprana obtener datos adicionales y con eso confirmar hipótesis originadas durante los estudios de aprobación, o descubrir señales no presentadas durante los mismos.

Los PASS pueden ser ensayos clínicos randomizados o estudios observacionales, los cuales son mucho más utilizados. Los estudios clínicos randomizados son el “*gold standard*” de la investigación de la eficacia de los medicamentos, pero para seguridad no son tan aplicables debido a que de acuerdo con su metodología, el número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos investigados para que se demuestren diferencias significativas en la investigación debe ser enorme.

El futuro de la aprobación de productos farmacéuticos probablemente va a incluir la utilización frecuente y planificada de los PASS, lo que puede permitir su comercialización más temprana en algunos casos, asegurando el

seguimiento de la seguridad de forma más efectiva que con el uso de ensayos clínicos randomizados de seguridad. En el año 2006 en la Comunidad Europea fue creada la red ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance – *Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia*). El ENCePP es coordinado por la EMA (*European Medicines Agency* – Agencia Europea de Medicamentos) y tiene como objetivos facilitar la conducción de estudios posaprobación de alta calidad, con énfasis en estudios observacionales, a través del desarrollo de una plataforma de colaboración de expertos, la creación y mantenimiento de estándares metodológicos y gobernanza para estos estudios. El ENCePP es una excelente fuente de consulta para temas relacionados a los PASS.

### **Diseños de estudios en farmacoepidemiología**

Vamos a revisar, de manera resumida, los diseños de estudios observacionales más utilizados actualmente.

#### ***Reportes de casos y series de casos***

Los reportes de casos y las series de casos no deben ser olvidados como diseños de estudios farmacoepidemiológicos. Para la farmacovigilancia tienen especial valor en la generación de hipótesis, que van a ser posteriormente investigadas con otros diseños.

El reporte de caso es la descripción de un evento adverso ocurrido en un paciente. La serie de casos es la descripción de varios reportes de casos juntos, en general con el mismo evento y la misma medicación sospechosa. En algunos casos, la serie de casos puede ser un par de casos con el mismo evento adverso, pero buscando la “candidata” a medicación sospechosa entre las que hayan recibido los pacientes.

#### ***Estudios caso-control***

En los estudios caso-control son comparados dos grupos de pacientes, un grupo que haya presentado el evento adverso de interés (“grupo caso”) y un grupo comparable (“grupo control”), en el cual se va a investigar la ocurrencia del mismo evento y qué factores pueden estar asociados a los eventos en los dos grupos, en general, con foco en el uso de una medicación sospechosa.

Utilizando el ejemplo mencionado arriba, podemos tomar un grupo de pacientes con ECV y un grupo control, e investigar los casos de ECV y el uso de



sibutramina en los dos grupos. En ese caso, por ejemplo, el uso de la llamada tabla “2 x 2” nos va a dar el “odds ratio” de acuerdo con la fórmula que figura más abajo, la proporción de eventos y “no eventos” en el grupo “caso” en relación a la proporción de eventos y “no eventos” en el grupo “control” (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Tabla “2 x 2” con número de casos de pacientes de una población considerando uso de sibutramina y eventos cardiovasculares.

Eventos cardiovasculares		
	Sí	No
Sí	a	b
No	c	d

*Uso de sibutramina*

$$\text{Odds ratio} = \frac{a/(a+c) / c/(a+c)}{b/(b+d) / d/(b+d)} = ad/bc$$

Un “odds ratio” más grande que 1,0 sugiere una asociación entre presentar el evento adverso (ECV) y el uso de la medicación (sibutramina). Y, como regla general, un “odds ratio” más grande que 2.0 señala una asociación fuerte. El “odds ratio” es único para un estudio determinado, no evaluando el riesgo en momentos distintos del tiempo, de acuerdo con la exposición.

Los estudios caso-control son especialmente utilizados para evaluación de eventos adversos raros, una vez que ya garantizan un grupo que tenga el evento adverso; y en la evaluación de eventos que tienen múltiples causas, las cuales pueden ser investigadas, a su vez, en los dos grupos. Pueden ser realizados de manera prospectiva o retrospectiva, siendo la última más común, y por eso tienen fuerte dependencia en la disponibilidad de datos en los registros de salud. En los países que tienen bancos de datos de salud electrónicos, los mismos son utilizados con frecuencia para ese tipo de estudio.

### ***Estudios ecológicos***

Los estudios ecológicos no utilizan datos de pacientes individuales, trabajan con datos agregados buscando tendencias o asociaciones. El motivo puede ser reglas de confidencialidad de los datos, o el costo de obtenerlos a nivel individualizado. Pueden, por ejemplo, revisar datos hospitalarios de la

red pública, en búsqueda de información sobre uso de anestésicos inhalatorios y casos de hipertermia maligna en cada uno, sin embargo, sin revisar los casos individualmente, a ver si hay alguna correlación de casos con el patrón de uso de los anestésicos inhalatorios.

### ***Estudios de cohorte***

En los estudios de cohorte ninguno de los sujetos ha presentado el evento a ser investigado en el inicio de los mismos. El grupo es entonces identificado en cuanto a la exposición, y seguido hasta que presente el evento de interés, lo que permite la identificación temporal de la exposición y su cuantificación. Un grupo de pacientes que pueda tener indicación de uso de antiinflamatorios no esteroideos (ANE) puede ser seguido teniendo a la hemorragia digestiva como evento de interés. El uso de la medicación (inicio, dosis y duración) y la ausencia de medicación pueden entonces ser evaluados en relación a la ocurrencia del evento. En el estudio cohorte lo que se obtiene es el “risk ratio” o “riesgo relativo” (RR), que es la tasa de riesgo de presentar el evento de interés de un grupo en relación a la tasa de presentar el evento en el otro. La comparación del riesgo de hemorragia digestiva en los que utilizaran y los que no utilizaran AINES (**Tabla 2**).

**Tabla 2:** Tabla “2 x 2” con número de casos de pacientes de una población considerando uso de antiinflamatorios no esteroideos y hemorragia digestiva.

		Hemorragia digestiva	
		Sí	No
Sí	a	b	
No	c	d	

*Uso de AINES*

Los riesgos en los grupos expuesto ( $Re$ ) y no expuesto ( $Ru$ ) son las incidencias acumuladas en cada uno de los respectivos grupos. La incidencia acumulada mide la proporción de la población en riesgo que presenta el evento de interés en un período definido de tiempo y, en general, es medida en un período anual. Con eso, mide el riesgo que tiene un individuo de presentar el evento de interés en un período de tiempo predefinido.

$$\text{Incidencia acumulada} = \frac{\text{nuevos casos del evento de interés en un período definido de tiempo}}{\text{número de personas bajo el riesgo de presentar el evento de interés en el mismo período}}$$

$$\text{RR} = \frac{R_e}{R_u} \quad \begin{array}{l} \text{(riesgo en el grupo expuesto)} \\ \text{(riesgo en el grupo no expuesto)} \end{array}$$

$$\text{RR} = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Un RR igual a 1,0 significa que el riesgo es igual en los dos grupos estudiados. Un RR < 1,0 significa que el riesgo es menor en el grupo expuesto, y un RR > 1,0 significa que el riesgo es más grande en el grupo expuesto, de acuerdo con el numeral. Un RR de 3,0 quiere decir que el riesgo en el grupo expuesto es 3 veces más grande que en el grupo no expuesto. El RR puede ser calculado en diferentes momentos del estudio, en períodos de exposición distinta.

El concepto del RR es más intuitivo y de más fácil comprensión, en general, que el del “odds ratio”. Los dos son medidas distintas y válidas del riesgo, no siendo posible decir que una es superior a la otra. Derivan de diseños de estudios diferentes y tienen significados y limitaciones distintos, de acuerdo con sus estudios.

Otros índices que pueden ser obtenidos son: la tasa de incidencia, la diferencia de tasas y la razón de tasas de incidencia.

La tasa de incidencia permite un cálculo con sujetos que ingresen y salgan del estudio en períodos distintos, una vez que va a medir utilizando persona-tiempo, una unidad que va considerar, por ejemplo, que una persona que permanezca un año en el estudio sea una persona-año, una persona que permanezca 6 meses va a ser 0,5 persona-año y una que permanezca 3 años, 3 persona-años, y así sucesivamente.

$$\text{Tasa de incidencia} = \frac{\text{nuevos casos del evento de interés en un período definido de tiempo}}{\text{total de persona-tiempo bajo el riesgo de presentar el evento de interés observado en el mismo período}}$$

Por ejemplo: En un estudio hipotético, al final del mismo, en el grupo expuesto con 10 sujetos se presentaron 2 eventos de interés, y tuvimos 4 personas que participaron por 6 meses, 3 que participaron por un año, 2 que participaron por 2 años y uno por 3 años. El total de persona-años en el período de 3 años de estudio fue:

$$\begin{array}{rcl}
 4 \text{ personas por } 6 \text{ meses} & = 4 \times 0,5 \text{ año} & = 2 \text{ persona-años} \\
 3 \text{ personas por } 1 \text{ año} & = 3 \times 1 \text{ año} & = 3 \text{ persona-años} \\
 2 \text{ personas por } 2 \text{ años} & = 2 \times 2 \text{ años} & = 4 \text{ persona-años} \\
 1 \text{ personas por } 3 \text{ años} & = 1 \times 3 \text{ años} & = 3 \text{ persona-años} \\
 \hline
 \text{Total:} & & 12 \text{ persona-años}
 \end{array}$$

$$\text{Tasa de incidencia en el grupo expuesto} = \frac{2}{12} = 0,1667 / \text{persona-años} = 16,7 / 100 \text{ persona-años}$$

Las medidas de incidencia acumulada pueden ser comparadas buscando el aumento o disminución de la tasa del evento, de acuerdo con su ocurrencia en los grupos expuestos y no expuestos. La diferencia de tasas es obtenida con la sustracción de las mismas, y evidenciar la diferencia entre ellas. La razón de tasas de incidencia (*incidencerate ratio* - IRR) es obtenida a través su división, y mostrar el aumento o disminución relativos del evento de interés de acuerdo con los grupos.

$$\text{Diferencia de tasas} = \text{Tasa de incidencia del grupo expuesto} - \text{Tasa de incidencia del grupo no expuesto}$$

$$\text{Razón de tasas de incidencia} = \frac{\text{Tasa de incidencia del grupo expuesto}}{\text{Tasa de incidencia del grupo no expuesto}}$$

Los estudios de cohorte también pueden ser realizados de manera prospectiva o retrospectiva, la última, muchas veces limitada por la calidad de la información disponible en registros médicos hospitalarios o en bancos de datos de salud. Pueden también ser cohortes abiertos o cerrados. Los abiertos incluyendo a sujetos expuestos en cuanto empiecen el uso de la medica-

ción, y a los no expuestos en un período predeterminado; en estos, se va a utilizar tasa de incidencia y persona-años. Un ejemplo son los estudios PEM “*Prescription Event Monitorinig*”, de Monitorización de Eventos de Prescripción, en los cuales los pacientes que reciben la prescripción de la medicación investigada son seguidos durante el uso de la misma en cuanto a los eventos adversos presentados, para que se pueda obtener información deseada de manera temprana y, eventualmente, descubrir nuevos eventos adversos para investigación posterior.

### ***Estudios caso-control anidados en una cohorte***

Los estudios caso-control anidados en una cohorte son estudios caso-control conducidos en una cohorte. Una vez establecida la cohorte, se va a tomar casos y controles de la misma, lo que hace que el estudio se vuelva más intenso que un estudio caso-control común, una vez que garantiza que todos los casos sean incidentes, siendo la población original del corte libre del evento de interés por definición. El resultado es una población de estudio en la cual la contribución del grupo control en términos de persona-tiempo es prácticamente la misma del grupo caso, lo que permite realizar estudios con menos sujetos.

### ***Estudios transversales***

De acuerdo con su nombre, los estudios transversales evalúan a una población en un punto específico de tiempo, transversalmente al mismo, y no longitudinalmente. Son como una foto, que no nos cuenta que pasó a través del tiempo. Eso nos regalan los estudios de cohorte, que utilizando la misma analogía podrían ser vistos como película, y permiten evaluar la temporalidad de los hechos. Estudios transversales también son basados en poblaciones, como los de cohorte, pero toman la misma, o una muestra, y van en búsqueda de los eventos de interés y las exposiciones.

Generan básicamente datos de prevalencia, y pueden ser descriptivos o analíticos. Los descriptivos van a calcular solamente la prevalencia del evento de interés en la población estudiada. Los analíticos intentan comparar la prevalencia en la población expuesta y en la no expuesta; son los que sirven mejor a la farmacovigilancia. Vamos a tomar una población de 500 sujetos y con diseño transversal de estudio evaluar nuevamente uso de antiinflamatorios no esteroideos y hemorragia digestiva.

Hemorragia digestiva		
	Sí	No
Sí	a (25)	b (100)
No	c (25)	d (350)

Uso de AINES

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{número total casos del evento de interés}}{\text{Población total estudiada}} = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

$$\text{Prevalencia} = \frac{50}{500} = 0,1 = 10\%$$

Es fácil percibir que la prevalencia sola no nos ha brindado información útil para la farmacovigilancia. La comparación de la prevalencia en el grupo expuesto y en el no expuesto ya nos brinda más información.

$$\text{Prevalencia en el grupo expuesto} = a/(a+b) = 0,2 = 20\%$$

$$\text{Prevalencia en el grupo no expuesto} = c/(c+d) = 0,0667 = 6,7\%$$

El “odds ratio” de la prevalencia es calculado de la misma forma que el “odds ratio” y estima la razón de tasas de incidencia de los estudios de cohorte.

$$\text{Odds ratio de la prevalencia} = \frac{ad}{bc} = 3,5$$

Una de las limitaciones de los estudios transversales es el sesgo de antecedente-consecuencia. No es posible garantizar que la exposición haya ocurrido antes del evento de interés. Todo va a aparecer junto en la “foto”. No hay un seguimiento desde una situación libre del evento hasta que el mismo ocurra, como en la “película” de los estudios de cohorte. Otro factor que limita estos estudios es el hecho de que no solamente la incidencia, pero también la duración del evento de interés tienen influencia en su prevalencia. Si tiene

corta duración su ocurrencia no va a ser detectada de la misma forma que un evento de larga duración cuando le sacan la “foto”. Los de larga duración tienen más probabilidad de que sean identificados.

### ***Estudios de casos cruzados***

Son estudios en los cuales cada sujeto participa del grupo expuesto y del grupo no expuesto, durante los cuales los eventos de interés son evaluados. Cada sujeto sirve como su propio control, lo que elimina las diferencias naturalmente presentes entre los sujetos en cada grupo en otros diseños de estudios, reduciendo el sesgo de confusión. Por tal hecho, algunos sugieren que son los estudios observacionales más cercanos de los estudios clínicos randomizados. La secuencia de participación es determinada por el sujeto, y lo que se va a buscar es la exposición en un período inmediatamente antes del evento de interés, y la exposición en un período que no anteceda el evento de interés. Un buen resumen de lo que nos brindan los estudios de casos cruzados fue sugerido por Malcom Maclure. Él sugiere que los estudios de cohorte sirven para contestar a la pregunta “¿Por qué yo?”, y los estudios de casos cruzados a la pregunta “¿Por qué ahora?”, una vez que el momento en el cual ocurre el evento de interés es bien claro en un mismo sujeto, el cual actúa como caso y su propio control.

### **El futuro de la farmacoepidemiología en la farmacovigilancia**

Sin duda, la farmacoepidemiología va a seguir desarrollándose y haciéndose más reconocida y presente. La confirmación de su capacidad de aclarar cuestiones de seguridad de los medicamentos ya está establecida en los países desarrollados, en los cuales una gran cantidad de nuevos medicamentos es aprobada con la condición de que estudios de seguridad posaprobación sean conducidos; tendencia que ya empieza a ser observada también en países en desarrollo. Las señales de seguridad, identificadas cada vez con más frecuencia, sea por la industria farmacéutica o por las autoridades de salud, generan hipótesis que tienen en la farmacoepidemiología la herramienta para su aclaración. Nuevas fuentes de datos, así como las digitales, van a traer desafíos y posiblemente nuevas metodologías a esta disciplina.

## Bibliografía

- . <https://www.pharmacoepi.org/about-ispe/overview/>
- . Brian L. Strom. *Pharmacoepidemiology*, 5th Edition, London, Jon Wiley & Sons, Ltd, 2012.
- . Barton Cobert. *Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance*. 2nd Edition, Sudbury, Jones and Bartlett Publishers, Inc. 2012.
- . Yi Yang, Donna West-Strum. *Understanding Pharmacoepidemiology*. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2011.
- . <http://www.encepp.eu/structure/index.shtml>
- . Malcom Maclure. "Why me?" versus "why now?"- differences between operational hypotheses in case-control versus case-crossover studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, Aug;16(8):850-3, 2007.





## 28 / APLICACIONES DE LA FARMACOGENÓMICA EN FARMACOVIGILANCIA

LUCILA ISABEL CASTRO PASTRANA

### Introducción

Desde hace mucho tiempo se ha sabido que los genes asociados con la farmacodinamia y la farmacocinética pueden emplearse para predecir los resultados de un paciente bajo tratamiento farmacológico y para prevenir la aparición de reacciones adversas de los medicamentos (RAM). Junto con otros factores de riesgo para la aparición de RAM como las interacciones farmacológicas producto de la polifarmacia, la edad y la condición clínica del paciente, el factor genético juega un papel importante aunque no contundente, dada la complejidad de la combinación de variables implicadas en la farmacoterapia de un paciente. Al igual que el fenotipo del color de nuestros ojos depende de nuestra información genética o genotipo, también nuestra variabilidad en la respuesta a los medicamentos tiene, en parte, un componente genético. ¿Por qué en parte? Pues porque las variaciones genéticas no explican en muchos casos más de la mitad de las variaciones en la respuesta, de modo que la implicación de muchos otros factores aún queda por ser descubierta y comprobada.

Un ejemplo de ello lo representa la warfarina, un fármaco ampliamente estudiado por su margen terapéutico estrecho y su gran variabilidad interindividual en la dosis requerida para lograr seguridad y eficacia. Los primeros algoritmos de dosificación de warfarina identificaron que además de las variables edad, peso, estatura, raza, indicación y farmacoterapia concomitante con amiodarona o con fármacos inductores enzimáticos específicos, las variantes alélicas de los genes VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 y GGCX eran las principalmente asociadas con la dosis requerida por un paciente. Posteriormente los genes CYP2C18, EPHX1, CALU, PROC, PROS1, APOE, POR, F2, A2M y muchos otros se añadieron a la lista de variables genéticas involucradas.<sup>1</sup> Recientemente, un estudio en el grupo étnico Han de China encontró para esta población nuevas variantes en los genes SLC15A2 y SLC01B3 para ser consideradas como biomarcadores de ajuste de dosis de warfarina.<sup>2</sup> Por su parte, un estudio con pacientes brasileños encontró correlaciones adicionales entre

variantes de los genes MDR1 y UGT1A1 con el requerimiento de dosis más altas de warfarina.<sup>3</sup> Lo anterior resalta, por una parte, el papel vital de la ancestría al determinar qué biomarcadores genéticos son los de mayor relevancia para optimizar la terapia con este fármaco. Y por otra parte, enfatiza el hecho de que aun con toda la información generada hasta el momento en todo el mundo (casi 500 publicaciones científicas sobre la farmacogenética de warfarina), los genes y sus polimorfismos evaluados hasta el momento pueden explicar tan sólo entre el 50-60% de la variación en una dosis de mantenimiento con warfarina, lo que sugiere que pueden existir factores genéticos adicionales que deben ser identificados, por ejemplo, a través de estudios farmacogenómicos de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés).

Además, aunque nuestra carga genética no cambia desde que nacemos hasta que morimos, sí puede expresarse (fenotipo) de manera diferente a lo largo de la vida, sin que se altere la secuencia del ADN (genotipo), dependiendo del ambiente en el que nos encontramos y de nuestro estilo de vida; esto es lo que se conoce como epigenética. Incluso, recientemente, se reportó que el 80% de los genes que codifican para proteínas involucradas en la farmacodinamia y farmacocinética muestran cambios cíclicos en su expresión en los diferentes tejidos a lo largo del día, pudiendo esto contribuir a la variabilidad en la respuesta a fármacos en cada paciente dependiendo de la hora en la que se administra su tratamiento.<sup>4</sup> De ahí que, los avances tanto en la investigación genómica como en la epigenética serán los que realmente nos conduzcan a la medicina personalizada o a la medicina de precisión, como actualmente se la denomina.

Por lo tanto la farmacogenómica, definida como el estudio de la relación entre las variaciones genéticas y cómo nuestro cuerpo responde a los medicamentos,<sup>5</sup> es preponderante vincularla con la farmacovigilancia, ya que se ocupa de un significativo conjunto de factores contribuyentes y con valioso poder predictivo, y por lo tanto preventivo, de las RAM.

La tecnología asociada a la aplicación de la farmacogenómica en la práctica clínica ha avanzado considerablemente desde la secuenciación del genoma humano completo en el año 2003 y ya se encuentra ampliamente disponible en todo el mundo. Sin embargo, de manera más pausada se han ido incorporando la conducción de investigación farmacogenómica en poblaciones diversas, la validación de marcadores genéticos descubiertos en diferentes

tipos de pacientes y contextos farmacoterapéuticos, y el uso de herramientas farmacogenéticas para apoyar las decisiones clínicas. En particular en Latinoamérica, estos tres escenarios deben explorarse con racionalidad y eficiencia para optimizar las farmacoterapias en términos de eficacia y seguridad, así como el uso de los -siempre limitados- recursos disponibles.

El objetivo de este capítulo es presentar de manera general al lector, los avances actuales más importantes en materia de marcadores genéticos asociados a las RAM y, desde el enfoque de Latinoamérica, presentar propuestas para promover la investigación farmacogenómica y su aplicación en la práctica clínica y en las actividades de farmacovigilancia.

### **Farmacogenómica y seguridad de los medicamentos**

Las interacciones farmacológicas son objeto de estudio de la farmacovigilancia y dentro de éstas se encuentran las interacciones fármaco-gen. Este tipo de interacciones no comprende los efectos de un principio activo sobre un gen, sino la manera en cómo la secuencia genética que codifica para una determinada proteína puede contener variaciones que resultan en una proteína modificada y por lo tanto, en una interacción modificada entre el fármaco y dicha proteína. Dicha proteína puede tratarse de la macromolécula blanco (receptor) del fármaco, de algún transportador o enzima involucrada en su farmacocinética, o bien, de proteínas implicadas en interacciones de menor especificidad con el fármaco pero potencialmente relevantes por causar efectos secundarios.

Afortunadamente para la mayoría de los pacientes, un tratamiento farmacológico transcurre sin mayor problema. Sin embargo para algunos, aun cuando la farmacoterapia pueda ser corta o hasta de una dosis única, los riesgos llegan a sobrepasar los beneficios y en ocasiones las reacciones adversas pueden incluso comprometer la vida del paciente.

Por ejemplo, el ibuprofeno, uno de los fármacos más vendidos en todo el mundo, con consumos que sobrepasan los dos mil kilogramos por año en algunos países de Latinoamérica,<sup>6</sup> se encuentra listado dentro de los más de 200 fármacos que han sido asociados al desarrollo del Síndrome de Stevens Johnson (SJS), tanto en niños como en adultos. El SJS es una reacción dermatológica muy severa que pone en riesgo la vida. Los pacientes tienen que ser atendidos de preferencia en unidades de quemados, tardan mucho tiempo en recuperarse y si llegan a sobrevivir, normalmente quedan con se-

cuelas para toda la vida. Esta reacción adversa es multifactorial pues además de los fármacos que se han asociado con su aparición, también se han identificado otros factores de riesgo para su desarrollo como la historia familiar de alergias o asma, la existencia de enfermedades como el lupus eritematoso sistémico o la presencia de agentes infecciosos como *Mycoplasma pneumoniae* y el virus del herpes simple.<sup>7</sup>

La ancestría del paciente y, desde luego, la posible presencia de polimorfismos genéticos involucrados han motivado la realización de estudios de asociación genética donde han resaltado variantes del antígeno leucocitario humano (HLA) como responsables tanto de la aparición de SJS como de otras reacciones de hipersensibilidad.

Estos estudios se han realizado en pacientes que han desarrollado el SJS a causa de otro fármaco, el antiepiléptico carbamazepina. Hoy día los marcadores genéticos HLA-A y HLA-B permiten predecir el riesgo a desarrollar esta severa reacción y se recomienda ampliamente su identificación previa al inicio de la terapia con carbamazepina.<sup>8</sup> Más aún, estos marcadores genéticos han demostrado conservarse entre pacientes de distintas razas o etnicidad, lo que les confiere un valor clínico todavía más alto.

Una reacción adversa severa como el SJS requiere de un diagnóstico certero que debe corroborarse por un especialista dermatólogo y por una prueba de granulinsina sérica; esto es crucial para encontrar marcadores verdaderamente predictivos a partir de un estudio de genotipificación, y desde luego, para contar con registros de farmacovigilancia precisos y altamente informativos.

Asimismo, es importante caracterizar, documentar y evaluar esta reacción adversa conforme a la presencia de ciertas características confirmatorias. La Red Canadiense de Farmacogenómica para la Seguridad de los Medicamentos (CPNDS, por sus siglas en inglés) propone un algoritmo para este fin que considera, entre otros, los siguientes elementos a valorar: el porcentaje de superficie corporal afectado, las lesiones en forma de tiro al blanco, la distribución de las lesiones cutáneas, el número y tipo de mucosas afectadas, la fiebre, los factores etiológicos diferentes al fármaco sospechoso, si el fármaco sospechoso se reporta en la bibliografía como asociado a la reacción, el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco sospechoso y el inicio de los síntomas de la reacción adversa y, finalmente, la puntuación de causalidad obtenida después de haber aplicado el algoritmo de Naranjo.<sup>7</sup> La propuesta se fundamenta en el hecho de que

sólo caracterizando apropiadamente el fenotipo de una sospecha de SJS, podremos hacer entonces estudios inequívocos de los genotipos relacionados y poder predecir en el futuro la ocurrencia de la reacción adversa antes de que dañe a un paciente.

Sin embargo, para poder vincular eficientemente a la farmacogenética con la farmacovigilancia, es necesario optimizar esta última en muchos aspectos. Por ejemplo, la calidad de la información recolectada y la correcta clasificación de una reacción adversa son aspectos indispensables para poder contar con un fenotipo bien identificado que se pueda correlacionar de manera precisa con un determinado genotipo. Más aún, es necesario velar por la traslación y difusión del conocimiento para de este modo mejorar el acceso a los descubrimientos en farmacogenómica y que la población sea beneficiada en tiempo y forma.

Un caso de éxito en este sentido ocurrió en Singapur. De los más de 150 países miembros del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos de la Organización Mundial de Salud (OMS) (datos a Febrero, 2018)<sup>9</sup> Singapur se destacó en el período de 2012 a 2017 por sus altas tasas de reportes por millón de habitantes en la base de datos global de la OMS (VigiBase) de casos individuales de notificaciones de seguridad (ICSR, por sus siglas en inglés).<sup>10</sup> Lo anterior obedeció a que las autoridades sanitarias de este país han implementado en los últimos años estrategias efectivas y programas especiales de prevención de RAM que han reforzado significativamente las actividades de farmacovigilancia y donde además han apostado a la incorporación de la farmacogenómica como herramienta de minimización de riesgos. Todo comenzó cuando en diciembre de 2007 la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de Norteamérica alertó a grupos asiáticos sobre el descubrimiento de una correlación de mayor riesgo entre ser un paciente positivo al genotipo HLA-B\*1502 y el consumo de carbamazepina para desarrollar reacciones adversas dermatológicas severas, en particular SJS. En Singapur se tenía registrada una incidencia de SJS causado por el fármaco carbamazepina de 15 casos por año entre 2003 y 2012. Por lo anterior y a raíz de los estudios que han encontrado marcadores genéticos asociados a estas reacciones adversas especialmente en pacientes asiáticos, el gobierno implementó en 2013 la genotipificación de todos los pacientes antes de iniciar terapia con carbamazepina. Se encontró una incidencia del 11% del alelo de riesgo en la población de este país por lo que la estrategia se valoró

determinando que era costo-efectiva y se instauró a nivel nacional como “estándar de atención médica”. Esto ha permitido una mitigación importante de este riesgo registrándose tan sólo 3 casos de SJS por carbamazepina reportados entre 2013 y 2016.<sup>11</sup> Lo anterior nos presenta un ejemplo alentador para que otros países procuren incorporar aquellos hallazgos farmacogenómicos previamente validados a sus políticas de salud pública en materia de gestión de riesgos de los medicamentos.

Lo cierto es que la primera aplicación práctica de la farmacogenómica debe ser la seguridad de los medicamentos. En general, para embarcarse en la búsqueda de marcadores genéticos asociados a RAM es necesario evaluar algunos criterios para determinar si el factor genético puede o no ser un condicionante importante para la reacción. Hoy día existen algoritmos de decisión como el de Shaw K y colaboradores (2013),<sup>12</sup> que permiten priorizar asociaciones fármaco-reacción adversa para valorar la factibilidad, rentabilidad e impacto de un estudio farmacogenético que las investigue. Por ejemplo, las RAM que dependen de la dosis se relacionan con mayor probabilidad con variaciones genéticas en los procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, por lo que su investigación será más sencilla que para aquellas RAM idiosincrásicas, como el SJS, que además requerirán de una muestra más grande de pacientes debido a su baja incidencia.

En términos generales, cuando los factores clínicos por sí solos (como por ejemplo, la dosis, la edad del paciente o el uso concomitante con otros medicamentos) resultan insuficientes como predictores de la seguridad ante la exposición a un medicamento y se observa una variabilidad interindividual considerable en los efectos adversos inducidos por éste, se puede sospechar de un factor genético involucrado. Tal es el caso de la ototoxicidad inducida por cisplatino. Los pacientes que reciben este fármaco pueden presentar un espectro de toxicidad que va desde no desarrollar ninguna pérdida de la audición hasta sufrir una pérdida progresiva de la audición a altas frecuencias que conduce a una discapacidad auditiva severa en las frecuencias del habla. Esta variabilidad en la respuesta ototóxica a cisplatino no ha podido explicarse ni predecirse en su totalidad tomando en cuenta únicamente factores clínicos como la edad temprana de los pacientes, las altas dosis acumulativas de cisplatino, el uso concomitante de otros fármacos ototóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos y vincristina) ni por haber recibido irradiación craneal. Debido a lo anterior, esta reacción adversa es una excelente candidata para

un estudio farmacogenómico dadas las implicaciones clínicas, socioeconómicas y psicológicas tan graves que tiene para los pacientes que la experimentan. Aún más porque el cisplatino es un fármaco ampliamente usado tanto en pacientes pediátricos como adultos y la ototoxicidad que causa tiene una prevalencia hasta del 60% de los pacientes tratados. En México por ejemplo, se ha encontrado una incidencia del 56% en el desarrollo de ototoxicidad por cisplatino en niños, donde un diagnóstico de osteosarcoma y una dosis acumulada de cisplatino superior a 400 mg/m<sup>2</sup> confieren un mayor riesgo de pérdida auditiva en comparación con otras dosis y tipos de tumores. Sin embargo, falta encontrar o validar de estudios previos de otros países, los marcadores genéticos que contribuyen también a la variabilidad en la respuesta tóxica a este fármaco.<sup>13</sup>

En general, con esta metodología de trabajo ha sido posible encontrar marcadores genéticos que confieren riesgo a los pacientes de desarrollar ototoxicidad causada por cisplatino como la enzima tiopurina metiltransferasa TPMT,<sup>14</sup> el transportador de membrana SLC16A5,<sup>15</sup> la acilfosfatasa 2 ACYP2 y la glicoproteína wolframina WFS1<sup>16</sup> y, que por lo tanto, pueden guiar el desarrollo de estrategias de protección de los pacientes ante el posible desarrollo de esta RAM así como de guías de práctica clínica para apoyar a los profesionales de la salud en proporcionar una atención clínica óptima para los pacientes que reciben cisplatino.<sup>17</sup>

### **Evolución, marco conceptual y aplicaciones de la farmacogenómica**

Hay muchos hitos históricos interesantes en la farmacogenómica. Nos podemos remontar desde Pitágoras y su descubrimiento indirecto de los efectos de la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, y ya en la era moderna, los trabajos de Mendel sobre las leyes de la herencia, las investigaciones de Garrod sobre los errores innatos del metabolismo, y la caracterización de la deficiencia de la colinesterasa sérica por Kalow y Genest que llevaron a que en 1957 Vogel acuñara el término de farmacogenética, y a que 3 años más tarde en 1960, Price Evans definiera el estatus de “acetilador” con base en los polimorfismos genéticos.<sup>18</sup>

Desde entonces a la fecha, más de 200 fármacos ya cuentan con al menos una asociación farmacogenómica estudiada y descrita en su información para prescribir. Se recomienda ampliamente al lector visitar la página de la FDA en la sección de Medicamentos donde se encuentra una tabla titulada “Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling” con todos los



principios activos ya comercializados que a la fecha cuentan con recomendaciones sobre biomarcadores farmacogenómicos a considerar; al sitio web se accede directamente desde:

<https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>

Cabe señalar que no todos los fármacos y sus marcadores genéticos de la lista de la FDA se han validado en diferentes contextos clínicos y grupos de pacientes, ni tampoco todos cuentan a la fecha con guías específicas donde se hagan recomendaciones de selección del medicamento y dosis con base en el genotipo del paciente. Asimismo y como nos podemos imaginar, esta información aún no es suficiente dada la gran cantidad de medicamentos que se comercializan y usan hoy día en todo el mundo.

En términos de definiciones conceptuales, un estudio farmacogenético estudia variaciones interindividuales en la secuencia de genes específicos relacionados con la respuesta farmacológica, mientras que un estudio farmacogenómico busca en todo el genoma de un individuo aquellas variantes genéticas que puedan estar involucradas en su respuesta a fármacos. Históricamente se comenzó con estudios farmacogenéticos por las limitantes tecnológicas y cuando se logró secuenciar el genoma completo, fueron posibles los estudios farmacogenómicos. Desde la perspectiva de la farmacogenética, el estudio de un único gen o de un grupo reducido de genes permite encontrar un polimorfismo único que por lo tanto tiene un efecto más fuerte; por su parte en farmacogenómica se evalúan genes pertenecientes a vías metabólicas o cascadas de señalización completas o bien el genoma completo, detectándose múltiples variantes pero con un efecto más débil.<sup>19</sup>

Los conceptos básicos de la biología molecular y la genética relacionados con los fundamentos de la farmacogenética/farmacogenómica están desafortunadamente fuera del alcance de este capítulo. No obstante, es importante resaltar que las variantes genéticas de, por ejemplo, los receptores, transportadores de flujo o eflujo, y de las enzimas del metabolismo de fármacos, suelen reportarse como haplotipos, es decir, como una combinación específica de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) y/o de otros tipos de variaciones, como las inserciones y las deleciones. La forma más común de polimorfismo genético son los SNPs (aparecen en promedio cada 300 bases a lo largo del genoma humano) y con menor frecuencia ocurren las variaciones en el número de copias, es decir, las deleciones o las multiplicaciones de secuencias de ADN que pueden implicar desde millares hasta millones de bases.

Los haplotipos se indican usando una nomenclatura con un asterisco para facilitar la estandarización de la anotación de los polimorfismos genéticos y catalogar de manera efectiva la variabilidad en el genoma humano. El alelo normal o silvestre, es decir, el alelo más frecuente en la población, se designa como \*1. Este sistema ha resultado útil para comunicar efectivamente el genotipo de un paciente y poder predecir su fenotipo clínico.

Otra forma de denominar a las variantes alélicas es indicando la posición del correspondiente gen en donde se encontró un cambio de bases. Por ejemplo, TPMT\*2 se puede expresar también como TPMT (G238C; Ala-80Pro), lo cual indica que en la posición 238 del gen hay una citosina donde debiera haber una guanina y, esto ocasiona que la enzima TPMT tenga un aminoácido prolina en la posición 80 en vez de una alanina. Dado que estos cambios se traducirán en una funcionalidad modificada de la proteína, precisamente el fenotipo general (por ej. actividad enzimática intermedia o reducida) puede derivar de una combinación de variantes o haplotipos en ambos alelos como en el caso de la variante no-funcional TPMT\*3A que deriva de G460A y A719G y que por lo tanto se traduce en los cambios de aminoácidos Ala154Thr y Tyr240Cys. Adicionalmente puede haber individuos homocigotos o heterocigotos para los alelos de funcionalidad diferente a la silvestre y esto impactar significativamente el fenotipo expresado.

Para fines prácticos, un alelo se puede definir como una de las dos variantes en las que puede presentarse un gen o un polimorfismo, en una posición específica del genoma.<sup>20</sup> Los laboratorios usualmente reportan los resultados de la genotipificación como diplotipos: TPMT\*2/\*3A, lo que significa que el paciente heredó un alelo \*2 y un alelo \*3A producto de la herencia de los alelos de sus respectivos padres. Los alelos pueden clasificarse de acuerdo con su funcionalidad en funcionales, con función reducida o no-funcionales, esto con base en la actividad de la macromolécula para la cual codifican ya que no todas llevan a cabo reacciones enzimáticas (algunas son receptores, otras transportadores). A partir de la actividad resultante, es que se define el fenotipo. De hecho, es precisamente con base en la funcionalidad de aquellas macromoléculas que son enzimas del metabolismo de fármacos, que también se llega a clasificar a los pacientes como “metabolizadores rápidos” o “metabolizadores pobres”. Esta terminología no debe de generalizarse ya que algunas de estas enzimas cuentan hasta con 4 fenotipos, denominándose al paciente metabolizador ultrarrápido, extensivo, intermedio o pobre, como

es el caso de la enzima CYP2D6. Por ejemplo, en el caso del fármaco antituberculoso isoniazida, es bien conocido que su metabolismo y por lo tanto su aclaramiento están condicionados al nivel de actividad de la enzima N-acetil transferasa NAT2, y por lo tanto su eficacia o su toxicidad dependen del fenotipo acetilador de los pacientes. Específicamente, los pacientes acetiladores rápidos no se benefician de las dosis estándar de 300 mg al día pues las concentraciones plasmáticas que se alcanzan resultan subóptimas, sobre todo si son pacientes de regiones geográficas con altas concentraciones inhibitorias mínimas. En cambio, los acetiladores lentos se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar toxicidad por isoniazida, por ejemplo toxicidad hepática. Con base en esto, varios estudios ya han comprobado que la previa genotipificación de los pacientes para establecer su nivel acetilador permite terapias con isoniazida más seguras y más efectivas.<sup>21</sup> Desde luego, estos hallazgos tienen que escalar a nivel de los tomadores de decisiones de modo que todos los pacientes independientemente de su condición socioeconómica y de su residencia geográfica reciban el beneficio de los estudios farmacogenómicos.

Lo anterior va de la mano con la reflexión de que la farmacogenómica ya no debe ser considerada una ciencia del futuro, ni mucho menos una ciencia aplicable sólo en países desarrollados. Aunque si bien es cierto, son necesarios aún muchos esfuerzos para comprobar que la genotipificación de los pacientes es costo-efectiva en determinados casos, la evidencia científica sigue creciendo y los principios éticos y morales básicos de la atención sanitaria no deberían verse sacrificados sobre todo cuando ya se cuenta con suficiente información sobre la relación entre la genética y la respuesta a ciertos medicamentos.

Precisamente la base de datos de libre acceso PharmGKB es al día de hoy, una de las herramientas más valiosas para el profesional de la salud que desea informarse sobre farmacogenómica dado que actualiza continuamente la información de todas las asociaciones conocidas al momento entre fármacos y genes y concentra las publicaciones más relevantes de estudios farmacogenómicos así como de estudios clínicos que se encuentran en proceso y que investigan algún componente genético.

Actualmente este sitio tiene publicadas a través del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC, por sus siglas en inglés) guías clínicas de dosificación basadas en el genotipo para 72 diferentes fár-

macos (información al mes de marzo de 2018). Sin duda, ninguna plataforma electrónica de información de medicamentos disponible en el mercado hoy día, ofrece información tan completa de datos farmacogenómicos para los diferentes principios activos como PharmGKB. La base de datos está disponible en: <https://www.pharmgkb.org/>.

Ante este escenario se hace evidente la necesidad de evaluar en la práctica clínica, aquellas situaciones que permitan introducir un test farmacogenómico que cumpla con ciertos parámetros de costo-beneficio. Algunas de estas situaciones son por ejemplo las enfermedades crónicas que requieren de una terapia larga y que preferentemente habrá de procurarse que sea efectiva y segura. Asimismo las terapias que requieren de períodos largos antes de poder evaluar la eficacia del tratamiento, como por ejemplo los tratamientos antidepressivos o antiepilépticos. También las situaciones en las que terapias inapropiadas puedan causar daños irreversibles en los pacientes, los tratamientos asociados a eventos adversos y como consecuencia a una alta morbilidad potencial, y aquellos tratamientos de costo elevado cuya eficacia pueda predecirse mediante un test farmacogenético. De este modo, las innovaciones tecnológicas podrán ser aprovechadas al máximo y podrán contribuir verdaderamente a la sostenibilidad del sistema de salud.

Otro reto de los sistemas sanitarios en todo el mundo consiste en que a raíz de la globalización y la apertura de los mercados, muchos países se han convertido en destinos importantes para el turismo médico. En el día a día de la práctica clínica, los profesionales de la salud en estos países han empezado a detectar variaciones en la respuesta de los pacientes extranjeros a las dosis usuales de los medicamentos o a los esquemas farmacoterapéuticos que usualmente emplean para la población local. Esto sin duda abrirá las puertas a la farmacogenómica aunque implicará también la necesidad de capacitación de los profesionales para que puedan aplicar adecuadamente el conocimiento cuidando los aspectos éticos, legales y socioeconómicos que pudieran surgir sobre la marcha.

En el mediano plazo, los hallazgos en farmacogenómica guiarán la toma de decisiones clínicas, la selección de medicamentos, el uso racional de los mismos y las actividades de farmacovigilancia.

En este punto quisiera mencionar brevemente algunos ejemplos de las asociaciones ya validadas entre un determinado medicamento y una de sus reacciones adversas, a manera de resaltar la importancia de la farmacogenómica para la farmacovigilancia y viceversa.

En el tratamiento para la hepatitis C, la ribavirina es un medicamento muy importante, sin embargo, una de sus reacciones adversas más peligrosas es el desarrollo de anemia hemolítica en los pacientes, sobre todo en las primeras semanas del tratamiento. Afortunadamente, se han identificado variantes genéticas del gen que codifica para el receptor de la vitamina D (VDR) que pueden predecir este riesgo.<sup>22</sup> Este hallazgo se hace aún más significativo dado que en la hepatitis C, la ribavirina se usa en combinación con otros fármacos muy costosos como el interferón alfa 2a y el interferón pegilado. Si el paciente desarrolla anemia hemolítica al inicio del tratamiento esto implica un deterioro aún mayor de su condición clínica y un gasto económico importante que no redituó en beneficios clínicos.

Para la terapia del VIH SIDA también se cuenta ya con evidencia farmacogenómica que permite evitar reacciones de hipersensibilidad graves causadas por fármacos como el abacavir. Los marcadores genéticos encontrados tienen la ventaja de ser aplicables a todos los grupos raciales y gracias a las pruebas de genotipificación disponibles en el mercado, es posible identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar la reacción adversa de hipersensibilidad antes de que se les administre por primera vez el abacavir.<sup>23, 24</sup>

En enfermedades crónicas no transmisibles como la hipercolesterolemia, el uso de estatinas conlleva varios riesgos entre ellos el desarrollo de miopatía que puede terminar en rhabdomiólisis. Para esta asociación farmacoreacción adversa, y en particular para la simvastatina, ya se cuenta con un marcador genético correspondiente a un transportador de membrana denominado SLCO1B1, cuyos polimorfismos permiten predecir una posible respuesta tóxica a la simvastatina.<sup>25</sup>

En el cáncer de mama, los polimorfismos en la enzima del metabolismo de fármacos citocromo 2D6 (CYP2D6) podrían ocasionar una falta de eficacia en el tratamiento con tamoxifeno. El tamoxifeno es un profármaco que requiere convertirse a su metabolito endoxifeno para ejercer su acción antiestrogénica. Debido a esto, las variantes de la CYP2D6 que tengan una actividad deficiente, causarán menores niveles plasmáticos de endoxifeno y por lo tanto un riesgo de ineficacia terapéutica y la posible progresión o resurgimiento del proceso canceroso. Esta asociación entre los polimorfismos de la CYP2D6 y la eficacia del tamoxifeno ya se encuentra validada y es muy notoria su utilidad clínica sobre todo porque el cáncer de mama se ha convertido en un problema de salud pública global. Recientemente en enero

de 2018 se publicó la guía clínica con recomendaciones terapéuticas para tamoxifeno con base en el genotipo del paciente.<sup>26</sup>

También en la terapia del cáncer de mama existen otros riesgos muy graves para los cuales es imperante descubrir los posibles marcadores genéticos asociados. Específicamente para reducir el riesgo de metástasis y mejorar la supervivencia de las pacientes que están en terapia con tamoxifeno o anastrozol, se emplean los bifosfonatos como el ácido zoledrónico.<sup>27, 28</sup> Desafortunadamente los bifosfonatos tienen el potencial de causar osteonecrosis de mandíbula principalmente en las pacientes oncológicas que son sometidas a procedimientos dentales durante este tratamiento farmacológico. Como podemos imaginar, la condición de la paciente se deteriora aún más y puede incluso tener un desenlace fatal. En este sentido también, hay ya algunos genes que están siendo investigados de modo que en el mediano plazo puedan minimizarse los riesgos y potenciarse los beneficios de la terapia contra el cáncer de mama.<sup>29</sup>

Como se ha visto, el impacto de los polimorfismos genéticos como factores de riesgo para el desarrollo de RAM se ha venido estudiando y reconociendo más, en aras de optimizar las farmacoterapias y la seguridad del paciente. Los factores genéticos son responsables de una variabilidad significativa en la respuesta a fármacos y se estima que contribuyen al desarrollo de la mitad de todas las reacciones adversas que ocurren día a día. Reacciones adversas que se han presentado en pacientes como consecuencia de sus características genéticas han conducido al retiro del mercado de dichos medicamentos, sin embargo, esta estrategia está muy lejos de ser la solución y por el contrario puede dejar desprotegidos y sin opciones terapéuticas efectivas a muchos otros pacientes para los cuales el medicamento en cuestión no representa un riesgo dada su composición genética.

Una mejor caracterización y gestión del riesgo de los medicamentos es posible sólo a través del estudio mecanístico de las reacciones adversas y de la investigación de aquellos biomarcadores genéticos responsables de su ocurrencia.

La farmacovigilancia predictiva será posible en gran medida gracias a los estudios de la farmacogenómica y a la traslación de los mismos a estrategias diagnósticas costo-efectivas que permitan identificar a los pacientes en riesgo y optimizar la toma de decisiones clínicas. A largo plazo, la identificación, el desarrollo, el uso y la disponibilidad de biomarcadores clínicos para la seguridad de los medicamentos tendrán un gran impacto en los costos de

atención sanitaria y en la calidad de vida de los pacientes en todo el mundo.

El equipo de salud, jugará un papel preponderante en la investigación y aplicación clínica de la farmacogenómica.

### **Farmacogenómica en Latinoamérica: estado del arte y recomendaciones**

Latinoamérica (LATAM) tiene un avance importante en el tema de la farmacogenómica lo cual es trascendental debido a que la región se caracteriza por la multietnicidad, una gran variabilidad genética y geográfica y por la usual importación de posologías y protocolos de tratamiento de otras partes del mundo. Algunos países han apostado a la creación de organismos gubernamentales y/o institutos de investigación de alcance nacional para abordar la diversidad genética de su población como factor de riesgo de enfermedades y de respuestas diferenciadas a medicamentos. Tal es el caso de Brasil con su Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN) fundada en 2003, y de México, con su Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) creado en 2004. En 2006 desde España surgió la iniciativa de crear la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica (RIBEF) para promover la investigación, la educación y la generación de Guías Clínicas basadas en la evidencia en países de habla española y portuguesa. Esta red es muy activa organizando seminarios, congresos y publicaciones y, además de España y Portugal, pertenecen 15 países latinoamericanos representados principalmente a través de universidades y grupos de investigación específicos. También existe la Sociedad Latinoamericana de Farmacogenómica y Medicina Personalizada (SOLFAGEM) abocada de igual forma a fomentar la investigación y capacitación en el tema por medio de la organización de un vasto congreso regional bianual (el tercero será en 2019 en Perú) así como de productos académicos de gran envergadura como el reciente libro titulado *Pharmacogenomics in Latin America: Challenges and Opportunities*, publicado en 2017. Los grupos de investigación que conforman SOLFAGEM cuentan ya con resultados sustanciales en la farmacogenómica de los anticancerígenos, agentes cardiovasculares, antituberculosos, antiépilépticos, antirretrovirales y antidepresivos, principalmente.<sup>30</sup> En la **tabla 1** se resumen algunos de sus principales aportes al conocimiento farmacogenético en la región.

Así, para concluir este capítulo y ante el optimista panorama científico que se ha presentado sobre los avances en todo el mundo, es posible identificar cinco tareas importantes en las que se debe seguir trabajando sobre todo en LATAM:

### ***1. Farmacogobernanza***

Las agencias regulatorias en materia de medicamentos y por consecuencia, los acuerdos multinacionales y consorcios que entre ellas surjan, habrán de incorporar oficial y explícitamente a la farmacogenómica, de modo que las agendas nacionales cuenten con políticas claras tendientes a impulsar la investigación y la transferencia del conocimiento en materia de farmacogenómica. Más aún, sería ideal que dentro del marco de farmacogobernanza de cada país, cuyo objetivo debe ser la protección de la sociedad contra los eventos adversos asociados a los medicamentos,<sup>31</sup> se convoquen vinculaciones academia-industria-gobierno para abordar la seguridad y eficacia de los medicamentos con base en el genotipo de los pacientes y se promueva la incorporación de la farmacogenómica como parte de las estrategias de manejo de riesgos de la farmacovigilancia.

### ***2. Farmacoeconomía***

Los países de LATAM en particular habrán de priorizar la necesidad de realizar estudios farmacoeconómicos para demostrar que las intervenciones farmacogenómicas ofrecen un valor agregado como herramientas para la seguridad del paciente y considerar los costos de oportunidad. Habrán de compararse meticulosamente, en términos de costos y beneficios relativos, los estándares de atención médica actuales contra aquellos que contemplen la posibilidad de genotipificar pacientes previo a la toma de decisiones clínicas. Especial énfasis requieren los estudios farmacoeconómicos integrales que estimen los costos asociados a la prevención y/o tratamiento de RAM; para ello, los sistemas de registro de farmacovigilancia deberán ser capaces de ofrecer información válida respecto a la incidencia de las RAM, así como la forma en la que éstas se tratan, mitigan o previenen.<sup>32</sup>

### ***3. Investigación clínica***

En la investigación clínica a nivel global cada vez se conducen más estudios que involucran farmacogenética. Podemos hacer la prueba y visitar la base de datos que concentra y registra los casi 300 mil estudios clínicos que se están llevando a cabo en este momento en todo el mundo: <http://ClinicalTrials.gov>. Si usamos los criterios de búsqueda “pharmacogenetic” o “pharmacogenomic” la base de datos arroja más de 700 estudios clínicos. Sin embargo, es importante seguir impulsando en LATAM la validación en etnias locales de las guías clíni-



cas y de los biomarcadores farmacogenéticos que se han reportado en otras partes del mundo. Para este fin y dado que los estudios GWAS son complejos de diseñar e interpretar así como costosos, conviene primero investigar, dentro del marco de un estudio clínico, un conjunto específico y validado de variantes alélicas. Un ejemplo, es el panel desarrollado por el grupo canadiense CPNDS que incluye un conjunto de 181 genes y alrededor de 3000 variantes alélicas priorizadas con base en su papel en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de la mayoría de los fármacos existentes.<sup>33</sup> También en estudios de bioequivalencia es posible recolectar información valiosa sobre la incidencia de RAM en correlación con los niveles plasmáticos de fármaco, y de este modo identificar, dentro de un contexto de variables clínicas mucho más controladas, sujetos sanos con respuestas diferenciadas que pudieran deberse a variantes genéticas todavía sin explorar.<sup>34</sup> Incluso se ha demostrado que, cuando se estratifica a los sujetos de estudio con base en su genotipo, algunos productos han dejado de demostrar bioequivalencia frente al medicamento de referencia.<sup>35</sup> Por lo tanto, la selección farmacogenética de los voluntarios debería promoverse por las agencias regulatorias, para determinados fármacos, de modo que los estudios de bioequivalencia aumenten su rigor y por lo tanto su capacidad predictiva en términos de seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos.

#### ***4. Traslación del conocimiento***

En LATAM ya se ofertan en el mercado pruebas farmacogenéticas comerciales para identificar pacientes en riesgo de falta de eficacia o toxicidad y acompañar el ajuste de dosis de fármacos. Entre los marcadores genéticos disponibles para aplicarse están: ABCB1 (estatinas, inhibidores de proteasa, inmunosupresores), CYP2C19 (clopidogrel, voriconazol, inhibidores de la bomba de protones, talidomida), VKORC1 + CYP2C9 (anticoagulantes), IL28B (ribavirina + PEG-interferón), CYP2B6 (efavirenz, bupropiona), NAT2 (antituberculosos), UGT1A1 (atazanavir, irinotecan, pegvisomant), CYP2D6 (opiáceos, tamoxifeno, antipsicóticos, antidepresivos), MTHFR (anticancerígenos), TPMT (anticancerígenos), SLC6A4 (inhibidores de la recaptación de serotonina) y CYP3A5 (tacrolimus, sirolimus), entre otros. Por lo tanto, es importante que las herramientas para su interpretación y aplicación (guías clínicas, bases de datos farmacogenómicos) estén al alcance de los profesionales de la salud para que puedan usarlas en la optimización de las farmacoterapias así como informar y aconsejar a los pacientes.

## 5. Acceso y equidad

Finalmente, desde la perspectiva de la bioética y de los principios básicos de la atención sanitaria, es necesario trabajar en la región para que cada individuo sea capaz de buscar servicios genómicos para la atención médica, como un derecho y no como un privilegio. Ya sea desde la perspectiva de la predicción del riesgo a padecer ciertas enfermedades y para el diagnóstico de las mismas (medicina genómica), para su aplicación en el abordaje nutricional de la salud (nutrigenómica) o bien, en la selección de los medicamentos y sus dosis (farmacogenómica); toda persona deberá poder gozar de un acceso equitativo y no-discriminatorio al cuidado genómico. LATAM se encuentra a tiempo de procurar este cuidado y de velar por que los avances farmacogenómicos no exacerben las disparidades en la atención sanitaria.

**Tabla 1:**

Fármaco	Gen(es) y variante(s) alélica(s) estudiada(s)	Impacto fenotípico identificado	Pacientes <sup>36</sup>
Abacavir	HLA-B*57:01	El 4,9% de los pacientes genotificados fue positivo para el alelo de riesgo evitándose la indicación del fármaco y con ello posibles reacciones de hipersensibilidad.	Pacientes argentinos infectados con HIV-1 (n=1646) <sup>36a</sup>
Atorvastatina	HMGCR, polimorfismo rs3846662 AA, AG y GG	No se encontró asociación entre la variante genética y la respuesta al tratamiento con 10 mg/día/4 semanas.	Pacientes hiper-colesterolémicos chilenos (n=127) <sup>36b</sup>
	PCSK9, polimorfismo rs662145 (C>T)		Pacientes hiper-colesterolémicos chilenos (n=125) <sup>36c</sup>
	HMGCR, polimorfismo rs17671591 PCSK9, polimorfismo rs7552841	Los portadores del alelo T de la variante rs17671591 (HMGCR) tuvieron una mayor reducción de LDL-C y un mayor aumento de HDL-C en respuesta al tratamiento con 10 mg/día/4 semanas.	Pacientes hiper-colesterolémicos chilenos (n=101) <sup>36d</sup>

Cisplatino	ERCC1, polimorfismo 8092C/A	Se encontró asociación entre el genotipo mutado de esta variante y un mayor riesgo de toxicidad hematológica (linfocitopenia y neutropenia febril).	Pacientes chilenos con cáncer testicular <sup>36e</sup>
Isoniazida	Alelo c2 de CYP2E1-1053C>T en combinación con 7 variantes de acetilador lento de NAT2 (G191A, C282T, T341C, C481T, G590A, A803G, G857A) GSTT1 y GSTM1	Mayor riesgo de hepatotoxicidad y mejor predicción cuando los 2 marcadores se presentan juntos. Los pacientes bolivianos presentaron mayor frecuencia del alelo c2 y por lo tanto mayor incidencia de hepatotoxicidad.	Pacientes argentinos (n=171) y bolivianos (n=129) con tuberculosis <sup>36f</sup>
	NAT2, nuevo polimorfismo etiqueta tagSNP rs1495741	Predice con una altísima concordancia, el fenotipo de acetilador lento inferido para los 7 polimorfismos juntos descritos para NAT2 y, por lo tanto predice la hepatotoxicidad más rápido y a menor costo.	Pacientes argentinos (n=291) con tuberculosis <sup>36f</sup>
Losartán	CYP2C9, polimorfismo intrónico IVS8-109A>T	Se encontró asociación con la hidroxilación del losartán: entre los individuos homocigotos, los genotipos IVS8-109T/T presentaron un metabolismo más bajo que los genotipos A/A.	Voluntarios sanos ecuatorianos <sup>36g</sup>
Mercaptopurina	TPMT, polimorfismos *1, *2, *3*, *3B y *3C MTHFR, polimorfismos C677T y A1298C	No se encontraron asociaciones significativas de ninguna de estas variantes con los eventos adversos causados por la 6-mercaptopurina.	Pacientes pediátricos mexicanos con Leucemia Linfoblástica Aguda <sup>36h</sup>
Metotrexato	XO, polimorfismos 1936A>G y 2107A>G ABCC5, polimorfismos 3414+434A>C	No se encontró asociación entre estos polimorfismos y los eventos adversos del fármaco.	
	ABCB1, polimorfismo 1236C>T ABCC5, polimorfismos 3933+313T>C	Se encontró que estos polimorfismos mostraron protección contra la aparición de mielosupresión.	

Tamoxifeno	CYP2D6*4 CYP3A4*1B CYP3A5*3 SULT1A1*2 UGT2B7*2 UGT2B15*2 ESR1 V364G	Se encontró que la presencia de CYP3A5*3mut está asociada con el aumento de los borchornos, CYP3A5*3wt con el engrosamiento del endometrio y UGT2B15*2wt con un aumento en las recidivas en las pacientes.	Pacientes chilenas con cáncer de mama ER+ (n=142) y voluntarias sanas (n=406) <sup>36i</sup>
------------	---	--	--

*Algunos biomarcadores genéticos investigados en población latinoamericana respecto a su asociación con la toxicidad o la respuesta al tratamiento.*<sup>36</sup>

*Grupos de investigación:* <sup>36a</sup>Mangano A, et al.; <sup>36b</sup>Arias C, et al.; <sup>36c</sup>Guzmán D, et al.; <sup>36d</sup>Cuevas A, et al.; <sup>36e</sup>Escalante P, et al.; <sup>36f</sup>Chamorro J, et al.; <sup>36g</sup>Terán E.; <sup>36h</sup>Lares-Assef I. y <sup>36i</sup>Lee K.

## Bibliografía

1. Castro-Pastrana LI. Farmacogenómica: un camino a la farmacovigilancia predictiva. En: Castro-Pastrana LI, Salas-Rojas SG, eds. *Farmacovigilancia. La seguridad de los medicamentos en el siglo XXI*. Cholula, Puebla: Editorial UDLAP, Colección Sapientias; 2015. 261 p. ISBN: 978-607-7690-39-9.
2. Cai LL, Huang WQ, Su ZY, et al. *Identification of two novel genes SLC15A2 and SLCO1B3 associated with maintenance dose variability of warfarin in a Chinese population*. Sci Rep. 2017; 7(1):17379. doi: 10.1038/s41598-017-17731-1.
3. de Oliveira Almeida VC, Ribeiro DD, Gomes KB, Godard AL. *Polymorphisms of CYP2C9, VKORC1, MDR1, APOE and UGT1A1 genes and the therapeutic warfarin dose in Brazilian patients with thrombosis: a prospective cohort study*. Mol Diagn Ther. 2014; 18(6):675-83. doi: 10.1007/s40291-014-0121-4.
4. Mure LS, Le HD, Benegiamo G, et al. *Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues*. Science. 2018. doi: 10.1126/science.aao0318.
5. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. *Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine*. Clin Pharmacol Ther. 2012; 92(4): 414-417.
6. Islas-Flores H, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, et al. *Effect of ibuprofen exposure on blood, gill, liver, and brain on common carp (Cyprinus carpio) using oxidative stress biomarkers*. Environ Sci Pollut Res Int. 2014; 21(7):5157-66. doi: 10.1007/s11356-013-2477-0.
7. Castro-Pastrana L, Ghannadan R, Rieder M, et al. *Cutaneous adverse drug reactions in children. An analysis of reports from the Genotype-specific Approaches to Therapy in Childhood*

(GATC) network. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18(1): e106-e120.

8. Amstutz U, Ross C, Castro-Pastrana L, et al. *HLA-A\*3101 and HLA-B\*1502 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children*. *Clin Pharmacol Ther* 2013; doi: 10.1038/clpt.2013.55.

9. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/>.

10. Uppsala Monitoring Centre. UMC Annual Report 2016-2017. Noviembre, 2017. <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/uppsala-monitoring-centre-annual-report-2016-july-2017-june/page/1>.

11. Singapore Health Sciences Authority. 20 Dec 2016: *HLA-B\*1502 genotyping and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions*. <http://www.hsa.gov.sg>.

12. Shaw K, Amstutz U, Castro-Pastrana L, et al. *Pharmacogenomic investigation of adverse drug reactions (ADRs): the ADR prioritization tool, APT*. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(2): e110-e127.

13. Castelán-Martínez OD, Jiménez-Méndez R, Rodríguez-Islas F, et al. *Hearing loss in Mexican children treated with cisplatin*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(9):1456-60. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.06.007.

14. Bhavsar AP, Gunaretnam EP, Li Y, et al. *Pharmacogenetic variants in TPMT alter cellular responses to cisplatin in inner ear cell lines*. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0175711. doi: 10.1371/journal.pone.0175711.

15. Drogemoller B, Monzon J, Bhavsar A, et al. *Genetic Variation in SLC16A5 Confers Protection from Cisplatin-Induced Ototoxicity in Adult Testicular Cancer Patients*. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2017; 88(2):169-170. doi: 10.1016/j.vascn.2017.09.010.

16. Drögemöller BI, Brooks B, Critchley C, et al. *Further Investigation of the Role of ACYP2 and WFS1 Pharmacogenomic Variants in the Development of Cisplatin-Induced Ototoxicity in Testicular Cancer Patients*. *Clin Cancer Res*. 2018 Jan 22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2810.

17. Lee JW, Pussegoda K, Rassekh SR, et al. *Clinical Practice Recommendations for the Management and Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss Using Pharmacogenetic Markers*. *Ther Drug Monit*. 2016; 38(4):423-31. doi: 10.1097/FTD.0000000000000298.

18. Zdanowicz MM. *Concepts in Pharmacogenomics*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010. 414 pp.

19. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, et al. *Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities*. *Ann Intern Med*. 2006; 145(10): 749-757. doi: 10.7326/0003-4819-145-10-200611210-00007.

20. Instituto Nacional de Medicina Genómica [Internet]. México, D.F.: INMEGEN; c2013.

Disponible en: <http://www.inmegen.gob.mx/es/divulgacion/glosario-de-terminos/>. Consultado: 28 de mayo de 2018.

21. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. *NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy*. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(5):1091-101. doi: 10.1007/s00228-012-1429-9.
22. Cusato J, Allegra S, Boglione L, et al. *VDR gene polymorphisms impact on anemia at 2 weeks of anti-HCV therapy: a possible mechanism for early RBV-induced anemia*. Pharmacogenet Genomics. 2015; 25(4):164-72. doi: 10.1097/FPC.0000000000000123.
23. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. *HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir*. N England J Med. 2008; 358(6):568-579. doi: 10.1056/NEJMoa0706135.
24. Ingelman-Sundberg M. *Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions*. N England J Med. 2008; 358(6):637-639. doi: 10.1056/NEJMe0708842.
25. Pharmgkb.org. Annotation of CPIC Guideline for simvastatin and SLCO1B1. 2014. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166105005>.
26. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, et al. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy*. Clin Pharmacol Ther. 2018 Jan 31. doi: 10.1002/cpt.1007.
27. Normanno N, De Luca A, Gallo M, et al. *Zoledronic acid in early-stage breast cancer*. Lancet Oncol. 2011; 12 (11): 991. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70216-9.
28. *Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención*. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. IMSS-232-09. México: Secretaría de Salud, 2009. 102 pp.
29. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, et al. *Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40(6):605-11. doi: 10.1016/j.ijom.2011.02.002.
30. Quiñones LA, editor. *Pharmacogenomics in Latin America: Challenges and Opportunities*. New York: Nova Science Publishers; 2017. 284 p. LAP 2018 (enero-abril); 2: 36-47.
31. Castro-Pastrana LI. *Farmacogobernanza e investigación clínica farmacobiológica*. Entorno UDLAP 2018 (enero-abril); 2: 36-47.  
[https://udlap.mx/entorno/articulo\\_farmacogobernanza.aspx](https://udlap.mx/entorno/articulo_farmacogobernanza.aspx)
32. Soria-Cedillo IF. *Farmacoeconomía y Farmacovigilancia*. En: Castro-Pastrana LI, Salas-Rojas SG, eds. *Retos actuales en farmacovigilancia. Una visión integral de los desafíos de la atención sanitaria*. Cholula, Puebla: Editorial UDLAP, Colección Sapientias; 2017. 192 p. ISBN: 978-607-7690-72-6.
33. Brown AM, Renaud Y, Ross C, et al. *Development of a broad-based ADME panel for*

use in pharmacogenomic studies. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(9):1185-95. doi: 10.2217/pgs.14.81.

34. Torres-García BL, Castro-Pastrana LI, Rodríguez-Rodríguez S, et al. Gini Index-Based Maximum Concentration and Area Under the Curve Split Points for Analysing Adverse Event Occurrence in Bioequivalence Studies. *Pharm Med*. 2017; 32(1): 51-66. doi: 10.1007/s40290-017-0217-3.

35. Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, Estrada-Marín L, et al. *Pharmacogenetic selection of volunteers increases stringency of bioequivalence studies; the case of clopidogrel*. *Indian J Pharm Sci*. 2014; 76(4):281-6.

36. *Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética*, ICBM, Facultad de Medicina. Primer Congreso Latinoamericano de Farmacogenómica y Medicina Personalizada. Libro de Resúmenes. Viña del Mar: Universidad de Chile; 2015.

## 29 / LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

GUILLERMO ALBERTO KELLER  
GUILLERMO DI GIROLAMO

*“...si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes,  
la medicina podría ser considerada como ciencia y no como arte”.*  
*The principles and practice of medicine. William Osler, 1892*

### Introducción

Un mismo medicamento administrado a distintos pacientes puede provocar respuestas variadas en diferentes individuos, pudiendo existir en una misma población desde pacientes con el máximo beneficio sin toxicidad alguna hasta pacientes sin ningún beneficio y máxima toxicidad<sup>1</sup>. Estas diferencias interindividuales en la respuesta a la mayoría de los medicamentos que se utilizan en terapéutica humana justifican los distintos esquemas posológicos utilizados en diferentes grupos de pacientes, pero todavía no es posible conocer completamente sus causas. La identificación de estos factores debe explicar las razones por las que lo observado en un paciente no va a ser necesariamente confirmado en todos los que presenten la misma enfermedad. Por otra parte, la historia de la terapéutica moderna muestra que los medicamentos pueden ser extraordinarias herramientas para ayudar a restaurar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez también pueden ser causa de importante patología.

La variabilidad interindividual, puede ser debida a causas farmacocinéticas (en la absorción, distribución, metabolización y excreción que puede determinar diferentes intensidades y duraciones de la respuesta) o bien a causas farmacodinámicas (en la interacción fármaco-receptor). Cada uno de estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de determinantes genéticos (variantes genéticas), ambientales o patológicos, y depende también de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar. Algunos autores también



amplían las causas de esta variabilidad a acciones conductuales como el cumplimiento o la adherencia al tratamiento o incluso errores de medicamentos<sup>2</sup>.

### **Algunas causas de variabilidad**

Partiendo de la situación más frecuente en la práctica clínica, la administración oral, lo primero que tendremos que considerar es la liberación del fármaco desde el vehículo en el que se administra, que puede ser tan simple y previsible como una solución acuosa hasta una cápsula de liberación retardada o un sistema oral de liberación osmótica. Naturalmente, la liberación del fármaco puede variar en función del proceso de fabricación del vehículo que lo contiene (por ejemplo, la mayor o menor compresión de un comprimido), o su formulación (si va en forma de sal o ácido débil, por ejemplo). Los excipientes que contenga también pueden determinar una mayor, menor, más rápida o más lenta liberación del fármaco.

La absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal es tremendamente variable en función de muy diversos factores. La absorción oral puede variar (en velocidad o en cantidad) por diferencias en las características biofarmacéuticas del medicamento, por alteraciones de la velocidad del vaciado gástrico y del tránsito intestinal, por interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente y que la interfieran, o bien por alteraciones patológicas (por ej., colestasis, que dificulta la absorción de los medicamentos y vitaminas liposolubles). También cabe destacar el metabolismo en la luz intestinal que muchos medicamentos sufren dentro del conocido metabolismo presistémico. Es conocida la presencia de proteínas transportadoras e isoenzimas del sistema del citocromo P450 en la mucosa intestinal. Muchos medicamentos son sustratos de estas enzimas. Si a ello unimos que algunos de estos medicamentos sufren además un proceso de difusión activa o facilitada hacia la luz intestinal mediado por proteínas transportadoras como la glicoproteína-P (P-gp), podemos imaginar fácilmente la dificultad en la predicción de estas diferencias interindividuales. El problema se complica todavía más cuando consideramos que diversos factores dietéticos, como por ejemplo el jugo de pomelo, pueden inhibir enzimas metabolizadoras o proteínas transportadoras, dando lugar a una mayor o menor biodisponibilidad que en muchos casos puede ser de importancia clínica. La absorción tras administración por vía transdérmica, inhalatoria e intranasal también es objeto de amplia variabilidad inter e intraindividual. Las vías subcutánea

e intramuscular también dan lugar a variabilidad, aunque generalmente no tanta como las anteriores<sup>3,4</sup>.

La fase de distribución puede ser afectada por la proporción de droga unida a las proteínas plasmáticas, situación que reviste importancia en la hipoalbuminemia, así como también en situaciones que alteran el equilibrio hidroelectrolítico o por interacciones entre fármacos que determinan desplazamiento de la fracción unida. También se han identificado proteínas transportadoras (P-gp, entre otras) que determinan una mayor o menor capacidad de difusión activa de fármacos desde sangre a diversos tejidos. Estas proteínas se hallan en la barrera hematoencefálica, riñón y placenta. Además, es conocida la existencia de diversas isoenzimas del sistema del citocromo P450 en tejidos distintos de hígado y pared intestinal, caso del cerebro, y que su actividad enzimática puede ser regulada por diversos neurotransmisores. Estas isoenzimas en tejido cerebral podrían ser responsables de la biotransformación a este nivel de fármacos activos en sistema nervioso central y de la regulación en la concentración de los psicofármacos a nivel local<sup>5-7</sup>.

El metabolismo de la mayoría de los medicamentos utilizados en la clínica humana es sustrato de varias isoenzimas del citocromo P450, en particular las enzimas CYP3A4/5, 2D6, 2C9 y 2C19, siendo la 2D6, 2C9 y 2C19 altamente variables y polimórficas, además de susceptibles de una gran cantidad de interacciones farmacológicas, de fenómenos que modifican la cantidad de enzima disponible (inducción/represión), que alteran su actividad (activación/inhibición) o incluso de otras interacciones, en las cuales por un proceso de competición de sustrato más simple, un xenobiótico puede alterar la velocidad de catálisis de un fármaco en particular<sup>8</sup>.

En la fase de eliminación de los medicamentos, también existe variabilidad intra e interindividual. En recién nacidos, pacientes de edad avanzada, y en los que padecen insuficiencia renal, la excreción renal de los fármacos (o de sus metabolitos) habitualmente eliminados por esta vía puede ser limitada, lo que eventualmente origina acumulación si se administran dosis repetidas. De nuevo la existencia de proteínas transportadoras puede contribuir significativamente a la excreción facilitada de fármacos de ciertos tejidos. La conocida presencia de isoenzimas del sistema del citocromo P450 en tejidos como riñón y pulmón son factores adicionales por considerar también en la variabilidad interindividual en la eliminación de fármacos del organismo<sup>9</sup>.

La variabilidad interindividual en receptores, canales iónicos y otras moléculas implicadas en la acción farmacodinámica de los medicamentos de uso humano es conocida y ha sido blanco de un menor estudio, sin embargo, es ampliamente reconocida y utilizada en patologías particulares como canalopatías vinculadas a síndrome de QT prolongado, epilepsia y arritmias y casos de ineficacia vinculadas a receptores beta-adrenérgicos y neuro-receptores<sup>10</sup>.

La presencia de enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal, hepatopatía avanzada, insuficiencia cardíaca, diversas endocrinopatías, trastornos hidroelectrolíticos y muchas otras, también pueden determinar modificaciones de la absorción, distribución, metabolización o excreción de los fármacos. Se han descrito motivos algo más sutiles de variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética como las diferencias entre sexos, las determinadas por la alimentación, la posición del paciente, la temperatura ambiente, la temperatura corporal, etcétera.

La aproximación científica más aceptada, hasta hace poco años, que explicaba la variabilidad de la respuesta a los medicamentos la daba la farmacocinética, aunque hoy en día resulta insuficiente para analizar los procesos de variabilidad, necesitando del desarrollo de nuevas disciplinas derivadas que profundicen y sustenten estos estudios<sup>11</sup>.

Es claro que la acción de cada fármaco en cada individuo y en cada momento depende de un cúmulo de factores mutuamente interrelacionados y susceptibles de ser modificados también por otros factores implicados en la fisiología y patología de cada individuo en dicho momento. Por ello, podemos afirmar que la respuesta farmacológica en un paciente es una respuesta de carácter multifactorial con una modulación realizada por el ambiente, maduración, y otros factores en cada individuo particular.

### **Genética, genómica y medicina personalizada**

en la respuesta farmacológica hemos visto que intervienen, entre otros factores, enzimas responsables del metabolismo de los fármacos (y/o de sustancias endógenas implicadas en la acción de estos), proteínas transportadoras de fármacos (y/o otras como por ejemplo neurotransmisores, hormonas, etc.) y receptores o dianas terapéuticas en general. Todos estos factores presentan variantes genéticas que condicionan la eficacia terapéutica y la toxicidad de cualquier tratamiento medicamentoso.

Esta “variabilidad” de origen genético fue estudiada y reconocida paulatinamente. Su conocimiento se inició sin duda gracias a Sir Archibald Garrod, quien estudiando mediante espectroscopia los pigmentos urinarios elucidó las bases de la alcaptonuria. Sus estudios mostraron un patrón de recurrencia familiar autosómico recesivo, postulando que una mutación de un gen vinculado a una enzima del metabolismo de compuestos conocidos como alcaptanos era la causa de la enfermedad, teoría que publicara en 1902<sup>12</sup>. En los siguientes años continuó estudiando distintas enfermedades hereditarias como cistinuria, pentosuria y albinismo, postulando la teoría de “un gen – una enzima”, y describió la naturaleza recesiva de la mayor cantidad de defectos enzimáticos. El conjunto de su obra fue publicado bajo el título “Errores innatos del metabolismo” en 1909, designación frecuentemente utilizada hasta la actualidad<sup>13</sup>. Fue sin duda Garrod el primero en apreciar la individualidad bioquímica de los seres humanos.

La primera demostración de diferencias individuales en la respuesta a fármacos fue la asociación de la hipertermia maligna con la anestesia general en la década de 1950 descrita por Kalow<sup>14</sup>. Esto fue seguido por la detección de casos de hemólisis por primaquina entre fines de la década del 1940 y década de 1950 en individuos con deficiencia de Glucosa-6-PDH<sup>15</sup>.

Posteriormente David Price Evans, médico galés con gran interés en la bioquímica, acompañó a su amigo Victor McKusick (John Hopkins, Baltimore) a estudiar el problema frecuente de la variabilidad en la respuesta de los individuos al recibir tratamiento con isoniazida. Los datos mostraban que existían dos grupos de personas: metabolizadores “rápidos” y “lentos”. Sus estudios se completaron en 1959 y fueron la base de su doctorado en 1960, identificando el primer polimorfismo genético vinculado al metabolismo de fármacos<sup>16</sup>.

Sería recién en 1959 cuando Frederick Vogel definiera “farmacogenética” como la variación hereditaria clínicamente importante en la respuesta a los fármacos<sup>17</sup>, lo que motivaría que Kalow la postulara como una nueva disciplina en 1962<sup>18</sup>.

La disciplina fue reconocida como tal y creció rápidamente en la década de 1970 con el descubrimiento del polimorfismo de la enzima microsomal CYP2D6 como consecuencia del estudio del bloqueante adrenérgico neuronal debrisoquina, realizado por Robert Smith (Inglaterra) y paralelamente el estudio del alcaloide oxicótico esparteína realizado por Michel Eichelbaum

(Alemania). Este polimorfismo en particular motivó múltiples estudios en la disciplina por ser el primero cuya frecuencia (inicialmente detectado en un 7% de la población caucásica) mostró afectar en forma significativa múltiples fármacos.

En 1990 es introducido, con el advenimiento del proyecto del genoma humano y sus relaciones con la genética, y casi como una consecuencia directa, la identificación de múltiples genes y vías de variabilidad que avallan el concepto de que un gen no puede ser suficiente para predecir las variaciones en la respuesta de fármacos. La natural necesidad de estudiar simultáneamente múltiples locus vinculados a fases cinéticas, receptores, transportadores y otros componentes planteó la necesidad de dejar de lado el término “farmacogenética” por “farmacogenómica” (1998). Ambos términos suelen utilizarse en forma intercambiable, sin embargo, la farmacogenética se refiere generalmente al estudio o la investigación de las variaciones genéticas que conducen a respuestas variables a los productos farmacéuticos en un individuo, y la farmacogenómica es una aplicación más amplia de las tecnologías genómicas para el desarrollo de nuevos fármacos y/o categorización adicional de los fármacos existentes. La farmacogenómica es una rama de la ciencia que se ocupa de la identificación sistemática de todos los genes humanos, sus productos, la variación interindividual e intraindividual de la expresión y la función. Plantea como objeto de estudio una población, mientras la farmacogenética estudia más al individuo, siendo la diferencia entre las dos el enfoque inicial de la ciencia<sup>19</sup>. La farmacogenética comienza con una respuesta farmacológica inesperada y evalúa su causa genética, mientras que la farmacogenómica comienza con la búsqueda de variaciones genéticas dentro de una población que pueda explicar ciertas respuestas observadas a un fármaco terapéutico<sup>20</sup>.

El fundamento genético de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en la especie humana hay que buscarlo en su polimorfismo genético. Este término es una consecuencia del estudio de varias disciplinas relacionadas como la biología, la ecología y la genética. En 1940, Ford define el polimorfismo genético, como un tipo de variación en el cual los individuos con cualidades marcadamente distintas coexisten como miembros normales de una población. La condición se define como “la ocurrencia conjunta en el mismo hábitat de dos o más formas

discontinuas de una especie en tales proporciones que la más rara de ellas no puede ser mantenida meramente por una mutación recurrente,<sup>21</sup>. La fuerza de esa definición se hace evidente en la explicación y el análisis. Evidentemente excluye las etnias y variaciones geográficas, las formas estacionales y la variación “continua” que caen dentro de una curva de distribución normal, como con la altura humana. Excluye también la segregación de los principales genes cuando son responsables de los defectos heterocigóticos raros, corea de Huntington en el hombre, por ejemplo, y para las enfermedades recesivas como el albinismo (a menos que se asocien con ventaja heterocigótica). Pues todas estas anomalías se eliminan constantemente mediante la selección, cuyo efecto sólo se equilibra por mutación.

La definición sería modificada en 1971 por Cavalli-Sforza y Bodmer<sup>22</sup> como «la ocurrencia en la misma población de dos o más alelos en un locus, cada uno con una frecuencia apreciable». Donde “apreciable” no pone un límite exacto al valor de frecuencia observado, sino que pareciera dejar en manos del observador el límite que este desee considerar. Una reorientación hacia la farmacogenética sería formulada por Vogel al decir que un polimorfismo es un rasgo mendeliano o monogénico que existe en la población en al menos dos fenotipos (y presumiblemente al menos dos genotipos), ninguno de los cuales es raro, es decir, ninguno de los cuales ocurre con una frecuencia de menos del 1-2%<sup>23</sup>. Esta definición será la que genere mayor conflicto para algunos investigadores considerando que el término polimorfismo no sería el apropiado en farmacogenética, dado que muchas de las distribuciones que se analizan están vinculadas con frecuencias poblacionales inferiores a la mencionada.

Es evidente a partir de la totalidad de definiciones, que todavía no existe un acuerdo común, sino una controversia muy intensa<sup>24</sup> sobre el origen evolutivo de los polimorfismos y las fuerzas que los mantienen en niveles de frecuencia específicos. Como consecuencia, todas las definiciones de polimorfismo utilizadas hoy en día son, como deberían ser, definiciones operativas o de trabajo ya que, partiendo de Cavalli-Sforza & Bodmer, evitan intencionalmente cualquier fundamento teórico real. Por lo tanto, las diferencias entre el polimorfismo y las variantes genéticas raras ya no son explicadas por argumentos mecanicistas y son, por lo tanto, necesaria y enteramente arbitrarias<sup>25,26</sup>.

Este polimorfismo / variación puede ser de varios tipos:

- a) Por la simple sustitución de una base, donde un solo nucleótido (A, C, G o T) es reemplazado por otro (single nucleotide polymorphisms: SNPs).
- b) Por inserción o deleción de una base en el ADN o de un conjunto de bases, en número de cientos a miles (deletion insertion polymorphisms: DIPs).
- c) Inserción o deleción, repetidas veces, de una o más bases, constituyendo los denominados microsátélites (short tandem repeats: STRs).

En lo que respecta a los SNP, son ya alrededor de cuatro millones los registrados en las bases de datos, a las que se puede acudir en consulta para su actualización, suponen alrededor de 90% de la variación genética y se encuentran dispersos por todo el genoma humano.

La consecuencia genotípica para un determinado individuo dependerá de la localización en el gen de los citados SNP:

- d) Que se sitúe en la región codificadora del gen, con la consiguiente alteración de la secuencia de los aminoácidos de la proteína codificada, lo que puede afectar a su estructura y, por tanto, a su papel fisiológico en el organismo humano; dando como resultado disminución, pérdida o incremento de su función (por ejemplo, se modifica la afinidad de un receptor o la actividad de una enzima por el fármaco).
- e) Que se sitúe el SNP en la región reguladora del gen, lo que puede conllevar que se vea afectada la capacidad de enlace de los factores de transcripción al gen y, en definitiva, que se vean afectados los niveles normales de expresión del citado gen y la consiguiente cantidad de proteína expresada.
- f) Que se localicen en las regiones no-codificadoras del genoma, en cuyo caso está por conocer el impacto que pueden tener sobre el fenotipo de un individuo, aunque su estudio es del mayor interés como marcadores en la identificación forense y en determinados procesos patológicos de origen genético.
- g) Que se pierda el gen o, por el contrario, se produzcan varias copias de él, lo que se traduce en ausencia o excesivas cantidades de enzima y, en consecuencia, el portador será un metabolizador lento o ultrarrápido de los fármacos sustratos de la enzima<sup>27</sup>.

En el organismo humano, la acción farmacológica de un medicamento estará condicionada por el polimorfismo genético, que influirá tanto en su farmacocinética como en la farmacodinamia.

Por eso, llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica, o tóxica, de los medicamentos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en sus respuestas farmacológicas, optimizará el uso de estos, en lo que ya se conoce como medicina personalizada, que viene a significar la administración a cada individuo del medicamento adecuado a la patología que padece, a las dosis también adecuadas para salvaguardar la eficacia y seguridad de este. El principal problema con el que hay que enfrentarse para que la que se ha denominado medicina personalizada llegue a tener plena vigencia, es el de poder disponer de la metodología analítica que nos permita identificar la existencia de un determinado polimorfismo genético en la persona a la que se pretende medicar, y que pueda, en algún sentido, condicionar la medicación administrada.

Afortunadamente, se ha avanzado mucho en el desarrollo de las técnicas analíticas que nos permiten adentrarnos en la búsqueda del polimorfismo genético, a través de distintos caminos: identificación de los SNPs, identificación de la existencia de pérdidas o multiplicación de los genes implicados, y la determinación de los perfiles de expresión de los genes mediante la utilización de plataformas específicas (coloquialmente llamadas «chips»).

La búsqueda del impacto de las variaciones del genoma humano en la respuesta a los medicamentos se ha extendido en los últimos años gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano y, más recientemente, del Proyecto HapMap Internacional<sup>28</sup>, el cual define patrones de asociación entre diferentes variantes génicas y permite seleccionar un mínimo de SNPs que capturen la máxima diversidad del genoma humano; el uso de tales SNPs evita tener que genotipificar todos los alelos<sup>29</sup>. Por supuesto, no se puede ignorar el acompañamiento de las poderosas herramientas de la bioinformática, la biotecnología y las técnicas experimentales disponibles; con cuya ayuda se han hecho cada vez más accesibles la información contenida en el genoma humano<sup>30</sup>.

Tradicionalmente los estudios farmacogenéticos han empezado con el descubrimiento de un efecto indeseable relevante o de una amplia variabilidad en los efectos de un fármaco, y continúan con la búsqueda de la base genética de esa respuesta. En el ejemplo más sencillo, a individuos que no responden o lo hacen en forma exagerada a un fármaco, se les miden concentraciones sanguíneas del mismo y se encuentra que varían ampliamente en comparación con quienes responden de la manera habitual a dosis simi-



lares; enseguida se investiga la ruta metabólica del fármaco y se halla que la enzima responsable de su metabolismo funciona de manera defectuosa o se encuentra en cantidades inusuales (fenotipo); finalmente el análisis del gen que codifica la enzima revela variaciones que pueden explicar la cantidad o el funcionamiento anormal del enzima (genotipo)<sup>30</sup>.

En los primeros años, los estudios farmacogenéticos se enfocaron en los genes involucrados en procesos farmacocinéticos, especialmente el metabolismo y transporte de medicamentos a través de membranas biológicas. Como la respuesta farmacológica corresponde a un fenotipo complejo en el que también están implicados genes que participan en la secuencia de circunstancias que van desde el momento en que el fármaco interacciona con su receptor hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos, rápidamente la búsqueda de marcadores farmacogenómicos se extendió a todos los procesos biológicos que se dan a partir del momento en que un fármaco y un organismo entran en contacto<sup>28</sup>.

Los farmacogenes asociados con la seguridad o eficacia terapéutica pueden clasificarse en distintas categorías:

- a) **Farmacocinéticos:** relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.
- b) **Farmacodinámicos:** implicados en el mecanismo de acción y efectos de los fármacos. Se incluyen los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales involucradas en las acciones post-receptor.
- c) **Modificadores de enfermedad:** comprometidos a la vez con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Por ejemplo: polimorfismos de canales iónicos predisponen al paciente a arritmias cardíacas (las llamadas «canalopatías»), las cuales pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT; en este caso la misma variante alélica predispone al paciente a enfermedad y a toxicidad farmacológica.
- d) **Genes de procesos neoplásicos:** que funcionan como marcadores de respuesta a medicamentos, como el oncogén Her-2 del cáncer de mama.

Podría esperarse la existencia de categorías adicionales, que dependen del constante descubrimiento de nuevos marcadores.

### **Biomarcadores farmacogenéticos**

No existe un listado cerrado del número de genes que resultan implicados a partir del momento en que un fármaco y un organismo humano se po-

nen en contacto. Se consideró por mucho tiempo que el perfil genético del individuo permanece estable a lo largo de la vida, aunque la importancia de esta premisa se ha relativizado a partir de datos derivados de estudios epigenéticos y el conocimiento del efecto de distintas interacciones (inducción, inhibición), que muestran que el genotipo solo no basta para la predicción total de la actividad y efectos que se manifiestan en un individuo. El proyecto PharmGKB (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base)<sup>31</sup>, reconoce hasta ahora 27.007 farmacogenes que pueden ser utilizados como biomarcadores, de los cuales 206 han sido incluidos en los folletos de información de medicamentos por la FDA como recomendaciones para mejorar la eficacia y/o seguridad de medicamentos (**Tabla 1**)<sup>32</sup>.

De la lista de biomarcadores puede desprenderse a simple vista que existe un gran interés en la aplicación de los mismos en el área oncológica, donde han permitido ajustar el tratamiento a enfermedades específicas mejorando la posibilidad de obtener eficacia con menor cantidad y severidad de reacciones adversas.

### **La distribución unimodal y otros factores**

La CYP3A es la familia más importante, es abundante en el hígado y en los enterocitos del epitelio del intestino delgado, da cuenta de casi la mitad de las enzimas del citocromo P450 y tiene la habilidad de metabolizar una multitud de drogas químicamente no relacionadas de casi cualquier clase<sup>33</sup>.

Su actividad puede variar entre los miembros de una población dada, pero su distribución es continua y unimodal. Esto sugiere que múltiples genes están involucrados en su regulación pero que los factores genéticos individuales juegan un rol menor. ¿Qué implicancias clínicas tienen? Luego de la administración oral de una droga, el metabolismo de primer paso por el citocromo P450 puede reducir el porcentaje de droga que alcanza la circulación (influyendo en la biodisponibilidad).

Hasta un 40% de las drogas usadas comúnmente tienen menos del 50% de biodisponibilidad por metabolismo de primer paso o por absorción limitada. Ejemplos de drogas que se metabolizan por vía del citocromo P450, que tienen una baja biodisponibilidad y están sujetas a interacciones de primer paso hepático incluyen: amiodarona, amitriptilina, aspirina, bromocriptina, codeína, ciclosporina, diclofenac, diltiazem, imipramina, labetalol, losartan, lovastatina, simvastatina, morfina, metoprolol, propanolol, omeprazol, espirolactona, verapamilo, venlafaxina.

**Tabla 1:**  
**Biomarcadores recomendados por la FDA**

Área terapéutica	Biomarcador
Anestesiología	CYB5R1-4 (Prilocaína y Lidocaína), CYP2D6 (Codeína, Tramadol), G6PD (Prilocaína y Lidocaína), RYR1 (Sevoflurano)
Cardiología	CYP2B6 (Prasugrel), CYP2C19 (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), CYP2C9 (Prasugrel), CYP2D6 (Carvedilol, Metoprolol, Propafenona, Propranolol, Quinidina), CYP3A5 (Prasugrel), NAT1-2 (Hidralazina)
Dermatología	DPYD (Fluorouracilo)
Endocrinología	G6PD (Dapsona, Clorpropamida, Glimperida, Glipizida, Gliburida), LDLR (Alirocumab, Evolocumab, Lomitapida, Mipomersen, Pravastatina, Rosuvastatina), SLCO1B1 (Rosuvastatina)
Errores innatos del metabolismo	AKR1D1, HSD3B7, CYP27A1, AMACR, CYP7A1 (Ácido cólico), CASR (Hormona paratiroidea), CYP2D6 (Eliuglustat), GALNS (Elosulfasa), NAGS (Ácido carglúmico), NAGS, CPS1, ASS1, OTC, ASL, ABL2 (Fenilacetato de sodio y benzoato de sodio)
Gastroenterología	CYB5R1-4 (Metoclopramida), CYP2C19 (Dexlansoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol), CYP2D6 (Palonosetrón), G6PD (Metoclopramida, PEG-3350, Sulfato de Sodio, Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio, Ascorbato de Sodio y Ácido Ascórbico)
Ginecología	CYP2C19 (Drospirenona y Etinilestradiol)
Hematología	CYP2C9 (Warfarina), del (5q) (Lenalidomida), F5 (Eltrombopag), G6PD (Azul de metileno, Succinador), PROC (Warfarina), PROS1 (Warfarina), SERPINC1 (Eltrombopag), VKORC1 (Warfarina)
Infectología	CYP2C19 (Voriconazol), CYP2D6 (Sulfato de Quinina), G6PD (Cloroquina, Dapsona, Mafenide, Ácido nalidíxico, Nitrofurantoína, Primaquina, Sulfato de Quinina, Sulfametoxazol y Trimetoprima), HLA-B (Abacavir), IFNL3 (Boceprevir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir y Dasabuvir, Simeprevir, Sofosbuvir, Telaprevir), NAT1-2 (Rifampicina, Isoniazida y Pirazinamida), UGT1A1 (Dolutegravir)
Neumonología	CFTR (Ivacaftor, Ivacaftor y Lumacaftor), CYP2D6 (Arformoterol), UGT1A1 (Arformoterol, Indacaterol)
Neurología	CYP2C19 (Clobazam, Diazepam, Lacosamida, Fenitoína), CYP2C9 (Fenitoína), CYP2D6 (Dextrometorfano y Quinidina, Galantamina, Tetrabenazina), HLA-A (Carbamazepina), HLA-B (Carbamazepina, Fenitoína), NAGS, CPS1, ASS1, OTC, ASL, ABL2 (Ácido valproico), POLG (Ácido valproico)
Odontología	CYP2D6 (Cevimelina),

Oncología	ALK (Alectinib, Ceritinib, Crizotinib), BCR-ABL1 (Blinatumomab, Bosutinib, Busulfán, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Omacetaxina, Ponatinib), BRAF (Cobimetinib, Daborfenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib, Vemurafenib), BRCA1-2 (Olaparib), CD274 (Nivolumab, Pembrolizumab), CYB5R1-4 (Rasburicasa), del (17p) (Ibrutinib), DPYD (Capecitabina, Fluorouracilo), EGFR (Afatinib, Cetuximab, Erlotinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Panitumumab), ERBB2 (Ado-Trastuzumab Emtansina, Everolimus, Lapatinib, Palbociclib, Pertuzumab, Trastuzumab), ESR1 (Everolimus, Exemestano, Palbociclib), ESR1, PGR (Anastrozol, Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifeno), F2 (Tamoxifeno), F5 (Tamoxifeno), FIP1L1-PDGFR (Imatinib), G6PD (Dabrafenib, Rasburicasa), HLA-DQA1, HLA-DRB1 (Lapatinib), IL2RA (Denileukín Diftitox), KIT (Imatinib), KRAS (Cetuximab, Panitumumab), MS4A1 (Obinutuzumab, Rituximab, Tositumomab), MYCN (Dinutuximab), NRAS (Vemurafenib), PDGFRB (Imatinib), PGR (Exemestano), PML-RARA (Trióxido de arsénico, Tretinoin), RET (Cabozantinib), TPMT (Cisplatino, Mercaptopurina, Tioguanina), UGT1A1 (Belinostat, Irinotecan, Nilotinib, Pazopanib)
Psiquiatría	CYP2C19 (Citalopram, Doxepina, Escitalopram), CYP2D6 (Amitriptilina, Aripiprazol, Aripiprazole Lauroxil, Atomoxetina, Brexpiprazol, Citalopram, Clomipramina, Clozapina, Desipramina, Doxepina, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Iloperidona, Imipramina, Modafinilo, Nefazodona, Nortriptilina, Paroxetina, Perphenazine, Pimozida, Protriptyline, Risperidona, Tioridazina, Trimipramina, Venlafaxina, Vortioxetina)
Reumatología	CYP2C19 (Carisoprodol), CYP2C9 (Celecoxib, Flurbiprofeno, Lesinurad), G6PD (Pegloticase), TPMT (Azatioprina)
Toxicología	G6PD (Nitrito de sodio)
Transplante	HPRT1 (Ácido micofenólico)
Urología	CYP2D6 (Fesoterodina, Tolterodina)

Las diferencias en el metabolismo hepático e intestinal dan cuenta de diferentes efectos clínicos de las drogas, con la posibilidad de producir efectos adversos. La inducción o inhibición de la actividad de la familia CYP3A puede aumentar o disminuir la función de la misma (provocando una disminución y aumento de los niveles séricos de la droga respectivamente) con un rango de variabilidad de hasta 400 veces.

Esto no se traslada en forma directa al efecto clínico que también depende de la relación entre concentración y respuesta. Si esta variabilidad no es bien comprendida puede acarrear problemas de dosificación e interacciones.

Por ejemplo: la ciclosporina es sustrato del citocromo P450. La dosis debe reducirse un 75% cuando se administra conjuntamente con ketoconazol (inhibidor), siendo un efecto tan predecible que podría ser usado para disminuir el costo del tratamiento prolongado con el inmunosupresor.

Por el contrario, la rifampicina requiere que se aumente la dosis de ciclosporina ya que actúa como inductor<sup>34</sup>.

El jugo de pomelo es un buen ejemplo práctico para la clínica habitual: un solo vaso puede inhibir la actividad de la CYP3A ubicada en el intestino por 24 a 48 hs, quizás sin afectar la actividad de la CYP3A ubicada en el hígado y sin modificar la vida media de la droga “interactuante”. El efecto es rápido cuando se ingiere uno o dos vasos, pudiendo producir un pico sérico de hasta tres veces el valor habitual. La ingesta diaria de jugo de pomelo está contraindicada en pacientes que reciben drogas metabolizadas por esta vía. Se ha demostrado que la asociación de la ingesta habitual de jugo de pomelo y el bloqueante cálcico felodipina provoca mayor caída de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y efectos vasodilatadores adversos (como “flushing”) que la administración de la droga con agua. Esto no sucede con los otros bloqueantes cálcicos usados más comúnmente como la amlodipina o el diltiazem.

La eritromicina en concentraciones elevadas puede causar prolongación de la repolarización ventricular, arritmia graves como la “torsión de puntas” y muerte súbita. Esta situación puede producirse con la interacción de esta droga con otra que inhiba al citocromo P450 (como antifúngicos imidazólicos, diltiazem o verapamilo), causando una disminución de la eliminación de la eritromicina y un efecto poco conocido en la práctica habitual.

En algunas ocasiones estos efectos pueden ser utilizados clínicamente como ventajas de algunas asociaciones, tal el ejemplo del ritonavir que produce aumento de los niveles séricos de inhibidores de las proteasas, con lo cual se utiliza la asociación para aumentar el efecto antirretroviral.

La inhibición de la actividad de P450 es reversible y en general puede durar 48 a 72 hs desde la suspensión de la droga inhibidora, excepto en algunos casos en donde las enzimas son destruidas (diltiazem, macrólidos, meflopristona, delavirdine), y se deben sintetizar nuevamente.

Por el contrario, la inducción de la actividad de CYP3A puede resultar en la disminución de las concentraciones de droga de hasta el 95%. Tal el caso de las rifamicinas y algunos anticonvulsivantes.

Los sustratos son particularmente sensibles a esta inducción, causando disminución de su acción por aumento de su metabolismo. Los anticonceptivos orales pueden ocasionar sangrado y concepción no deseada con la combinación de drogas de venta libre tales como hipérico o hierba de San Juan (en inglés St. John’s Word) que es un potente inductor). Otra in-

teracción conocida es la falla de eficacia de la ciclosporina e inhibidores de proteasas cuando se combinan con hipérico. El mecanismo de acción involucrado en la inducción es la unión intracelular del inductor con el receptor nuclear. El complejo forma un heterodímero que funciona como factor de transcripción, resultando en la síntesis de nueva proteína CYP3A4.

Lo mismo puede ocurrir con otras familias de citocromo P450. La inducción puede producirse luego de algunas semanas y dura más tiempo luego de la suspensión de la droga.

### **Las distribuciones multimodales**

A diferencia de lo que ocurre con las enzimas de la familia CYP3A, otros grupos del citocromo P450 tienen una distribución poblacional bimodal. Esto es, la mayoría de las personas son clasificadas en: actividad enzimática aumentada, disminuida o nula. En caso de que una droga se elimine especialmente por metabolismo, y que una enzima única del citocromo P40 esté involucrada, el polimorfismo funcional puede tener gran impacto clínico.

Un ejemplo muy bueno de polimorfismo genético es la CYP2D6, que tiene 78 variantes genéticas, la duplicación genética de 3 a 13 copias puede aumentar la actividad enzimática. Los homocigotos para variante nula, es decir, personas que tienen pobre habilidad para metabolizar drogas por este mecanismo se ven en el 29% de los africanos del noreste, 5 a 10% de los blancos y 1 a 2% de la población del sudeste africano. Más de 65% de las drogas comúnmente usadas son metabolizadas por CYP 2D6. La consecuencia clínica más importante es que los metabolizadores pobres o nulos tienen mayor posibilidad de presentar efectos adversos por aumento de los niveles séricos de la droga que no puede ser adecuadamente eliminada.

Como ejemplos podemos citar: el metoprolol, la venlafaxina (se observa aumento de efectos adversos cardiovasculares) y los antidepresivos tricíclicos. En el caso de la codeína, normalmente actúa a través de su metabolismo endógeno hacia la morfina, con lo cual en los metabolizadores pobres, se puede observar una disminución o ausencia del efecto analgésico. Otra situación clínica se presenta en los metabolizadores rápidos en quienes puede no observarse el efecto deseado por disminución rápida de los niveles plasmáticos de la droga.

Por otro lado, existen drogas capaces de inhibir el sistema CYP2D6, tal el caso de fluoxetina, paroxetina y quinidina, a tal punto que podrían convertir a un gran metabolizador en un metabolizador pobre.

Un ejemplo de relevancia clínica es la asociación de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina. En este caso los niveles de tricíclicos pueden aumentar 2 a 4 veces con fluoxetina. Esto puede durar varias semanas luego de la suspensión de la droga.

### **Otros casos**

Los inhibidores de la bomba de protones o IBPs (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol y rabeprazol), la sertralina, fluoxetina y el nelfinavir son metabolizados principalmente por la familia CYP2C19.

Existen variantes genéticas inactivas, dos de ellas (CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3) están presentes en más del 95% de los casos de metabolismo pobre de drogas relevantes. Existe heterogeneidad genética y fenotípica, así 2 a 3% de los blancos, 4% de los negros y 10 a 25% del sudeste asiático tienen pobre metabolismo. Para dar una idea del impacto clínico, la tasa de curación de *Helicobacter Piloni* con amoxicilina depende del genotipo de CYP2C19, de tal manera que se observa una tasa de cura del 28,6% en personas homocigotas para gran metabolismo (es decir aquellos que van a tener rápidamente bajos niveles de IBP sérico), 60% para los heterocigotas de gran metabolismo (la expresión de gran metabolismo será menor, por lo que los niveles séricos de IBP serán mayores) y 100% para aquellos homocigotas para pobre metabolismo (en este caso la concentración de la droga permanece alta más tiempo por pobre metabolismo). La tasa global reportada de cura es de 51,6%. En la práctica cotidiana, esto se resuelve con el triple esquema (IBP + amoxicilina + claritromicina o metronidazol). Los no curados son usualmente homocigotas para gran metabolismo y la erradicación se alcanza con un esquema de dosis más altas. En el reflujo gastro-esofágico la relevancia clínica está menos clara.

En el caso de CYP2C9, también se observa polimorfismo. Drogas metabolizadas por este sistema como fenitoína o warfarina pueden producir efectos clínicos. Se ha demostrado que la dosis de warfarina depende del genotipo CYP2C9. Esta droga interactúa con amiodarona, miconazol y fluconazol ya que las tres últimas son potentes inhibidores del CYP2C9, aumentando los niveles séricos de warfarina y aumentando el riesgo de sangrado.

### **Definiendo las causas de la variabilidad**

¿Qué categorías de factores configuran la respuesta a los fármacos? Clásicamente, la farmacología está delineada en farmacocinética (“PK”, “lo que

el cuerpo le hace al fármaco”) y farmacodinamia (“PD”, “lo que el medicamento le hace al cuerpo”) y el estudio farmacocinético suele subdividirse en: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Como la disponibilidad del fármaco en su sitio de acción es un prerrequisito para la acción del fármaco, tanto la farmacocinética como la farmacodinamia contribuyen a la respuesta del fármaco y siempre son el producto de las características e interacciones entre el medicamento y el sistema general del cuerpo humano.

Los principales aportes del sistema son el genoma y una increíble cantidad de exposiciones ambientales (pasadas y presentes), que se moldean entre sí y dan forma a los niveles biológicos dinámicos (por ejemplo, epigenoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma y tejidos / órganos); a su vez, estos niveles interactúan entre sí a través de procesos complejos.

Por lo tanto, dentro de cada nivel biológico del cuerpo humano, existen factores asociados con la respuesta al fármaco que interactúan continuamente entre ellos (véase como síntesis conceptual la **figura 1**). Entre ellos pueden mencionarse:

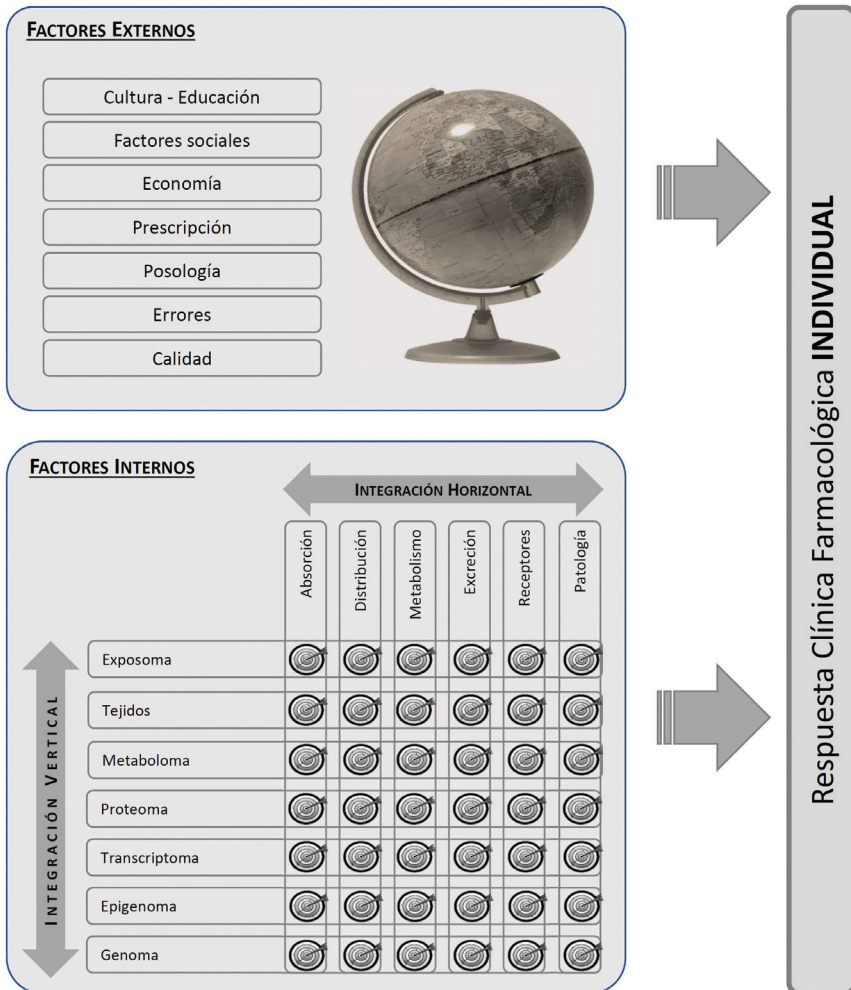
## **Factores específicos de drogas**

### **Las propiedades fisicoquímicas de la droga**

Los diferentes fármacos tienen diferentes propiedades fisicoquímicas, como la solubilidad, la permeabilidad y la propensión a la interacción con una determinada molécula biológica disponible (basada tanto en la forma tridimensional como en la complementariedad de las fuerzas químicas / electrostáticas); estas propiedades son la base de la acción distinta de diferentes drogas<sup>35</sup>.



**Figura 1:**  
**Esquema conceptual sobre las distintas causas de variabilidad en la respuesta farmacológica que deben ser consideradas en un individuo particular**



Sin embargo, la modificación de suministro de un fármaco (por ejemplo, variando la formulación o el sistema de administración) es un método importante para manipular las propiedades de un fármaco dado, alterar su

perfil de absorción e influir en la respuesta. Por ejemplo, administrando la misma dosis oral de 240 mg una vez al día del antagonista del canal de calcio, diltiazem, se ha demostrado que un solo sistema de administración de microesferas aumenta el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC), aumenta la concentración plasmática máxima (Cmax), y reduce significativamente la presión arterial ambulatoria en pacientes hipertensos, en comparación con otros sistemas de liberación<sup>36</sup>.

### **El régimen de drogas**

El régimen farmacológico (dosis, frecuencia de administración, tiempo y ruta) y la forma farmacéutica elegida influyen notoriamente en los resultados.

Los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina pueden personalizar la dosis, la frecuencia y el momento del tratamiento con insulina basándose en las lecturas de glucosa en sangre, junto con la selección de las formulaciones de insulina apropiadas para su requerimiento de insulina con una disminución del riesgo de complicaciones microvasculares<sup>37</sup>.

La falta de adherencia del paciente es un factor pocas veces considerado, pese a ser sustancial en la variabilidad en la respuesta al fármaco observada en la práctica clínica. Por ejemplo, en un estudio de adherencia a la medicación para el asma, 35 y 45% de los pacientes llenaron solo  $\leq 50$  y 51-100% de las prescripciones de medicamentos inhalados, respectivamente<sup>38</sup>. Los factores subyacentes a la adherencia variable no se han estudiado bien. Curiosamente, una reciente encuesta por Internet en EEUU, que investigó el uso de estatinas, informó que la razón más frecuente para la interrupción de estatinas fueron los síntomas adversos musculares asociados<sup>39</sup> y los usuarios que informaron síntomas musculares tenían menos probabilidades de adherencia<sup>40</sup>.

### **Factores del cuerpo humano**

En cada nivel de organización biológica dentro del cuerpo humano, los factores influyen en la farmacocinética y farmacodinamia. Heurísticamente estos factores afectan la calidad intrínseca (por ejemplo, afinidad y capacidad catalítica) de la interacción fármaco-molécula biológica (predominantemente proteína) o la cantidad de molécula disponible para que un fármaco interactúe (por ejemplo, mediante síntesis y degradación). Las consideraciones de calidad y cantidad también se pueden extender a las interacciones

molécula biológica-molécula biológica (por ejemplo, proteína-ADN, proteína-proteína y ARNm-ARNm) que dan forma a la respuesta a nivel de red a la perturbación del fármaco.

### **Farmacogenómica de la respuesta al fármaco**

Ha sido el grupo de factores más estudiado, y la multiplicidad de casos demostrados llevó a que la farmacogenética/farmacogenómica pasara a ser utilizada como sinónimo (en verdad incompleto) de la variabilidad interindividual. Algunos ejemplos claros de este tipo de caso incluyen:

- Variabilidad en la respuesta a anticoagulantes orales de la familia de la Warfarina: Las variantes genéticas rs9923231 (-1639G> A; G3673A) en VKORC1, CYP2C9 \* 2 (rs1799853, R144C), CYP2C9 \* 3 (rs1057910, I359L) y rs2108622 (1297G> A, V433M) en CYP4F2 son factores farmacogenómicos establecidos asociados con requerimientos de dosis estable de warfarina aunque su impacto depende de la etnia<sup>41,42,43</sup>. rs9923231 disminuye la expresión de VKORC1 y se asocia con una disminución de los requisitos de anticoagulantes. CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 son variantes de reducción de la función que disminuyen la actividad enzimática en ~ 30-40 y ~ 80-90%, respectivamente, y se asocian con una vida media prolongada de warfarina<sup>42</sup>. Los estudios genómicos identificaron que rs2108622 en CYP4F2 (menor agotamiento del ciclo de vitamina K) se asocia con mayores requerimientos de warfarina en poblaciones caucásicas y asiáticas, pero no en afroamericanos<sup>44,45,46</sup> mostrando la relevancia de variaciones más allá de las proteínas que interactúan directamente con un fármaco. Finalmente cabe señalar que al menos el 40% de la variabilidad en los requerimientos diarios de dosis de anticoagulantes orales permanece sin explicación, limitando el enfoque reduccionista, quedando pendiente la investigación de otros factores como microRNA y proteómica<sup>47,48</sup>.
- Síndrome de hipersensibilidad abacavir: Hasta el 9% de los pacientes que toman pueden desarrollar este síndrome<sup>49</sup> asociado con HLA-B\*57. La detección preoperatoria elimina completamente las reacciones de hipersensibilidad<sup>50</sup>.
- El inmunosupresor tacrolimus muestra una alta variabilidad interindividual en su biodisponibilidad (5-90%)<sup>51</sup>. Los portadores de CYP3A5\*1 requieren dosis de tacrolimus diarias significativamente mayores en comparación con CYP3A5\*3<sup>52</sup>, y se ha probado su utilización clínica<sup>53</sup>.

Por otro lado, CYP3A4\*22 se asocia a menor metabolismo CYP3A4 y el análisis de SNPs en CYP3A5\*3 y CYP3A4\*22 explica > 60% de dosis ajustada de tacrolimus<sup>54</sup>.

### **Factores epigenómicos**

Clásicamente, la epigenómica representa el estudio de las alteraciones de la expresión génica que son hereditarias entre las divisiones mitóticas de las células somáticas, pero que no son atribuibles a la secuencia de ADN. Los mecanismos epigenómicos prototípicos son la metilación del ADN y las modificaciones de histonas postraduccionales, aunque la regulación por ARN no codificantes, incluidos los microARN, se clasifican cada vez más como fenómenos epigenómicos. El epigenoma es dinámico e influido por muchos factores que incluyen el genoma (por ejemplo, SNP relacionados con la metilación de ADN), el estado de la enfermedad, la farmacoterapia (por ejemplo, ácido valproico e hidralazina) y el tabaquismo. También hay interés en el papel del útero y las experiencias tempranas de la vida que influyen en la vida posterior y la epigenómica puede ser parte integral de dichos procesos. Por ejemplo, las personas expuestas al hambre en tiempo de guerra en 1944-45 tenían diferentes perfiles de metilación en loci implicados en el crecimiento y la enfermedad metabólica (por ejemplo, dentro del transportador regulador del flujo de colesterol, ABCA1) en comparación con los hermanos no expuestos del mismo sexo, en muestras de sangre tomadas seis décadas después de la hambruna<sup>55</sup>. Por lo tanto, aunque la epigenómica es reversible, las experiencias previas de vida probablemente influyan en la respuesta a los fármacos. Varios genes relevantes para la respuesta al fármaco, incluidos los genes que codifican DME, XI, NR y dianas farmacológicas están bajo control epigenético. Por ejemplo, CYP3A4<sup>56</sup>.

Los microARN son ARN no codificantes, de 18-25 nucleótidos de longitud, que conducen a la regulación del ARNm postranscripcional. De los > 2500 miRNAs maduros humanos actualmente identificados, los niveles de expresión de un número creciente se están asociando a una respuesta de quimioterapia diferencial, que incluye miR-21, miR-141 y miR-205<sup>57,58</sup>.

### **Factores proteómicos**

La proteómica es el estudio a gran escala de las proteínas, en particular su expresión, funciones y estructuras, y está determinada por las interacciones entre los niveles genómicos, ambientales y otros niveles biológicos. La cantidad

de proteína disponible para la interacción con un fármaco u otras moléculas biológicas se determina principalmente por sus velocidades de síntesis, procesamiento de proteínas y degradación, que influyen en la respuesta del fármaco. Por ejemplo, durante la inflamación, se produce una regulación negativa de muchos CYP y transportadores de xenobióticos por un mecanismo de supresión transcripcional mediada por citoquinas para reducir la síntesis de proteínas<sup>59</sup>.

Existe un creciente interés en el complejo “fenotipo” del proteoma, particularmente en oncología, para comprender los efectos de los medicamentos y estratificar los regímenes de quimioterapia. Por ejemplo, la proteómica cuantitativa se ha aplicado para caracterizar la respuesta al fármaco y detectar posibles mecanismos de escape terapéutico en líneas celulares de melanoma tratadas con nuevos inhibidores de la proteína de choque térmico 90 (HSP90) y proteína cinasa quinasa activada por mitógeno (MEK)<sup>60</sup>.

### **Factores de nivel de tejido y órgano**

Los factores fisiológicos tanto anatómicos como patogénicos en los niveles de tejido / órgano perturban la respuesta al fármaco. Anatómicamente, la variación del tamaño del tejido afecta el número de células parenquimatosas y el volumen sanguíneo. Por ejemplo, para una dosis dada, el aumento de la adiposidad aumenta la cantidad absoluta de distribución de fármacos lipófilos en el tejido graso.

Los riñones e hígados anatómicamente más pequeños (por ejemplo, en bebés) y la nefrona patológicamente reducida (por ejemplo, en la enfermedad renal crónica) y la abundancia de hepatocitos (por ejemplo, en cirrosis) disminuyen el metabolismo y la excreción absoluta del fármaco, con el efecto neto de aumentar el tiempo de residencia del fármaco.

Fisiológicamente, se predice que la variabilidad interindividual en el tiempo de tránsito intestinal afecta la absorción fraccional de fármacos poco solubles, de liberación lenta y/o de baja permeabilidad<sup>61</sup>. También se ha observado que el daño de la microvasculatura hepática y la congestión sanguínea hepática preceden a la lesión hepatocelular del paracetamol. Esto sugiere que el flujo sanguíneo alterado está involucrado en la patogénesis, aunque su función exacta sigue siendo desconocida<sup>62</sup>.

### **Factores ambientales**

La exposición a sustancias exógenas, incluidas las drogas concomitantes, los alimentos, el alcohol y el tabaco, modifican la respuesta a los medicamentos.

Por ejemplo, los factores específicos del entorno pueden perturbar la farmacodinamia a través de las interacciones medicamentosas, que pueden tener efectos aditivos, sinérgicos o antagonicos.

En segundo lugar, los factores ambientales modifican la farmacocinética. Por ejemplo, la absorción fraccional de levotiroxina en la luz del intestino se reduce mediante quelación con suplementos concurrentes de hierro, calcio o cromo o administración de sevelamer<sup>63</sup>. La ingesta concurrente de alimentos (especialmente los alimentos grasos) reduce el vaciamiento gástrico y ralentiza la absorción intestinal del fármaco. Además, los alimentos pueden disminuir el grado de absorción de los fármacos degradados en el estómago (por ejemplo, penicilina G) y aumentar la absorción de fármacos poco solubles (por ejemplo, griseofulvina)<sup>64</sup>.

La inhibición y la inducción de enzimas metabólicas y/o transportadores de xenobióticos, a través de los alimentos y otros fármacos, constituyen los principales mecanismos ambientales de la modificación farmacocinética del efecto de fármacos.

La expresión de enzimas metabólicas y transportadores está regulada por una interacción compleja de las vías reguladoras de genes influenciadas por receptores nucleares, los que median la inducción/represión por fármacos y alimentos. Por ejemplo, la rifampicina se une al receptor de pregnano X (PXR) que conduce a la heterodimerización con receptor de ácido retinoico y la inducción de enzimas y transportadores fase I y II, incluidos CYP3A4, uridin difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 y glucoproteína P<sup>65</sup>.

Otro ejemplo es la vitamina D activada (que se origina a partir de los alimentos, la suplementación o la síntesis mediada por los rayos UV), que se une al receptor de la vitamina D (VDR) y es un fuerte inductor del CYP3A4 intestinal. Curiosamente, se ha informado una variación estacional significativa en el ARNm de CYP3A4 duodenal junto con una tendencia inversamente relacionada en el ABC de midazolam, probablemente reflejando la variación estacional en la exposición a la luz ultravioleta UV. Interesantemente, CYP1A1 y en menor medida CYP1A2 son inducidos por el tabaquismo y el tabaquismo está asociado con reducción de la metilación de la región promotora del CYP1A1 pulmonar que indica modificaciones epigenómicas asociadas al tabaquismo<sup>66</sup>. El fármaco anti-epiléptico carbamazepina causa la autoinducción de CYP3A4 a través de la inhibición de la histona deacetilasa 1 que se une al promotor CYP3A4,

independiente de PXR, lo que sugiere una perturbación epigenómica inducida por carbamazepina<sup>67</sup>.

## El caso de la falta de efectividad

La falta de efectividad se sospecha cuando un producto no produce la respuesta terapéutica esperable (de acuerdo con los antecedentes del fármaco y a las condiciones del paciente). En este tipo de problemas debe considerarse la posibilidad de la existencia de múltiples circunstancias que actúan como causa, al igual que en otras circunstancias de variabilidad de la respuesta. Sin embargo en la práctica clínica es frecuente encontrar que muchos profesionales solo piensen en la “calidad” de preparados comerciales. Un enfoque correcto debería incluir analizar varios factores como: **(1)** no cumplimiento del tratamiento, uso inadecuado, interacciones, **(2)** individuos no respondedores al principio activo ya sea por tolerancia / taquifilaxia o por resistencia de un individuo, y en caso de descartar las anteriores podría empezar a considerarse **(3)** los problemas de calidad.

Así es de buena práctica que un profesional de la salud organice secuencialmente su búsqueda de causas indagando sobre:

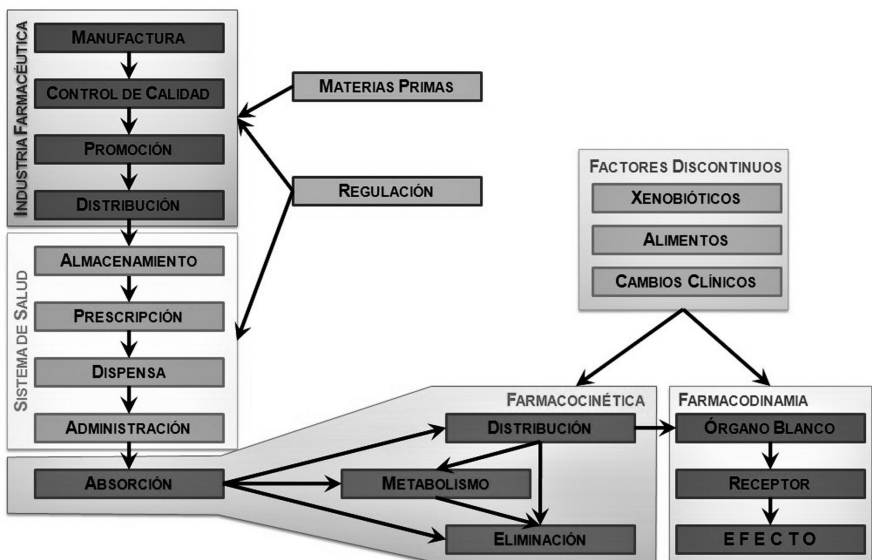
- No cumplimiento del tratamiento, uso inadecuado, interacciones: **(1)** Revisar si el paciente recibe el medicamento (ej.: se niega a ingerirlo, o se niega a recibirlo en la cantidad y tiempo necesarios), **(2)** Revisar si existe un uso inapropiado (para la indicación específica, dosis y duración del tratamiento), **(3)** Investigar comorbilidades no diagnosticadas, **(4)** Revisar planillas de indicaciones médicas (transcripción de dosis, intervalo interdosis, etc.), **(5)** Revisar planillas de enfermería (dosis administrada, condiciones de administración: tiempo de infusión, etc.), **(6)** Observar procedimientos respecto a soluciones inyectables, verificar el tiempo que transcurre entre preparación y administración, **(7)** Observar el fármaco: si la fórmula corresponde a la concentración esperable (soluciones), fecha de vencimiento, si permanece en su envase primario, condiciones de temperatura y humedad en botiquín del área de tratamiento, **(8)** Revisar dispositivos (ej.: bomba de infusión), **(9)** Interacciones: realizar un listado de todos los fármacos que está recibiendo el paciente e investigar interacciones entre éstos, y **(10)** Descartar interacciones no farmacológicas: alimentarias, fitoterapia, drogas ilícitas, etc.
- Individuos no respondedores al principio activo ya sea por tolerancia / taquifilaxia o por resistencia de un individuo: definir la sospecha del equipo de salud en función del evento observado. Esto significa que en la experiencia

del equipo tratante y en función de las condiciones observadas suele haber una sospecha etiológica, y la medida tomada debe ser coherente con ella:

- Si se sospecha un fenómeno de tolerancia y/o resistencia al fármaco, es coherente el proceder al aumento gradual de la dosis sin cambiar la marca comercial, forma farmacéutica o incluso lote. De lo contrario, el efecto que se obtuviera posteriormente no podrá ser atribuido con certeza a un factor determinado.
- Deficiencia en la calidad farmacéutica del producto: de igual manera, si se sospecha un problema de calidad de producto, es recomendable el intentar cambiar el lote utilizado, y si no existe respuesta la marca comercial sin modificar la dosis terapéutica.

Queda claro que las circunstancias clínicas muchas veces “apuran” la toma de decisiones por cuestiones de proteger la salud del paciente, en las cuales muchas veces estos esquemas no pueden ser respetados. Aun así es importante tratar de registrar todos los datos posibles.

**Figura 2:**  
**Factores que deben tenerse en cuenta ante un caso de falta de efectividad**





## Conclusiones

En la respuesta a las drogas existen diferencias interindividuales que pueden estar determinadas por factores farmacodinámicos (sensibilidad droga-órgano receptor) o farmacocinéticos (absorción y metabolismo). La variabilidad interindividual cobra mayor importancia cuando se prescriben drogas con índice terapéutico estrecho.

Si el objetivo es la obtención del mayor rédito fármaco-terapéutico, la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos es un aspecto fundamental. Un número significativo de pacientes (entre el 30 y el 60%) muestra ausencia de eficacia clínica, lo que resulta no sólo en una falla terapéutica sino también en la generación de costos innecesarios<sup>68</sup>. El desarrollo de una terapéutica “individualizada” dependerá de la identificación de todos los factores que afectan la exposición, eficacia y toxicidad de los fármacos, entre los cuales la farmacogenómica es un factor importante pero no el único<sup>69</sup>. Siendo recomendable la combinación de información molecular (genética), no genética, demográfica y la observación clínica para definir el mejor tratamiento para un paciente.

En otros países se ha propuesto la creación de un modelo colaborativo orientado al desarrollo de un sistema de prescripción genómica (Genomic Prescribing System, o GPS), en el camino hacia la “medicina personalizada”<sup>70,71</sup>. Asimismo, medios gráficos de diferente origen vienen augurando una revolución de la prescripción para la segunda década del siglo basada en estas herramientas<sup>72</sup>.

Es difícil predecir el destino final que tome la medicina en este sentido, pero la disponibilidad de distintos biomarcadores geno y fenotípicos contribuirán paulatinamente a maximizar la eficacia y evitar efectos secundarios de las drogas que prescribimos, acercándonos a la antigua premisa médica de tratar pacientes en vez de enfermedades.

## Bibliografía

1. Kantae V, Krekels EH, Esdonk MJ, Lindenburg P, Harms AC, Knibbe CA, Van der Graaf PH, Hankemeier T. *Integration of pharmacometabolomics with pharmacokinetics and pharmacodynamics: towards personalized drug therapy*. Metabolomics 2017; 13:9.
2. Meibohm B, Derendorf H. *Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling*. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35:401-13.

3. Abuhelwa AY, Foster DJ, Upton RN. *A Quantitative Review and Meta-Models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption-Part I: Gastrointestinal pH*. AAPS J. 2016; 18:1309-21.
4. Abuhelwa AY, Foster DJ, Upton RN. *A Quantitative Review and Meta-models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption-Part II: Gastrointestinal Transit Time*. AAPS J. 2016; 18:1322-33.
5. Lai Y, Varma M, Feng B, Stephens JC, Kimoto E, El-Kattan A, Ichikawa K, Kikkawa H, Ono C, Suzuki A, Suzuki M, Yamamoto Y, Tremaine L. *Impact of drug transporter pharmacogenomics on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability - considerations for drug development*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012; 8:723-43.
6. Kerb R. *Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy*. Cancer Lett. 2006; 234:4-33.
7. Mooij MG, Nies AT, Knibbe CA, Schaeffeler E, Tibboel D, Schwab M, de Wildt SN. *Development of Human Membrane Transporters: Drug Disposition and Pharmacogenetics*. Clin Pharmacokinet. 2016; 55:507-24.
8. Sheweita SA. *Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions*. Curr Drug Metab. 2000; 1:107-32.
9. Daly TM, Dumaual CM, Miao X, Farmen MW, Njau RK, Fu DJ, Bauer NL, Close S, Watanabe N, Bruckner C, Hardenbol P, Hockett RD. *Multiplex assay for comprehensive genotyping of genes involved in drug metabolism, excretion, and transport*. Clin Chem. 2007; 53:1222-30.
10. Thompson MD, Cole DE, Capra V, Siminovitch KA, Rovati GE, Burnham WM, Rana BK. *Pharmacogenetics of the G protein-coupled receptors*. Methods Mol Biol. 2014; 1175:189-242.
11. Pirmohamed M. *Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions*. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2014; 15:349-70.
12. Garrod AE. *The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality*. Lancet 1902; 2:1616–1620.
13. Knox WE. *Sir Archibald Garrod's inborn errors of metabolism*. I. Cystinuria. Am J Hum Genet. 1958; 10:3-32.
14. Kalow W. *Malignant hyperthermia*. Proc.R oy. Soc.M ed. 1970; 63:178–180.
15. Beutler, E., Dern, R. J. & Alving, A. S. *The hemolytic effect of primaquine*. VI. *An in vitro test for sensitivity of erythrocytes to primaquine*. J. Lab. Clin. Med. 1955; 45:40–50.
16. Evans DA, Manley KA, McKusick VA. *Genetic control of isoniazid metabolism in man*. Br Med J. 1960; 2:485-91.
17. Vogel F. *Moderne probleme der Humangenetik*. Ergeb Inn Med Kinderheilkd 1959; 12:52-125.

18. Kalow W. *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1962.
19. McCarthy AD, Kennedy JL, Middleton LT (2005) *Pharmacogenetics in drug development*. Philos Trans R Soc Lond B BiolSci 360:1579-1588.
20. Patil J. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: A Brief Introduction*. J Pharmacovigilance 2015;3: e139.
21. Ford EB. *Polymorphism and Taxonomy*, pp. 493-513, The New Systematics (ed. Julian Huxley), Clarendon Press, Oxford, 1940.
22. Cavalli-Sforza LL, Bodmer WF. *The genetics of human populations*, pp 41 and 118. San Francisco: W. H. Freeman & Co, 1971.
23. Vogel F, Motulsky AG. *Human genetics. Problems and approaches*, 2nd edition, p. 435. New York: Springer Verlag, 1986.
24. Harris H. *Principles of human biochemical genetics*, 3rd edition, p. 331. New York: Elsevier/ North Holland Biomedical, 1980.
25. Crow JF. *Basic concepts in population, quantitative, and evolutionary genetics*, p. 14. New York: W. H. Freeman, 1986.
26. Hedrick PW. *Genetics of populations*, p. 67. Boston: Science Books International, 1983.
27. Relling MV, Giacomini KM. *Pharmacogenetics*. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill; 2006. 93-115.
28. Peters EJ, McLeod HL. *Ability of whole-genome SNP arrays to capture 'must have' pharmacogenomic variants* *Pharmacogenomics*. 2008; 9: 1573-7.
29. Palmer LJ, Cardon LR. *Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium*. Lancet 2005; 366: 1223-34.
30. Altman RB, Klein TE. *Challenges for biomedical informatics and pharmacogenomics*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42: 113-33.
31. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE. *Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine*. Clin Pharmacol Ther. 2012;92:414-7.
32. Food and Drug Administration. *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Accedido por última vez el 1/2/2017.
33. Drug Therapy. Review article. *Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response*. Grant R. Wilkinson, N Eng J Med 2005, 352: 2211-21
34. Para consultar interacciones: [www.themedicalletter.com](http://www.themedicalletter.com); [www.druginteractions.com](http://www.druginteractions.com); [www.depts.washington.edu/didbase/](http://www.depts.washington.edu/didbase/)

35. Lahti JL, Tang GW, Capriotti E, Liu T, Altman RB. *Bioinformatics and variability in drug response: a protein structural perspective*. J R Soc Interface 2012, 9:1409–1437.
36. Smith DH, Neutel JM, Weber MA. *Comparisons of the effects of different long-acting delivery systems on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem*. Am J Hypertens 1999, 12:1030–1037.
37. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993, 329:977–986.
38. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. *The prevalence of nonadherence in difficult asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2009, 180:817–822.
39. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. *Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education*. J Clin Lipidol 2013, 7:472–483.
40. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. *Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions*. Curr Pharm Des 2014, 20:6314–6324.
41. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. *Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2012, 7:e44064.
42. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, Whitaker P, Ranganath V, Kumanduri V, McLaren W, et al. *A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose*. PLoS Genet 2009, 5:e1000433.
43. Turner RM, Pirmohamed M. *Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits*. Clin Pharmacol Ther 2014, 95:281–293.
44. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, Whitaker P, Ranganath V, Kumanduri V, McLaren W, et al. *A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose*. PLoS Genet 2009, 5:e1000433.
45. Cha PC, Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Minami S, Kamatani N, Nakamura Y. *Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese*. Hum Mol Genet 2010, 19:4735–4744.
46. Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, Gamazon ER, Konkashbaev A, Daneshjou R, Pluzhnikov A, Crawford DC, Wang J, Liu N, et al. *Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study*. Lancet 2013, 382:790–796.

47. Perez-Andreu V, Teruel R, Corral J, Roldan V, Garcia-Barbera N, Salloum-Asfar S, Gomez-Lechon MJ, Bourgeois S, Deloukas P, Wadelius M, et al. *miR-133a regulates vitamin K 2,3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1), a key protein in the vitamin K cycle.* Mol Med 2012, 18: 1466–1472.
48. Saminathan R, Bai J, Sadrolodabae L, Karthik GM, Singh O, Subramaniyan K, Ching CB, Chen WN, Chowbay B. *VKORC1 pharmacogenetics and pharmacoproteomics in patients on warfarin anticoagulant therapy: transthyretin precursor as a potential biomarker.* PLoS One 2010, 5:e15064.
49. Chaponda M, Pirmohamed M. *Hypersensitivity reactions to HIV therapy.* Br J Clin Pharmacol 2011, 71:659–671.
50. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jagel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, et al. *HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir.* N Engl J Med 2008, 358:568–579.
51. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. *The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation.* Clin Pharmacokinet 2014, 53: 123–139.
52. Tang HL, Xie HG, Yao Y, Hu YF. *Lower tacrolimus daily dose requirements and acute rejection rates in the CYP3A5 nonexpressers than expressers.* Pharmacogenet Genomics 2011, 21:713–720.
53. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, Toupance O, Touchard G, Alberti C, Le Pogamp P, et al. *Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing.* Clin Pharmacol Ther 2010, 87:721–726.
54. Elens L, van Schaik RH, Panin N, de Meyer M, Wallemacq P, Lison D, Mourad M, Haufroid V. *Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients.* Pharmacogenomics 2011, 12:1383–1396.
55. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. *DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific.* Hum Mol Genet 2009, 18:4046–4053.
56. Kacevska M, Ivanov M, Wyss A, Kasela S, Milani L, Rane A, Ingelman-Sundberg M. *DNA methylation dynamics in the hepatic CYP3A4 gene promoter.* Biochimie 2012, 94:2338–2344.
57. Ward A, Shukla K, Balwierz A, Soons Z, Konig R, Sahin O, Wiemann S. *MicroRNA-519a is a novel oncomir conferring tamoxifen resistance by targeting a network of tumour-suppressor genes in ER+ breast cancer.* J Pathol 2014, 233:368–379.
58. Liu MZ, McLeod HL, He FZ, Chen XP, Zhou HH, Shu Y, Zhang W. *Epigenetic perspectives on cancer chemotherapy response.* Pharmacogenomics 2014, 15:699–715.

59. Christensen H, Hermann M. *Immunological response as a source to variability in drug metabolism and transport*. Front Pharmacol 2012, 3:8.
60. Rebecca VW, Wood E, Fedorenko IV, Paraiso KH, Haarberg HE, Chen Y, Xiang Y, Sarnaik A, Gibney GT, Sondak VK, et al. *Evaluating melanoma drug response and therapeutic escape with quantitative proteomics*. Mol Cell Proteomics 2014, 13:1844–1854.
61. Jamei M, Dickinson GL, Rostami-Hodjegan A. *A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: a tale of ‘bottom-up’ vs ‘top-down’ recognition of covariates*. Drug Metab Pharmacokinet 2009, 24: 53–75.
62. Hinson JA, Roberts DW, James LP. *Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis*. Handb Exp Pharmacol 2010, 196:369–405.
63. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. *New medications which decrease levothyroxine absorption*. Thyroid 2007, 17:763–765.
64. LeJ. Drug absorption. The Merck Manual. Available at: [http://www.merckmanuals.com/professional/clinical\\_pharmacology/pharmacokinetics/drug\\_absorption.html](http://www.merckmanuals.com/professional/clinical_pharmacology/pharmacokinetics/drug_absorption.html).
65. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. *Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance*. Clin Pharmacokinet 2003, 42:819–850.
66. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P, Elovaara E, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Hirvonen A, Nurminen T. *Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking*. Cancer Res 2003, 63:8623–8628.
67. Wu Y, Shi X, Liu Y, Zhang X, Wang J, Luo X, Wen A. *Histone deacetylase 1 is required for Carbamazepine-induced CYP3A4 expression*. J Pharm Biomed Anal 2012, 58:78–82.
68. Piquette-Miller M, Grant DM. *The art and science of personalized medicine*. Clin Pharmacol Ther 2007; 8: 311-5.
69. Huang SM, Temple R. *Is this the drug or dose for you?: Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review and clinical practice*. Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 287-94.
70. US Department of Health and Human Services. Report of the Secretary’s Advisory Committee on Genetics, Health and Society. Realizing the potential of pharmacogenomics. Opportunities and Challenges. En: [http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/sacghs\\_pharmacogenomics\\_report1.pdf](http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/sacghs_pharmacogenomics_report1.pdf)(May 2008); consultado 18/04/2018.
71. Ratain MJ. *Personalized medicine: building the GPS to take us there*. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 321-3.
72. Collins FS, McKusick VA. *Implications of the human genome project for medical science*. JAMA 2001; 285: 540-4.

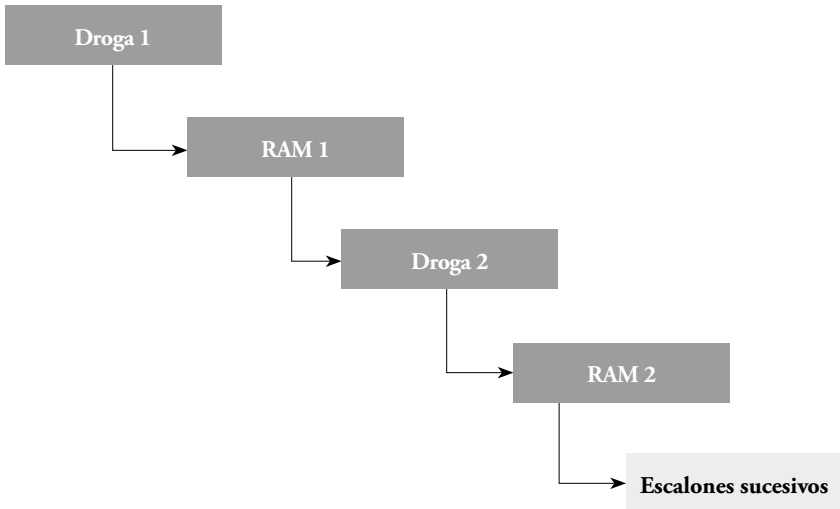


### Definición

El término “Cascada Prescriptiva” fue acuñado para hacer referencia a la situación en la cual una medicación inicial genera una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) que hace necesaria la administración de un segundo medicamento que puede llevar a una segunda RAM y así sucesivamente. Cada medicamento con su RAM genera una especie de cascada o escalón que se muestra en el **gráfico 1**. En la práctica cotidiana no es infrecuente ver cascadas prescriptivas de tres o cuatro escalones.

### Gráfico 1:

#### Desarrollo escalonado de una Cascada Prescriptiva



### Diagnóstico

Se desarrolló un score para la confirmación de estar frente a una cascada prescriptiva (**Tabla 1**) que se basa en diferentes ítems como la evitabilidad del medicamento administrado y de la capacidad de diagnóstico de la RAM generado por el mismo.



**Tabla 1:**  
**Score diagnóstico de Cascada Prescriptiva**

<b>Existencia de RAM, sea esperada o desconocida:</b>	
Dudosa	0
Si	1
Si, pero no comprendida	2
<b>Acción seguida ante la RAM:</b>	
Discontinuación del tratamiento	0
Continúa con reducción de la dosis	1
Continúa igual o se cambia a una droga del mismo grupo	2
<b>Existencia de una segunda droga para el tratamiento de la RAM:</b>	
No	0
Si	1
<b>Resultado global de este nuevo tratamiento:</b>	
El Paciente mejora	0
El paciente empeora o no cambia	1
Una nueva RAM aparece	2
Esta nueva RAM requiere un tercer fármaco	3

*Suma (mínimo requerido 4)*

### **Medicamentos más frecuentemente involucrados en cascadas prescriptivas**

Los grupos farmacológicos más frecuentemente involucrados en las cascadas prescriptivas son similares a los que están involucrados en las RAM, pero con frecuencias diferentes. Para mencionar los más relevantes (aquí solo mencionamos los involucrados; más abajo en el capítulo describiremos las cascadas en situaciones puntuales con más detalle):

- **Antibióticos.** Diferentes grupos de antibióticos generan escalones en cascadas prescriptivas.
  - \* **Beta lactámicos:** imipenem y carbapenem son dos de los ejemplos clásicos que disminuyen el umbral convulsivo y pueden generar convulsiones en pacientes hospitalizados que lleva a diagnósticos erróneos y generación de "escalones" de cascadas.
  - \* **Antibióticos varios:** ante la presencia de diarrea por antibióticos, muchas

veces se genera un diagnóstico apresurado de diarrea por *C. difficile* y se sobremedica, agregando escalones a la cascada.

- **Neuropsiquiátricos.** Drogas como antipsicóticos, que disminuyen el umbral convulsivo pueden provocar convulsiones, generando una situación similar a la mencionada en el párrafo anterior. Otro caso son los hipnóticos que generan síndrome confusional, que llevan a diagnósticos alternativos que terminan agregando más medicamentos a los planes terapéuticos.
- **Cardiovasculares.** Principalmente los diuréticos, que pueden inducir (debido a trastornos hidroelectrolíticos) síndrome confusional, muchas veces malinterpretados y que terminan en tratamientos farmacológicos extras, llevando a nuevos "escalones" de la cascada.
- **Gastrointestinales.** La metoclopramida es un medicamento ampliamente utilizado, muchas veces a dosis excesivas y a pacientes que no debieran recibirlo. Una parte importante de las cascadas se desencadenan por esta medicación, que puede generar convulsiones, síndrome confusional y extrapiramidalismos, muchas veces malinterpretados y sobremedicados.

### Capacidad de prevención o preventabilidad

La aparición sistemática de cascadas prescriptivas es un indicador de falta de calidad en el proceso que va desde la prescripción hasta el diagnóstico del evento médico adverso debido a que para que aparezca una cascada prescriptiva deben al menos aparecer estos factores:

- **Prescripción:** Muchas veces las cascadas prescriptivas se desencadenan por medicamentos que no tenían una clara indicación, lo que hace que las cascadas sean completamente evitables. Lo mismo sucede antes de la administración del segundo medicamento cuando se está ante la presencia de la primera RAM.
- **Diagnóstico del evento médico adverso:** El diagnóstico médico del evento médico adverso es la clave para evitar la cascada y se da en diferentes puntos de la misma. El momento del primer evento médico adverso (el inicial, el no desencadenado por un medicamento) es el origen de la cascada, es donde se puede evitar, en caso de ser posible, la administración de un primer medicamento. Ya veremos más adelante que algunas cascadas son desencadenadas por un error de diagnóstico inicial. Luego, cuando ya aparece la primera RAM es crucial el diagnóstico de la misma y la verda-

dera necesidad de la administración de un segundo medicamento. Muchas de las cascadas serían evitables debido a que la sola suspensión del primer medicamento cortaría la cascada sin ser necesario la administración de un segundo medicamento.

- **Prescripciones posteriores:** la situación ideal (siempre que se pueda ante el correcto diagnóstico) es la suspensión del primer medicamento. Esto no siempre es posible, pero debería ser la primera opción que pensar en toda situación de RAM.

Por ello hemos desarrollado un algoritmo sobre su preventabilidad (ver **Tabla 2**).

Según la preventabilidad de las cascadas prescriptivas se pueden clasificar en tres tipos:

- **Totalmente prevenibles.** Muchas de las cascadas se encuentran en esta clasificación desde el punto de vista general de la observación de la cascada prescriptiva, las mismas pueden ser totalmente prevenibles en las siguientes situaciones.
  - \* **El primer medicamento no era necesario.** Esto sucede muy frecuentemente en la administración de antibacterianos para cuadros virales, que pueden desencadenar reacciones alérgicas, diarrea, cuadros neurológicos. Esta situación es la más grave de todas debido a que se desencadena una cascada que nunca debió haberse presentado generando una morbilidad adicional para el paciente y costos innecesarios para el sistema de salud.
  - \* **Diagnóstico erróneo ante la aparición de la primer RAM.** Esto se observa frecuentemente dentro del análisis de las cascadas. Ejemplos característicos de esta situación son:
    - **Diarrea por antibióticos:** que son tomados como diarrea por *C difficile* y se adiciona al tratamiento otro antibiótico más al esquema cuando muchas veces resulta suficiente la suspensión de los antibióticos iniciales.
    - **Convulsiones por medicamentos.** El ejemplo más paradigmático es la convulsión por beta lactámicos (imipenem, meropenem principalmente) o por metoclopramida que, al aparecer, principalmente en pacientes hospitalizados, se diagnostica como debido a muchas otras

situaciones clínicas (trastornos hidroelectrolíticos, síndrome confusional, sepsis, infecciones del Sistema Nervioso Central, otros) y se medica la convulsión, pero se mantiene la medicación de base que es la que está originando dicho cuadro.

- **Otros cuadros neurológicos.** Extrapiramidalismos, síndromes confusionales por benzodiazepinas, metoclopramida, anticolinérgicos son situaciones que frecuentemente desencadenan cascadas prescriptivas prevenibles al momento del diagnóstico de la primer RAM y que al no ser diagnosticadas generan más "escalones".
- **Necesarias.** Hay cascadas prescriptivas en donde un primer escalón es difícilmente prevenible debido a la situación clínica del paciente y la necesidad de recibir un medicamento determinado. Ejemplos paradigmáticos de estas son:
  - \* **Inmunosupresión en pacientes trasplantados.** los pacientes trasplantados deben recibir medicación inmunosupresora (tacrolimo, sirolimo, micofenolato, belatacept, daclizumab, basiliximab, otros) que generan una disminución de la inmunidad frente a agentes infecciosos agudos y crónicos. La mayoría de los pacientes inmunosuprimidos van a sufrir infecciones oportunistas en algún momento de su tratamiento. En este punto la cascada no es evitable. En este tipo de situaciones lo importante es poder ajustar siempre la medicación para no generar inmunosupresiones excesivas.
  - \* **Neutropenia por quimioterapia.** Al igual que con la descripción arriba mencionada, parte de las RAM de la quimioterapia convencional para el tratamiento de diferentes neoplasias no son evitables. Lo importante es la detección precoz.
- **Intermedias.** En la clasificación de intermedias están todas aquellas cascadas en las cuales se podría hacer algo para disminuir la intensidad o frenar algún escalón pero que por la necesidad de tratamiento es inevitable.

**Tabla 2:**  
**Algoritmo sobre preventabilidad ante una Cascada Prescriptiva**

Pregunta	Evalúa sobre:	Si alguna respuesta es afirmativa
¿Continuó el tratamiento con la misma droga u otra del mismo grupo luego de la aparición de la RAM?	RAM o posibilidad de Cascada Prescriptiva →	<b>Cascada prescriptiva potencialmente prevenible</b>
¿Es la droga genérica o copia o puede administrarse por diferentes vías?	Biodisponibilidad de la droga →	
¿Es una de las drogas una DDC o pasible de interacciones farmacológicas?	Alteraciones e interacciones farmacocinéticas →	
¿Tiene alguna Índice terapéutico bajo?	Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas →	
¿Está alguna de las drogas involucradas dentro de Plan de Gestión de riesgos?	Farmacovigilancia Intensiva →	

### **Cascadas prescriptivas desencadenadas por interacciones medicamentosas**

El evento inicial de una cascada también puede ser desencadenado por una interacción medicamentosa, que un nuevo fármaco desencadenó, pero que se presenta como una RAM del medicamento que ya estaba tomando el paciente, haciendo de la misma que sea totalmente prevenible.

Ejemplos claros de esta situación son los siguientes:

- **Inhibidores enzimáticos administrados a pacientes tratados con Drogas de Dosis Crítica (DDC):** las drogas de dosis crítica son aquellas drogas en las cuales un pequeño aumento en su concentración puede llevar a intoxicación o efectos adversos serios y un pequeño descenso en su concentración puede llevar a falla terapéutica. Son drogas muy pasibles de interacciones medicamentosas con desenlace clínico serio. Ejemplos de estas drogas son los antiepilépticos, anticoagulantes orales, antiretrovirales e inmunosupresores. La administración de drogas con potencial fuerte de

inducción o inhibición enzimática puede desencadenar eventos clínicos que den origen a cascadas prescriptivas.

\* **Quinolonas y DDC.** Ciprofloxacina, norfloxacina y levofloxacina tienen potencial de inhibir el metabolismo de las DDC lo que puede llevar a toxicidades (neurológicas, sangrados, toxicidad renal) y que al no hacer un diagnóstico adecuado de que se debe retirar la quinolona, puede llevar a una cascada farmacológica.

\* **Macrólidos y DDC.** Eritromicina y claritromicina tienen potencial inhibitorio enzimático que puede generar lo mismo que se detalla en el párrafo anterior.

- **Desplazamiento proteico a pacientes tratados con DDC.** Las DDC son todas drogas con unión proteica muy elevada y la administración transitoria de un segundo medicamento de alta unión proteica puede provocar desplazamiento y toxicidad. Los aines son el ejemplo clásico que pueden llevar a dicha situación clínica, diagnóstico erróneo y desencadenamiento de cascadas.

## Conclusiones

Para concluir el capítulo podemos indicar los siguientes puntos sobre las cascadas prescriptivas.

- Son un indicador negativo de uso irracional de medicación
- Es una problemática creciente.
- Surgen muchas veces de la naturalización de la RAM como parte de los tratamientos.
- Muchas son totalmente prevenibles y en las que son necesarias pueden evitarse "escalones".

## Bibliografía

- . Rochon PA, Gurwitz JH. *Drug therapy*. Lancet 1995; 346: 32-6.
- . Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. *The prescribing cascade*. Aust Prescr 2011; 34: 162-6.
- . Rochon PA, Gurwitz JH. *Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade*. Br Med J 1997; 315: 1096-9.
- . Hunt LM, Kreiner M, Brody H. *The changing face of chronic illness management in primary care: A qualitative study of underlying influences and unintended outcomes*. Ann Fam Med 2012; 10: 452-60.

- . Ponte ML, Ragusa M, Serra HA. *Enfoque práctico para la prevención de reacciones adversas medicamentosas y potenciales interacciones medicamentosas*. Prensa Med 2011; 98: 684-91.
- . Ponte ML, Ragusa M, Armenteros C, Wachs A. *Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual*. Medicina (B Aires) 2013; 73: 35-8.
- . Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
- . Liu PT, Argento VS, Skudlarska BA. *Prescribing cascade in an 80-year-old Japanese immigrant*. Geriatr Gerontol Inter 2009; 9: 402-4. 9. Nguyen PV, Spinelli C. *Prescribing cascade in an elderly woman*. Can Pharm J (Ott) 2016; 149: 122-4
- . Weiss BD, Lee JK. *Aging: is your patient taking too many pills?* J Fam Pract 2012; 61: 652-61.
- . Mallet L, Spinewine A, Huang A. *The challenge of managing drug interactions in elderly people*. Lancet 2007; 370: 185-91.
- . Petrone K, Katz P. *Approaches to appropriate drug prescribing for older adult*. Prim Care 2005; 32: 755-75.
- . Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al. *A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs*. Arch Intern Med 2005; 165: 808-13.
- . Caughey GE, Roughead EE, Pratt N, Shakib S, Vitry AI, Gilbert AL. *Increased risk of hip fracture in the elderly associated with prochlorperazine: is a prescribing cascade contributing?* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19: 977-82.
- . Vegter S, de Jong-van den Berg LT. *Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect-angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough*. Br J Clin Pharmacol 2010; 69: 200-3.
- . Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD, et al. *Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: an opportunity to reduce harm*. Int J Qual Health Care 2012; 24: 239-49.
- . Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D, McLachlan A. *Deprescribing*. Aust Prescr 2011; 34: 182-5.
- . Vasen W, Fiorentino RM. *Farmacovigilancia. Una herramienta poco utilizada*. Medicina (B Aires) 2006; 66: 257-62.
- . Brodsky PT, Papale RM, Bignone IM. *Farmacovigilancia hospitalaria en Buenos Aires*. Medicina (B Aires) 2014; 74: 84-5.

## 31 / CONCIENTIZACIÓN SOBRE LA FARMACOVIGILANCIA Y LOS MEDIOS SOCIALES DIGITALES

MARÍA GUADALUPE GARCÍA DARDERES  
MARÍA GABRIELA PAPAIZIAN

Actualmente existe un creciente interés en los Medios Sociales Digitales (MSD) como fuente de datos para las actividades de farmacovigilancia. La farmacovigilancia en sí misma opera en un ambiente de alto ruido y de baja certeza más allá de las definiciones de procesos y el marco regulatorio que la contiene. La introducción de grandes volúmenes de MSD en el flujo de trabajo de farmacovigilancia puede agravar los problemas con recursos manuales limitados para realizar la identificación de eventos adversos y procesamiento. Los avances recientes en informática médica han dado lugar a métodos para desarrollar programas que pueden ayudar a los expertos en la detección de informes de seguridad de casos individuales (ICSR por sus siglas en inglés, lo cual significa Individual Case Safety Report) válidos dentro de los MSD.

La actividad de vigilancia de los medicamentos en la etapa preclínica de la investigación es designada a fin de identificar eventos y reacciones adversas ocurridas en poblaciones de estudio determinadas. En los ensayos clínicos se incluyen diferentes tipos de poblaciones con tamaños muestrales variables, que son selectivos (con criterios de inclusión y exclusión), y que dependen de múltiples factores (como por ejemplo: la fase de investigación y la prevalencia patológica de estudio).

Sin embargo, muchas reacciones adversas son identificadas luego de que la medicación se encuentra comercializada, es decir inserta en el “mundo real” que no logra controlar con la exhaustividad de un ensayo clínico. Por este motivo, en esta etapa intervienen distintas poblaciones, medicaciones concomitantes, patrones de dosificación, uso off-label e incluso uso errado de la medicación, y es sumamente rico recolectar información de seguridad.

Conforme a la definición de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se la define como la ciencia o actividad relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier problema ocurrido con una medicación, constituyendo la



notificación de un caso individual de evento adverso (ICSR) que posteriormente será enviado conforme a los tiempos regulatorios de cada país, a la autoridad regulatorio competente.

De esta manera se incrementa y agudiza la actividad de farmacovigilancia en cuanto a la detección de señales con el fin de identificar y complementar la información que se haya recopilado durante la instancia de investigación clínica.

Como mínimo, un caso para poder ser reportado debe contener al menos los siguientes datos:

**1)** paciente identificable, **2)** reportante identificable, **3)** droga sospechada y **4)** descripción del evento. En los últimos años, los MSD han sido propuestos como una nueva fuente de información para la identificación de eventos adversos individuales, que no pueden ser obtenidos por las vías tradicionales (llamadas telefónicas, e-mails, reporte de profesionales de la salud, reporte de consumidores, etc.).

En la actualidad, los consumidores de medicamentos se han volcado hacia los MSD no sólo para adquirir información sino también para comunicar que le está ocurriendo con algún producto. (Por ejemplo: La droga “x” me hace sentir cansado.) Esto representa un nuevo desafío, dado que tenemos la posibilidad de mayor riqueza y diversidad de datos y la oportunidad de conocer la mirada/opinión de los pacientes, pero también genera un desafío dado que debemos adquirir rápidamente la capacidad para procesar la información correctamente.

Publicaciones de investigaciones realizadas en relación a este tema han demostrado que la mayoría de las comunicaciones (posteos) en los MSD no cumplen con los cuatro datos mínimos de un caso individual (ICSR). Si a eso le sumamos la imposibilidad de realizar un seguimiento del caso, debido al anonimato del reportante, la captura de información en los medios es realmente un desafío.

De la misma forma, las autoridades regulatorias han tenido que revisar sus legislaciones en materia de MSD, como es el caso de la Unión Europea en donde en algunos países los titulares de registro deben registrar sólo los eventos adversos que se manifiesten en sus propias páginas o foros, mientras que en otros países actualmente las regulaciones se encuentran en revisión para poder abordar este tema y cumplir con las tendencias globales. De esta forma, cada vez es más frecuente la detección de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) o información relevante de seguridad en

los MSD. Tanto en cuentas de usuarios individuales o empresas, en blogs, en páginas científicas específicas, publicación online de artículos científicos, etc. Lo que se observa es un aumento significativo que se encuentra en ascenso.

Así es como se han indexado una cantidad significativa de revistas con investigaciones científicas que impactan en las búsquedas bibliográficas. Cuando se trata de eventos adversos (ya sea de un paciente identificable o de un grupo de pacientes) las agencias regulatorias a nivel mundial solicitan notificarlo a la autoridad como espontáneos.

Esta tarea, de recolección de información de seguridad y eventos adversos brinda grandes beneficios tanto para la comunidad científica como los pacientes. Es posible que esta tarea genere señales, que se comparten entre las autoridades regulatorias. La seguridad de los medicamentos una vez autorizados se evalúa en estas bases de datos, originando la información relevante que posteriormente se incluye en las fichas técnicas y en los prospectos o que puede incluso modificar las condiciones de autorización de los medicamentos.

Existen algunas consideraciones en relación al acceso de los medios de comunicación. Las redes sociales manejan un gran volumen de información y las mismas pueden ser consideradas como fuente de datos. Incluyen nuevas tendencias y agregan puntos de vista de grupos más amplios. En este capítulo, se analizarán los problemas logísticos relacionados con el uso de las redes sociales como una fuente de datos para fines de monitoreo, así como también el gran valor que aporta a la comunidad científica la existencia y uso masivo de los medios sociales de comunicación mundial.

Para abordar el tema de las redes es necesario describir sus características y desafíos, aceptando que la información online puede resultar sesgada y poco confiable. A continuación se destacan estos aspectos:

### **a) Acceso a los datos**

En primer lugar, existe un desafío en relación al acceso a los datos. Los MSD tienen varias restricciones y regulaciones sobre la cantidad de datos a los que puede acceder. En Facebook y Twitter es posible recolectar publicaciones tanto propias, de amigos o públicas. Suelen tener un límite de tiempo en online, y las publicaciones o tweets que se eliminan no se pueden recuperar. Asimismo, cada país se gobierna con sus propias leyes y puede diferir la forma en que se regula la confidencialidad de datos y protección de datos personales.

Lo realmente interesante de este punto es que la voz a gran escala de los informes de los pacientes tiene un enorme potencial para informar la investigación en salud, ya que agrega experiencia, actitudes y comportamientos.

### **b) Calidad de los datos**

El segundo obstáculo que se plantea es la calidad de los datos en los MSD. Las publicaciones puede ser difíciles de comprender, ya que la forma de redactar en las redes sociales no maneja los mismos códigos que las publicaciones científicas o estándares convencionales. Contienen errores gramaticales, neologismos, palabras fuera del vocabulario, expresiones de uso local o por un determinado grupo etario y hasta ¡emoticones!. Por lo tanto, el objetivo es manejar los atributos específicos de las plataformas, conocer qué significa un re tweet, favoritos, “me gusta”, hashtag y trending topics. Además de mapear la lengua vernácula vs. los términos estandarizados técnicos (*preferred terms* del diccionario *MedDRA*).

### **c) Confiabilidad de los datos**

En esta misma sección es apropiado incluir la confiabilidad de los datos. Se conocen plataformas científicas seguras, pero al tener un abanico inmenso de opciones de búsquedas existen otras que no lo son. Para esto es preciso conocer el trabajo que plantea una organización como Fake News Challegance. En ella los objetivos son abordar el problema de las noticias falsas mediante la organización de una competencia para fomentar el desarrollo de herramientas que ayuden a los inspectores a identificar engaños. Así como también deliberar sobre la desinformación en las noticias utilizando el aprendizaje automático, el procesamiento del lenguaje natural y la inteligencia artificial.

### **d) Sesgos**

Como se mencionó al inicio de los desafíos, el sesgo moviliza directamente a los medios. Tanto en quiénes son los que reportan la información, cuál es su edad y cómo se define su ideología y moral en relación al reporte y difusión de un evento adverso. Las personas que publican pueden no ser expertas en farmacología, y cualquier persona o grupo que tenga acceso a internet puede estar en línea para manifestarse. Por tanto, se generan dos sesgos: el de información (cuando la misma se publica) y el de recolección-procesamiento de datos.

### **e) Procesamiento de los datos**

Otro desafío importante está ligado al procesamiento de datos. Al monitorear las redes sociales el resultado se enfrenta grandes cantidades de datos (BigData). Para poder filtrar y esclarecer los resultados de la búsqueda de eventos adversos es posible utilizar algoritmos y revisar los modelos de alertas. Estos últimos pueden haber sido “entrenados” con datos obsoletos y requieren actualización a datos de pruebas actuales. Otra propuesta en relación al procesamiento es verificar la forma de indexar para no perder información, ya que recuperarla es imprescindible (el proyecto WEB-RADR usó MongoDB).

En la etapa del procesamiento es recurrente la necesidad de fusionar datos de distintas redes (Twitter, Facebook, Instagram, LINE, etc.). El desafío yace en cómo combinar estos diversos recursos para obtener una fuente de datos más completa. Se podría hacer un mapeo en relación a los trending topics/hashtags de las distintas plataformas para lograr la fusión y procesar los datos obtenidos.

### **f) Anonimización de datos**

Por último, otro obstáculo se encuentra a la hora del reporte. Es importante remarcar la necesidad de anonimizar información específica del usuario y es un requisito a cumplir cuando se obtiene un reporte de una red social. Hay que tener especial recaudo con lo que se elimina, ya que si es demasiada información antes del procesamiento y análisis, entonces se contaría con información interesante incompleta. En este punto es fundamental respetar la legislación de cada país acerca de los datos personales.

En este contexto, es conocido que los reportantes de eventos no suelen volcar la información de las redes en los canales tradicionales de reportes que proponen las autoridades regulatorias. Los agentes sanitarios son conscientes de este comportamiento que tiene al infrarreporte por la vía regulada, y algunas agencias han desarrollado aplicaciones para celulares y otros dispositivos, con el fin de facilitar el reporte y concientizar. Un ejemplo de esta acción es la propuesta de la autoridad inglesa (MHRA) que desarrolló la *Yellow Card App* que permite ser descargada para reportar de forma sencilla y su uso es muy intuitivo y claro.

Por último, al profundizar en la farmacovigilancia y los MSD es necesario mencionar en este capítulo la importancia del desarrollo de WEB-RADR. El MHRA es el coordinador y la entidad administradora de un proyecto

innovador que busca utilizar los poderes de nuevas tecnologías y modos de comunicación con fines de farmacovigilancia. WEB-RADR surgió como respuesta a la convocatoria de proyectos de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI), siendo liderado por líderes expertos a nivel mundial provenientes de agencias reguladoras, mundo académico e industria. Brinda la posibilidad de detectar de forma temprana eventos o reacciones adversas en las redes, y permite que se actúe activamente desde la farmacovigilancia.

Por tanto, esta iniciativa ha planteado los siguientes objetivos:

- Establecimiento del marco regulatorio para las redes sociales y las RAM.
- Mayor acceso público a las autoridades regulatorias competentes.
- Involucrar a los pacientes en la concientización y notificaciones de temas de seguridad.

Es importante que el uso de los MSD sirva en mayor medida para que los pacientes tomen conciencia acerca del uso correcto de los medicamentos, evitar situaciones de eventos adversos ocurridas por interacciones que pudieron preverse y por sobre todas las cosas evitar que el uso de redes sociales sustituya la consulta con un profesional de la salud. Los MSD pueden servirnos de herramientas muy útiles, pero no sustituyen el conocimiento y experiencia de un profesional de la salud.

- Mejorar los métodos de exploración de redes sociales para la farmacovigilancia.
- Ofrecer una plataforma para monitorear los efectos de la minimización de riesgos

Muchos productos recientemente lanzados cuentan con planes de gestión de riesgos, siendo fundamental la monitorización de los eventos a largo plazo. De esta forma, toda herramienta que facilite esta actividad, tanto para el profesional de la salud que trata al paciente así como también para la industria farmacéutica y pacientes será de gran utilidad, porque permitirá actualizar la información y garantizar la veracidad de los datos.

Para concluir con el estrecho vínculo que mantienen los MSD y la farmacovigilancia, se confirma que el régimen de protección de datos no prohíbe el procesamiento de datos.

Establece condiciones con respecto a cuándo, sobre qué base y cómo se lleva a cabo ese procesamiento en relación con los “datos personales” y otorga derechos a los sujetos de la información. Por lo tanto, el desafío es tomar toda la información (BigData) y utilizarla en favor de la seguridad de los medicamentos.

Las redes sociales ocupan un rol fundamental entre los ciudadanos, por lo cual la farmacovigilancia no puede quedar supeditada a simples herramientas convencionales, sino más bien debe implementar herramientas que permitan conectar a los pacientes con información segura y posibilitar notificaciones de eventos adversos en tiempo real.

Las redes sociales han crecido en usuarios y han tenido un impacto en múltiples áreas de la vida cotidiana. Son muchas las disciplinas que se encuentran en la curva de aprendizaje sobre el cambio que crean las redes sociales (ejemplos sobran en la educación, psicología, relaciones laborales, marketing, etc.). Por tanto, la ventaja es que las personas que trabajan en farmacovigilancia también son usuarios de los MSD, y este conocimiento les permite entender y poder desarrollar su creatividad en cuanto al monitoreo de las redes con un balance benéfico positivo para la farmacovigilancia. El trabajo en conjunto de varias entidades con distintas visiones y experiencias, como el ejemplo de WEB-RADR, puede consolidar una llave para la gran puerta al mundo de los medios sociales. Quedan muchas buenas ideas, regulaciones, aplicaciones y aprendizajes por robustecer en cuanto a lo explicado, y el deseo es potenciar a la farmacovigilancia como una ciencia dinámica que se ajusta a las necesidades de progreso que plantea la globalización y el desarrollo de la sociedad. La seguridad de los medicamentos, para salvaguardar la vida y el bienestar de los pacientes es el motor de esta relación y los medios deben ser estudiados en detalle para promover nuestro objetivo.

## **Bibliografía**

- . Comfort S, Perera S, Hudson Z, Dorrell D, Meireis S, Nagarajan M, et al. *Sorting Through the Safety Data Haystack: Using Machine Learning to Identify Individual Case Safety Reports in Social-Digital Media*. Drug Saf. 2018; doi:10.1007/s40264-018-0641-7.
- . MedDRA. Disponible en <https://www.meddra.org/>. Consultado: 15 marzo 2018.
- . WEB-RADR. Disponible en <https://web-radr.eu/>. Consultado: 15 marzo 2018.
- . *Yellow Card Scheme - MHRA*. Disponible en <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>. Consultado: 15 marzo 2018.
- . *Fake News Challenge*. Disponible en <http://www.fakenewschallenge.org/>. Consultado: 15 marzo 2018.

## 32 / FUENTES NO TRADICIONALES DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

MARÍA LAURA JOUSSE - VERÓNICA PLANS

### Introducción

Tradicionalmente, las fuentes de reporte de eventos adversos para las compañías farmacéuticas eran los profesionales de la salud (que informaban sobre posibles eventos adversos en forma directa o a través de los visitadores médicos), los pacientes y consumidores que se comunicaban en forma directa o, en algunos casos, a través de *call centers* y, en menor medida, la literatura médica o científica.

En los últimos tiempos han surgido nuevas iniciativas o se ha expandido el alcance de otras, lo que ha generado que los departamentos de farmacovigilancia de las compañías farmacéuticas y las agencias regulatorias deban extremar las medidas para asegurar el correcto manejo de la información de seguridad que pueda llegar a ser recabada durante esas iniciativas. En este capítulo nos centraremos en los programas de apoyo a pacientes, uso de medios digitales interactivos y las actividades de investigación de mercado como fuentes alternativas para el reporte de eventos adversos.

Los programas de soporte a pacientes e investigaciones de mercado no son siempre fáciles de identificar y pueden abarcar un amplio rango de actividades. Esto incluye sistemas de recolección de información como por ejemplo registros, otros programas de soporte a pacientes o de manejo de la enfermedad, encuestas a pacientes o profesionales de la salud, etc.

Por otro lado, los medios digitales y, particularmente, los medios digitales interactivos constituyen un componente de la vida cotidiana en la mayoría de las sociedades. Estos medios no solo sirven a modo informativo (como puede ser un diario digital) sino que también son un canal importante de comunicación social (redes sociales como Facebook, Twitter). Muchos pacientes elijen las redes sociales para discutir sobre efectos adversos de los tratamientos. Esto genera un importante volumen de información espontánea y en tiempo real. Se ha sugerido que, de suceder en la actualidad, revisando las redes sociales, se hubiera tardado solamente entre cinco y siete



días en identificar el “desastre de la talidomida”. Las agencias reguladoras han mostrado, en los últimos años, un interés creciente en obtener información de seguridad de los productos farmacéuticos a través de páginas web patrocinados por empresas farmacéuticas, publicaciones en redes sociales, programas de soporte a pacientes, investigaciones de mercado, como nuevas fuentes potenciales para analizar la seguridad de los medicamentos. Es por esto que cualquier informe de evento adverso obtenido de estos sistemas/ fuentes debe ser identificado y procesado según corresponda.

### **Programas de apoyo a pacientes**

En 2012, la *Agencia Regulatoria de Medicinas y Productos para la salud* (MHRA, por sus siglas en inglés), agencia reguladora del Reino Unido, llevó a cabo una inspección de farmacovigilancia de rutina en una compañía farmacéutica líder a nivel global. En esta inspección, la MHRA encontró 80.000 reportes de eventos adversos de drogas comercializadas en Estados Unidos que habían sido identificados a través de un programa de apoyo a pacientes patrocinado por esta compañía farmacéutica y que no habían sido debidamente reportados. A pesar de que una investigación posterior de la *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA, por sus siglas en inglés) concluyó que esta nueva información de seguridad no impactaba sustancialmente el perfil de riesgo beneficio de las 19 moléculas involucradas, el laboratorio farmacéutico podría afrontar importantes sanciones.

Los programas de apoyo a pacientes se han ido extendiendo en los últimos tiempos. Estas actividades constituyen programas organizados e implementados por, o en nombre, de una compañía farmacéutica que implican el contacto directo o indirecto (a través de un tercero) con un paciente o cuidador con el objetivo de completar y reforzar la orientación provista por el médico, ayudarlos a acceder y/o administrar la medicación del paciente e impactar positivamente en su calidad de vida. Los ejemplos incluyen actividades más tradicionales, como la provisión de tarjetas de descuento, capacitación o educación específica sobre enfermedades o productos farmacéuticos, orientación sobre el acceso a los medicamentos, programas de adherencia hasta actividades más modernas como aplicaciones móviles para manejo de enfermedades o comunidades patrocinadas en redes sociales.

Como vemos, los programas de apoyo a pacientes no solo se han incrementado en número y alcance, sino que también han ido mutando en los métodos

de comunicación con los pacientes o sus cuidadores, reflejando lo que ocurre en la sociedad actual. Esto quiere decir que cada vez se utilizan más los medios digitales interactivos como WhatsApp, Twitter, Instagram, etc.

En el marco de esos programas, el titular de registro de comercialización (TARC) puede recabar información sobre el uso de sus productos farmacéuticos. Asimismo, los pacientes o sus cuidadores podrían informar sobre eventos que hayan ocurrido con medicación concomitante y que pueda constituir importante información de seguridad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, esta información de seguridad es obtenida incidentalmente al propósito principal del programa. La mayoría no están diseñados para recabar activamente información de seguridad. Sino que usualmente, se efectúan preguntas generales que están más enfocadas en conocer el estado de salud de los pacientes. Al responder a estas preguntas, los pacientes suelen brindar información de seguridad, así como también pueden mencionarla voluntariamente durante cualquier interacción que puedan tener (por ejemplo, por mensajes de texto, email, etc.).

Esta evolución ha generado que se extienda la cantidad de medios que deben ser revisados para identificar posibles eventos adversos. De hecho, se ha estimado que alrededor del 80% de los programas de apoyo a pacientes contienen datos no estructurados, por ejemplo, emails, redes sociales, etc.

### **Investigaciones de mercado**

¿Qué es una investigación de mercado? La investigación de mercado es el proceso que comprende las acciones de identificación, recopilación, análisis y difusión de información con el propósito de mejorar la toma de decisiones de marketing. El objetivo de implementar una investigación de mercado en el entorno de empresas farmacéuticas es el de conocer el potencial de un producto en el mercado local. Por ejemplo, se busca comprender la percepción de un producto o material promocional. En esencia, se busca conocer al cliente.

Estas actividades, así como los programas de soporte a pacientes mencionados anteriormente, no tienen como objetivo recolectar información de seguridad de sus productos. Sin embargo, es muy probable que, según el tipo de preguntas que se realicen durante la investigación de mercado, se brinde información de seguridad. Esto ha llevado a que se consideren como una fuente alternativa de reporte de eventos adversos.

## Medios digitales interactivos

Las compañías farmacéuticas utilizan cada vez más las redes sociales para comunicarse e interactuar con audiencias externas. Pueden utilizarse canales propios, como foros de discusión en sitios web propios, o redes sociales de terceros, como Twitter o Facebook. Asimismo, muchas veces se recurre al uso de celebridades o *influencers* para generar conciencia sobre una patología en particular o promocionar productos de venta libre.

Por otro lado, muchas compañías farmacéuticas recurren al “social listening”, que consiste en el monitoreo de contenidos publicados en redes sociales con el objetivo de obtener información de su interés.

La cantidad y naturaleza casi instantánea de las redes sociales proporciona oportunidades para el monitoreo en tiempo real de cualquier tema de interés. Por ejemplo, se analizaron los datos de Twitter para determinar epicentros de los terremotos en Japón. Incluso podría ser utilizado para la captura de informes de eventos adversos y detección rápida de señales si es utilizado correctamente.

Sin embargo, existen ciertos retos que deben ser considerados:

- a) Los medicamentos pueden describirse por sus marcas, ingredientes activos, coloquialismos o grupo terapéutico (por ejemplo, “analgésico”).
- b) Se puede hacer referencia a los eventos adversos utilizando expresiones idiomáticas creativas o términos no encontrados dentro de los léxicos médicos existentes.
- c) La naturaleza informal de las redes sociales resulta en una gramática pobre, errores ortográficos, abreviaturas y uso de jerga.
- d) Imposibilidad de identificar a los pacientes o notificadotes.
- e) Imposibilidad de realizar seguimiento del caso ni poder contactar a un profesional de la salud para que lo avale.

A estos retos se suman implicancias éticas en cuanto al uso de información disponible en redes sociales. Los usuarios de redes sociales generalmente pueden ajustar la configuración de privacidad de sus cuentas para que algunos datos sean “privados” y otros datos estén “abiertos” al público. Pero, solo porque alguien no ha mantenido sus publicaciones en redes sociales “privadas” no significa necesariamente que esté de acuerdo con que esa información sea utilizada para un fin para el cual no consintió específicamente.

El volumen y la velocidad de los datos generados a partir de las redes sociales ofrecen grandes oportunidades para el avance en farmacovigilancia.

Sin embargo, para poder aprovechar todo el potencial que las redes sociales tienen para ofrecer, aún queda un número importante de cuestiones por resolver. Algunas de estas cuestiones son de naturaleza técnica, mientras que otras requieren una consideración cuidadosa desde perspectivas regulatorias y éticas.

Debemos poder comprender qué valor agregan las redes sociales a los procesos de farmacovigilancia actuales, en qué consiste ese valor agregado y qué procesos y aspectos regulatorios necesitan ponerse en marcha.

## **Regulaciones internacionales**

### ***Programas de apoyo a pacientes e investigaciones de mercado***

La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) no cuenta con requerimientos específicos para el reporte de eventos adversos provenientes de fuentes como programas de apoyo a pacientes.

Según las Guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP, por sus siglas en inglés) módulo VI, los reportes de seguridad originados a través de estos programas deben ser considerados como informes solicitados (*solicited reports*). Los TARC deben contar con mecanismos de registro y notificación similares a aquellos implementados para otros informes de este tipo (estudios clínicos, estudios no intervencionales, registros, programas de uso compasivo).

### ***Medios digitales interactivos***

Los TARC están obligados por la legislación europea a establecer y mantener un sistema de farmacovigilancia y registrar todas las sospechas de reacciones adversas de las que tomen conocimiento. Esta legislación se amplía con las GVP que describen las responsabilidades del TARC para registrar presuntas reacciones adversas a partir de *medios digitales*. El módulo VI de las GVP de junio de 2012 recomendaba específicamente que todos los casos individuales de informes de seguridad (ICSR, por sus siglas en inglés) se capturen, registren e informen de acuerdo con las normativas vigentes.

En septiembre de 2014 el módulo VI de GVP fue actualizado para exigir que los TARC revisen regularmente los sitios web bajo su control para identificar posibles reacciones adversas. También estipula que se considera una buena práctica para el TARC el monitoreo de sitios externos, como grupos de pacientes o grupos sobre enfermedades específicas, dependiendo, la frecuencia del monitoreo de los riesgos asociados con el producto farmacéutico.

Las GVP sugieren que, si el TARC está al tanto de una sospecha de reacción adversa en sitios externos debe evaluar si el posteo cumple con los criterios para ser notificado y, si es así, debe manejarlo de la misma manera que un informe espontáneo.

## **Regulación local**

En Argentina, la disposición de ANMAT N° 5358/12, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV), no se refiere específicamente a los informes de seguridad provenientes de las fuentes discutidas en este capítulo. Sin embargo, en el proyecto de disposición sobre notificaciones al sistema de farmacovigilancia (ANMAT-MED-SNF-001-01), publicado en el sitio web de ANMAT para consulta pública, la ANMAT establece que el TARC debe asegurar una adecuada búsqueda y notificación de casos susceptibles de ser notificados a la Autoridad Sanitaria en todos los medios sociales de comunicación pertenecientes a la compañía. No hay mención específica a investigaciones de mercado ni programas de apoyo a pacientes.

## **¿Cómo mitigar el riesgo?**

Según lo presentado anteriormente, resulta imperativo que tanto los TARC como también las autoridades regulatorias aseguren la implementación de un sistema que permita el adecuado manejo de la información de seguridad proveniente de estas fuentes.

Como mínimo, las compañías farmacéuticas deberían implementar las siguientes acciones:

- El responsable de farmacovigilancia debe estar informado sobre cualquier iniciativa de este tipo con el fin de tomar las acciones pertinentes para el manejo de la información de seguridad recabada.
- Los departamentos involucrados en estas iniciativas (tales como asuntos médicos, marketing, excelencia comercial, ventas, etc.) deben tener en cuenta los riesgos, las obligaciones y los recursos de farmacovigilancia necesarios para llevar a cabo las mismas. En algunos casos, puede ser necesario contratar recursos adicionales para poder manejar adecuadamente la información recabada.
- Contar con un procedimiento operativo estándar que describa las responsabilidades de cada una de las partes involucradas y se detallen las acciones mencionadas anteriormente.

En caso de contratar a un tercero para realizar esta actividad (agencia de investigación de mercado, agencia de medios, etc.) se deben considerar los siguientes puntos adicionales:

- Llevar a cabo una exhaustiva revisión del tercero con el objetivo de garantizar que pueda cumplir con los requerimientos de farmacovigilancia (registro y comunicación al TARC siguiendo plazos establecidos de la información de seguridad identificada).
- Entrenamiento de todo el personal del TARC y del tercero involucrado en identificación de información de seguridad.
- Existencia de un documento contractual entre el TARC y el tercero donde se describan las responsabilidades de cada una de las partes.
- Reconciliaciones con una frecuencia acordada entre ambas partes para asegurarse que toda la información de seguridad haya sido recibida correctamente por el TARC.

Es aconsejable llevar un registro de este tipo de actividades, especialmente en aquellos TARC que cuentan con un volumen elevado. El cumplimiento de estos procesos puede ser objeto de auditorías o procesos de calidad internos con el fin de asegurarse que dichos procesos se lleven a cabo en forma adecuada.

## Conclusiones

¿Cómo se debe evaluar la información de seguridad proveniente de estas iniciativas? ¿En qué medida esta información contribuye a conocer mejor el perfil de seguridad de un producto farmacéutico? Estos son algunos de los interrogantes que surgen al analizar el impacto de estas iniciativas.

La calidad de la información obtenida a partir de estas iniciativas generalmente es baja y carece de una evaluación médica; no debería ser considerada de la misma forma que los reportes espontáneos. Sin embargo, no puede ser dejada de lado ya que, manejada en forma adecuada, puede ser una importante fuente de alertas de seguridad.

Por lo tanto, es crítico que el responsable de farmacovigilancia del TARC esté involucrado desde las etapas tempranas de planificación, diseño y aprobación de estas iniciativas. Esta es la única forma de asegurar que la información de seguridad sea recabada, analizada, notificada a las autoridades regulatorias y, además, contribuya a las actividades de detección de señales.

## Bibliografía

- . Palmer E. Roche, *Genentech overlooks 80.000 adverse reaction complaints*. FiercePharma. En: <https://www.fiercepharma.com/regulatory/roche-genentech-overlook-80-000-adverse-reaction-complaints> Consultado: 25 de mayo de 2018.
- . EMA/MHRA Audit on Patients Support Programs. IMS Health PowerPoint Presentation.
- . Sloane R, Osanlou O, Lewis D et al. *Social media and pharmacovigilance: A review of the opportunities and challenges*. Br J Clin Pharmacol, 2015; 80 (4): 910-920.
- . Sakaki T, Okazaki M, Matsuo Y. *Earthquake shakes Twitter users: real-time event detection by social sensors*. In: Proceedings of the 19th international conference on World wide web. Raleigh, North Carolina, USA: ACM, 2010; 851–60.
- . Tucker E. *How pharmaceuticals can avoid the side effects of social media*. MITSloan Management Review 2013; 08 April.
- . Golder Su et al. *Systematic Review on the prevalence, frequency and comparative value of adverse events data in social media*. Br J Clin Pharmacol, 2015; 80 (4): 878-888.
- . European Commission. Commission Implementing Regulation 520/2012. Off J Eur Union 2012; 55: 5–25. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025> En pdf. Consultado: 20 de mayo de 2018.
- . European Commission. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Official J Eur Comm 2001; 44: 67–128. Disponible en: [http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE\\_200183EC\\_OF\\_THE\\_EUROPEAN\\_PARLIAMENT.pdf](http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf) Consultado: 20 de mayo de 2018.
- . European Commission. Regulation 726/2004. Off J Eur Union 2010; 47: 1–33. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726) En pdf. Consultado: 20 de mayo de 2018.
- . Disposición de ANMAT N° 5358/12. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV). Proyecto de disposición sobre notificaciones al sistema de farmacovigilancia (ANMAT-MED-SNF-001-01) Disponible en: <http://www.abpi.org.uk/media/1592/110504-final-abpi-pen-psp-guidance.pdf> Consultado: 25 de mayo de 2018.
- . [www.ama.org/resources/Pages/Dictionary.aspx?dLetter=M&dLetter=M#market+research](http://www.ama.org/resources/Pages/Dictionary.aspx?dLetter=M&dLetter=M#market+research)

### **33 / PROGRAMA DE SOPORTE A PACIENTES: DISEÑO, MONITOREO Y DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS**

**EVERARDO VÁZQUEZ MORENO - EVANGELINA BREDA**

Desde el momento en el que una molécula se convierte en un potencial medicamento comienza un camino largo hasta el momento que dejamos de hablar de “potencial”. De hecho, durante este tiempo, muchas moléculas quedan en el proceso de investigación preclínica (animales) o clínica por haber fallado algunas de las múltiples pruebas que debe sortear en el camino hacia la comercialización.

Durante la fase clínica, de manera paulatina y cada vez más profunda, todo medicamento es sometido a la difícil tarea de garantizar su efectividad, eficacia, pero sobre todo su seguridad. Se emplean diversos métodos de estudio, especialmente diseñados para poder asegurar estas tres condiciones, entre otras. Todo ese camino no será descrito en este capítulo pero es importante tener en cuenta que durante el mismo el foco puesto sobre el desempeño de este “potencial” producto farmacéutico es muy riguroso. Con el pasar de los años, y la experiencia, las autoridades regulatorias de todo el mundo afinaron sus técnicas de control sobre estos procesos con el fin de garantizar que aquel medicamento, cuando esté disponible para quien la necesite, sea, entre otras cosas, seguro.

#### **El camino no termina en el lanzamiento de un producto**

Durante el proceso de investigación clínica, se pretende desafiar a este medicamento a una población lo más representativa posible. Sin embargo, cuando llega al mercado, es cuando realmente se conoce el impacto del mismo en cuanto a su efecto, eficacia y, por supuesto, su seguridad.

Cuando esto ocurre es cuando realmente podemos identificar el desempeño de un medicamento. Cuando está comercializado es cuando por primera vez sale al mundo real, a un grupo de pacientes no tan controlados, quienes incorporan ese medicamento a su tratamiento para tratar una enfermedad. Es entonces que diferentes participantes como los profesionales de la salud, sociedad e industria farmacéutica son responsables de estar atentos y garantizar que ese medicamento, además de eficaz, sea seguro.



En lo que corresponde a las compañías farmacéuticas en los últimos años han sabido combinar el interés comercial sobre sus productos con las condiciones de control de seguridad que se les exige. De hecho, se emplean estrategias comerciales que permiten equilibrar lo que la industria exige con el cumplimiento de las regulaciones internacionales y locales.

### **Sobran los motivos**

Una de las estrategias que cada vez es más utilizada es la de acompañar a esos pacientes, ya no tan controlados por los protocolos de prueba, que incluyen en sus tratamientos un nuevo producto farmacéutico.

De eso se tratan los programas de soporte a pacientes. Son actividades diseñadas con el objetivo de garantizar la adherencia del paciente sobre el producto y la obtención de información de seguridad antes desconocida (farmacovigilancia), dejando atrás protocolos rigurosos en donde el “potencial medicamento”, se emplea en pacientes específicos, tratamientos puntuales y, por supuesto, condiciones especiales (también llamadas “ideales”).

Existen diferentes tipos de programa de soporte a pacientes. Algunos están específicamente enfocados en brindar información sobre el acceso al medicamento. Otros, un poco más complejos, también incluyen acompañar al paciente en el uso del mismo desde el punto de vista de su administración (por ejemplo aquellos que incluyen algún dispositivo para su dispensación). También existen los que combinan ambas, brindarle soporte al paciente y acompañarlo durante su experiencia con el producto. El programa de soporte a pacientes adecuado puede acortar tiempos al paciente para acceder al medicamento, brindar adherencia y lograr diferenciar la marca comercial al mejorar su experiencia con el producto. (*Martini, 2015*)

Más allá de los beneficios comerciales, también permite a la industria farmacéutica conocer aún más sobre sus productos desde el punto de vista de su seguridad y alimentar su contenido en información científica robusta en beneficio de la seguridad de los pacientes/consumidores. Cualquier contacto con el paciente es una buena oportunidad de obtener información. Es por eso que la industria debe estar preparada para captar esa información e interpretarla correctamente.

### **¿Qué? ¿Cómo? ¿Por qué?**

Según la Guía de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia (GVP, por sus siglas en inglés) publicada por la Agencia Europea de Medicina (EMA, por

sus siglas en inglés) se define como programas de soporte a pacientes a un sistema organizado en el que un titular de la autorización de comercialización recibe y recopila información relacionada con el uso de sus productos medicinales. Algunos ejemplos son los programas de apoyo a pacientes y de manejo de enfermedades posteriores a la autorización, encuestas a pacientes y proveedores de servicios de salud, recopilación de información sobre el cumplimiento del paciente o esquemas de compensación/reintegro. (*Guideline on good pharmacovigilance practices GVP, 2017*)

La implementación de programas de soporte a pacientes implica la apertura de comunicación de doble vía con consumidores, pacientes y/o profesionales de la salud e implica para la industria farmacéutica asumir un riesgo que debe estar dispuesto a correr.

En farmacovigilancia, la gestión de riesgos es una actividad global determinada para salvaguardar la salud de los pacientes. Se autoriza un medicamento sobre la base de los resultados de estudios preclínicos y clínicos. Estos estudios generalmente se llevan a cabo en un pequeño número de pacientes en entornos controlados, por ejemplo, edad restringida, comorbilidad, comedición y excluyendo poblaciones especiales como la población de edad avanzada, niños, mujeres embarazadas y lactantes. En el momento de la autorización, el balance riesgo-beneficio se considera positivo. Sin embargo, no todos los riesgos reales o potenciales han sido identificados en el momento de la autorización. La gestión de riesgos es un conjunto de actividades realizadas para la identificación de riesgos, la evaluación de riesgos, la minimización o prevención de riesgos y la comunicación de esos mismos riesgos. (*G.S. Dieck, 2013*)

Sin embargo, cuando hablamos de riesgo en programas de soporte a pacientes (PSP de aquí en adelante), nos referimos específicamente a la probabilidad de que la información que se obtendrá en el marco del mismo, no sea debidamente interpretada desde el punto de vista de seguridad de los productos. Por ejemplo, si en un programa de soporte a pacientes que implica el asesoramiento en el acceso a un medicamento, quien toma contacto con el paciente desconoce sobre la detección de eventos adversos, esa información de seguridad puede obviarse, con consecuencias sobre perfil de seguridad del producto y, finalmente, sobre los pacientes.

Por lo tanto, al momento de la toma de decisión de incorporar un programa de soporte a pacientes, se deben contemplar los riesgos asociados a la pérdida de información de seguridad, mediante estrategias de diseño que permitan no

solamente asegurar que la información sea debidamente capturada sino también la monitorización de las interacciones con pacientes y el adecuado seguimiento.

Los PSP implican la interacción directa con pacientes y/o profesionales de la salud. Sin embargo, no tienen como propósito principal la generación de información de seguridad.

Una vez identificada la razón por la cual se toma la decisión de implementar un programa de soporte a pacientes, se deben considerar algunos aspectos. El primero corresponde al objetivo de la comunicación directa y a quien estará dirigida. Existen programas de soporte a pacientes que implica la comunicación directa con el mismo, ya sea para asesoramiento sobre el acceso al producto o bien para brindar información sobre su uso. Otros, sin embargo, se tratan de proveerles a profesionales de la salud y, a través de ellos a los pacientes, asistencia financiera como, por ejemplo, descuentos en productos, reembolsos, etc.

El segundo aspecto que se debe considerar es el método o medio que se utilizará para la comunicación con el paciente. Existen varias opciones con las que la industria farmacéutica cuenta a la hora de abrir comunicación con un paciente o profesional de la salud. Estas pueden variar entre comunicaciones telefónicas, encuentros con profesionales de la salud y hasta incluso aplicaciones telefónicas móviles. Todas ellas tienen una característica en común que debe ser atendida y es la posibilidad de obtener información de seguridad a partir de dicha comunicación.

Finalmente, lo que se debe abordar son las estrategias elegidas para el monitoreo de dicha información. Esto implica un sistema de revisión constante de las interacciones entre la industria farmacéutica y sus pacientes.

Una vez definido el motivo, método y monitoreo, existen varios tipos de PSP que pueden adecuarse a las necesidades de la industria farmacéutica. Sin embargo, cabe destacar que los PSP no son estudios formales ejecutados basados en un protocolo estructurado. Además, en cuanto al tipo de reportes de seguridad generados a partir de estas actividades se consideran solicitados por tratarse de reportes provenientes a sistemas de recolección de información organizada (dado que existe una razón puntual para la apertura de comunicación). (*GPV-EMA. Medicines, 2017*)

## **Clasificación de PSP**

Dependiendo del objetivo por el cual se pretende la apertura de comunicación entre la industria farmacéutica y los pacientes y/o profesionales de la

salud, existen tres grandes categorías de programas de soporte a pacientes que pueden implementarse.

### ***Programa de adherencia***

Se trata de programas designados para el uso de múltiples métodos de interacción para reforzar la adherencia a un tratamiento.

Existen varios factores que pueden contribuir a la pérdida de adherencia de un paciente que pueden variar desde la confusión del paciente sobre las condiciones del tratamiento, desconocimiento sobre las características del producto y su perfil de seguridad hasta impedimentos económicos para acceder al mismo. Algunos de esos factores pueden conducir a una falta de adherencia intencional y otros a una falta de adherencia no intencional.

Con el objetivo de asegurar la adherencia, se opta por distintos métodos de interacción con el paciente. Algunos de ellos incluyen programas de educación a pacientes (se provee información sobre la patología y tratamiento), asistencia en la administración del producto (mediante programas de enfermería a domicilio, por ejemplo) o recordatorios sobre el producto y tratamiento mediante mensajes de texto o aplicaciones móviles.

Algunos ejemplos de este tipo de programas incluyen la posibilidad de que el paciente contacte una línea de enfermeras para obtener información. Sin embargo, también existen programas con frecuentes llamadas de soporte dirigidas por enfermeras capacitadas que siguen una guía para brindar apoyo y asesoramiento educativo. Al paciente no se le pregunta directamente sobre los efectos adversos, pero los siguientes tipos de preguntas pueden estimular la notificación de eventos adversos: “¿Está tomando sus comprimidos?”, “¿tiene dudas sobre tomar su medicamento?”. Ya sean llamadas entrantes o salientes, un correo electrónico con posibilidad de recepción de respuesta o cualquier otro método de comunicación de doble vía, siempre debe contemplar la posibilidad de notificación de eventos adversos. Para minimizar el riesgo de pérdida de información de seguridad, se debe desarrollar un plan de capacitación sobre farmacovigilancia a quienes participen del mismo y un plan de monitoreo y seguimiento adecuado como método de aseguramiento de la efectividad del plan.

Dentro de este tipo de programas, se encuentran los de fidelización o cumplimiento. Estos tienen como objetivo acompañar al paciente desde la obtención del medicamento hasta el acompañamiento durante el tratamiento.

Son habituales para pacientes bajo tratamiento con productos que incluyen algún dispositivo para su administración o que requieren de visitas médicas para el monitoreo estricto.

Este tipo de programas son sostenidos en el tiempo (pueden durar años) y dependiendo del producto, tratamiento y perfil del paciente pueden incluir desde visitas de enfermeras a domicilio, hasta la gestión de exámenes médicos de control. El monitoreo en este tipo de programas debe ser establecido antes de su inicio y debe cumplir con controles específicos, que se mencionarán más adelante.

### ***Gestión de enfermedades***

Se trata de programas sin especificidad de producto farmacéutico, es decir, dirigido a pacientes bajo más de un tratamiento. Tiene como característica principal la educación del paciente para aumentar la conciencia de la enfermedad y mejorar el manejo de la enfermedad.

Generalmente se realiza a través de sesiones grupales utilizando material educativo y tiene como objetivo mejorar la calidad de vida individual a través de la educación, mediante talleres y/o charlas grupales. Sin embargo, el registro de pacientes para este tipo de programas se da a través de invitaciones telefónicas, correos electrónicos, etc.

Los eventos adversos se pueden mencionar voluntariamente durante el transcurso de las interacciones.

Estos programas suelen incluir una comunicación con el profesional de la salud brindándole información sobre los temas discutidos con el paciente durante la interacción y lo alienta a continuar el diálogo abierto con el paciente sobre sus enfermedades, medicación y adherencia al mismo.

### ***Aplicaciones móviles y mensajes de texto***

Con una estructura más simple, se consideran también programas de soporte a aquellos que incluyan interacciones on-line como por ejemplo aplicaciones para Smartphone, envío de mensajería de texto, e-mails, etc.

Si bien las aplicaciones móviles pueden ser solo de carácter informativo o sin captura de información del paciente o su tratamiento, para que la misma esté disponible para su descarga, la empresa farmacéutica debe proveer de información de contacto en caso de necesitarlo por cuestiones técnicas de funcionamiento de la aplicación. La posibilidad de contacto con la empresa

farmacéutica se considera una interacción y, por lo tanto, una oportunidad de obtención de información de seguridad.

En cuanto a los mensajes de texto y correo electrónico, la posibilidad de respuesta por parte del receptor de la información hacia el remitente se la considera una potencial interacción y, por lo tanto, potencial reporte de evento adverso. A diferencia del caso de las aplicaciones móviles, en este caso se puede optar por envío de información mediante mensajes de texto (SMS) o e-mail con la funcionalidad de “no respuesta” (non-reply), cerrando así la posibilidad de respuesta y por lo tanto eliminando el riesgo de pérdida de obtención de información de seguridad.

### **Diseño, implementación, monitorización y cierre**

Ya sea con el fin de promover la adherencia a un tratamiento, acceso a la medicación o brindar información, los PSP deben diseñarse de manera tal que también se garantice la minimización al máximo del riesgo de pérdida de información de seguridad durante todas las interacciones.

Durante el diseño de estos programas, para establecer el riesgo que implicaría su implementación, se deben contemplar los siguientes aspectos.

- 1. Tipo de sujetos:** a quién estará dirigido el programa, si directamente a pacientes, profesionales de la salud, etc.
- 2. Cantidad estimada de sujetos:** la cantidad estimada de sujetos debe contemplar también la cantidad de interacciones con los mismos durante el programa. A mayor cantidad de interacciones y sujetos, mayor será la probabilidad de aparición de eventos adversos a reportar y mayor deberá ser el monitoreo.
- 3. De qué producto/enfermedad:** si el programa se trata de brindar información sobre una enfermedad puntual y sobre un tratamiento específico (producto específico), el riesgo será mayor y probablemente se requieran de acciones adicionales de monitoreo para disminuir el de riesgo de pérdida de información de seguridad.
- 4. Canal de comunicación:** se trata del método por el cual se abrirá una doble vía de comunicación con el sujeto. Las opciones de canales de comunicación son variadas, pero las más frecuentes son mediante llamados telefónicos, visitas individuales y correo electrónico. En todos estos casos, se debe planear un método de monitoreo efectivo. A mayor cantidad de

canales de comunicación implementados en el programa, mayor será el riesgo de pérdida de información de seguridad, por lo que se deben contemplar acciones adicionales de mitigación de riesgo.

- 5. Frecuencia de comunicación por sujeto:** se trata de programas en donde los pacientes son registrados y existe la posibilidad de recontactarlos a modo de seguimiento. A mayor número de comunicaciones por sujeto, mayor será la probabilidad de reporte de evento adverso.
- 6. Condición médica asociada al programa:** la condición médica influye en el riesgo del programa debido a que si se trata de condiciones médicas complejas (por ejemplo enfermedades raras, o crónicas, como cáncer, HIV, etc.), se recomienda implementar acciones adicionales de mitigación de riesgo debido a la alta probabilidad de reporte de eventos adversos.
- 7. Complejidad del programa (proveedores):** la incorporación de proveedores (que pueden ser uno o más) implica asegurar que quienes representen al laboratorio farmacéutico en la interacción con sujetos, estén debidamente entrenados y cuenten con las herramientas necesarias para la detección y reporte de eventos adversos de acuerdo con los requerimientos regulatorios locales. La incorporación de proveedores incrementa el riesgo de pérdida de información y se recomiendan acciones adicionales de mitigación de riesgo, como monitoreo frecuente, puntos de control y chequeo de información recolectada.

Una vez detectado el grado de riesgo de un determinado programa, se debe analizar el material que se utilizará en el mismo (guiones, material informativo, encuestas, posibilidad de comentarios, etc.). Esta tarea es de suma importancia para las acciones de minimización de riesgo de pérdida de información. Por ejemplo, si se planea consultar al paciente sobre su experiencia con cierto tratamiento, la combinación de respuestas podría considerarse un evento adverso. Una de las acciones frecuentes de minimización de riesgo es el desarrollo de capacitaciones puntuales sobre aspectos específicos del producto o la patología a los representantes en contacto con los pacientes con el fin de asegurar su completo entendimiento sobre el producto y, por supuesto, sobre su perfil de seguridad.

Una vez asegurado que el programa ha sido diseñado con el fin de minimizar el riesgo, es importante asegurar que todas las vías de comunicación sean debidamente identificadas y cuenten con un proceso de chequeo sobre su

funcionamiento. Esto aplica a aquellos programas que incluyan sistemas de captura de datos de pacientes, envíos de correos electrónicos o la disponibilidad de una aplicación en una tienda móvil. A este proceso se lo considera “Chequeo de tecnología”. Toda tecnología aplicada a cualquier programa debe ser adecuadamente testada antes del comienzo del mismo.

Dependiendo del riesgo asociado al programa y de las acciones de minimización de riesgo implementadas durante su diseño, se sugiere implementar acciones de chequeos de calidad a lo largo de su ejecución, independientemente de la utilización o no de tecnología al mismo.

Existen varias formas de chequeo de información en programas de soporte a pacientes pero esto depende de cada programa en sí. Dado que se tratan de programas en donde se captura información de pacientes (nombre, patología, tratamiento, etc.), el registro de información debe ser monitoreado. Para ello se emplean métodos de análisis de información que incluyen la captura de una muestra de información obtenida que no contenga información de seguridad y se debe revisar a fin de asegurar que los métodos de minimización de riesgo son efectivos.

Otro método de revisión de efectividad de las acciones de minimización de riesgo incluye chequeos sobre las tecnologías aplicadas al mismo (por ejemplo, que los sistemas de recolección de datos funcionen correctamente). En el caso de que durante estas actividades se detecten eventos adversos no reportados, se debe reformular el método de minimización de riesgo de pérdida de información.

Independientemente de la duración del programa, al momento de su finalización, se debe asegurar que las dobles vías de comunicación han sido debidamente cerradas, finalizando así con la posibilidad de interacciones y, por consecuencia, de pérdida de información de seguridad.

## **Trabajo con proveedores**

La mayoría de los programas de soporte a pacientes suelen involucrar a proveedores que brindan servicios que implican la interacción con pacientes o profesionales de la salud.

La contratación de terceros para la ejecución de programas de soporte a pacientes permite a la industria farmacéutica derivar acciones y responsabilidades sobre el mismo a empresas especializadas en este tipo de actividades. Sin embargo, es la propia empresa farmacéutica la que debe asegurarse de que se imple-



menten todas las acciones de minimización de riesgo de pérdida de información posibles a fin de garantizar el cumplimiento de reporte de eventos adversos.

Para ello, se han desarrollado estrategias de seguimiento a proveedores que incluyen entre otros, el acuerdo contractual por parte del proveedor de reporte de eventos adversos, capacitación específica sobre los productos o patologías involucradas y entrega de reportes de seguimiento, entre otros.

### **Regulaciones locales**

Las regulaciones locales en Latinoamérica todavía no contemplan una regulación específica para este tipo de actividades, es responsabilidad de los laboratorios farmacéuticos cumplir con los requisitos de reporte de eventos adversos. Sin embargo, cuando un programa de soporte a pacientes es empleado, la cantidad de información que se puede recolectar supera a la que podría obtenerse de los reportes de evento adverso espontáneo.

Es por eso que estos programas requieren de una estructura que permita aprovechar la oportunidad de obtención de información que puede ir más allá del requisito básico de reporte (cuatro criterios mínimos), que exigen las agencias regulatorias. Es una oportunidad para incluso ampliar el perfil de seguridad de los medicamentos.

En los últimos años, las autoridades regulatorias pusieron el foco sobre los planes de gestión de riesgo de los productos farmacéuticos. Mediante estrategias de monitoreo, entrenamiento sobre recolección de información, procesamiento y seguimiento, los programas de soporte a pacientes se convirtieron en una de las fuentes principales de detección de riesgos asociados a los medicamentos. En muchas ocasiones, gracias a los programas de soporte a pacientes, se logró avanzar sobre el tratamiento de riesgos potenciales e información faltante incluida en los planes de gestión de riesgo.

Si bien el impulsor de estos programas se basa en estrategias comerciales, los programas de soporte a pacientes permiten obtener información sobre el desempeño de sus productos e incrementar la seguridad de los pacientes.

Las autoridades regulatorias de todo el mundo están pendientes de la participación de la industria en la obtención de información de seguridad de sus productos y la industria farmacéutica no debe desaprovechar esa oportunidad.

## **Bibliografía**

- . (OPS/OMS), G. d. (2013). *Criterios éticos para la promoción, propaganda y publicidad de medicamentos*. Washington D.C, USA: ISBN 978-92-75-31780-8 .
- . G.S. Dieck, R. S. (2013). "Preparing for safety issues following drug approval: pre-approval risk management considerations". *Ther Adv Drug Saf*, 4, 220-228.
- . GPV-EMA. Medicines, E. M. (28 de July de 2017). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2)*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies.
- . Mark McClellan, A. N. (2010). *A National Strategy To Put Accountable Care Into Practice*. Health Affairs, 982-990.
- . Martini HE. (2015). *Patient Support Programs That Deliver Results*. ZS Associates.
- . Mlake-Lye IM, H. S. (2013). *Inpatient fall prevention programs as a patient safety strategy: a systematic review*. *Ann Intern Med.* , PMID: 23460095.



## 34 / ESTRATEGIAS IMPLEMENTADAS PARA HACER FARMACOVIGILANCIA DE HEMODERIVADOS DESDE UNA INDUSTRIA DE PRODUCCIÓN PÚBLICA DE MEDICAMENTOS

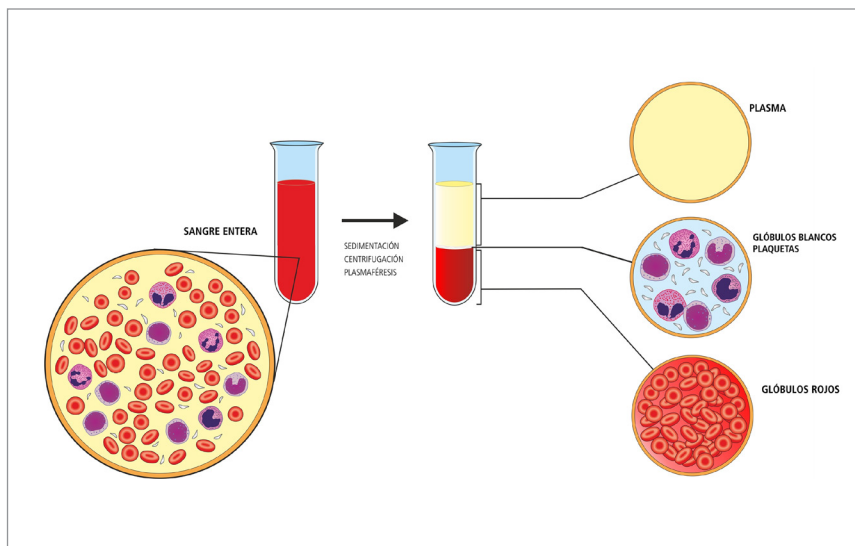
DANIELA FONTANA - CAROLINA I. BARROS HERRERO  
ROXANA N. RIVERO

### Características generales de los medicamentos hemoderivados

Los medicamentos hemoderivados constituyen un grupo particular y diferenciado dentro de las especialidades farmacéuticas. Conceptualmente se consideran hemoderivados a aquellos medicamentos cuyo principio activo proviene principalmente del plasma de donantes voluntarios sanos.

El plasma es la parte líquida de la sangre y se obtiene a partir de la donación de sangre o plasma, gracias a la solidaridad de la población. El plasma no puede ser producido, ni comprado, por este motivo los medicamentos hemoderivados son escasos a nivel mundial. En la Argentina la donación de sangre o plasma es altruista, voluntaria y no remunerada. Los responsables de su extracción son los bancos de sangre, que dependen generalmente de hospitales públicos y/o privados.





Luego de la obtención del plasma, esta materia prima se somete a procesos industriales de fraccionamiento, purificación y formulación. Los hemoderivados de uso terapéutico se encuentran normalmente en el plasma humano y, dado su estructura proteica compleja, no pueden obtenerse mediante los métodos generales de síntesis química o biológica. A escala industrial, la producción de medicamentos hemoderivados consta de un proceso de fraccionamiento global del plasma, recolectado a partir de muchos de donantes. El objetivo básico del fraccionamiento consiste en someter el plasma a una serie de procesos tecnológicos de purificación y concentración, que permitan obtener las distintas proteínas plasmáticas en un vehículo seguro y eficaz, apto para su uso terapéutico. Los métodos de elaboración empleados por la industria farmacéutica son variados, según las proteínas a obtener. El procedimiento clásico incluye el fraccionamiento basado en la crioprecipitación y en la precipitación fraccionada de grupos de proteínas con etanol frío, en condiciones controladas y a baja temperatura. Básicamente, se pueden utilizar dos estrategias: el método de Cohn-Oncley o el de Kistler-Nishmann.

En la actualidad también existen en el mercado medicamentos hemoderivados elaborados a partir de glóbulos rojos como por ejemplo la hematina, o empleando técnicas de biología molecular, tal es el caso de algunos factores de la coagulación.

## El Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC)

En 1963 un grupo de profesionales de la Facultad de Medicina de la UNC presentó al presidente Arturo Illia un proyecto para la elaboración de una planta productora de derivados plasmáticos. En 1964, Illia donó los fondos reservados de la presidencia y fundó el Laboratorio de Hemoderivados definiendo que estuviese bajo la órbita de la UNC para protegerlo de poderosos intereses que reinaban en dicha época.

El Laboratorio es una empresa pública sin fines de lucro que posee un claro objetivo social: “Mejorar la calidad de vida de las personas, elaborando medicamentos accesibles, seguros, de alta calidad y eficacia terapéutica”.

Desde sus inicios ha asumido y mantenido un fuerte compromiso social que le permitió generar un valioso impacto en los sectores más vulnerables de la sociedad argentina y de América Latina. El Laboratorio sustituye importaciones de medicamentos de alto valor terapéutico, elabora medicamentos huérfanos, regula los precios del mercado y lleva adelante un programa de donación de medicamentos para personas que no poseen cobertura de salud ni recursos económicos para tratar sus enfermedades.

El Laboratorio posee tres divisiones de producto: **1)** Medicamentos Hemoderivados, Medicamentos Biológicos inyectables endovenosos e intramusculares que tratan enfermedades críticas que pueden afectar de manera grave la salud de las personas, **2)** Fármacos Inyectables de bajo volumen, medicamentos que se utilizan en la red hospitalaria, y **3)** Derivados de tejidos óseos, injertos óseos que se utilizan en implantes odontológicos y traumatológicos.



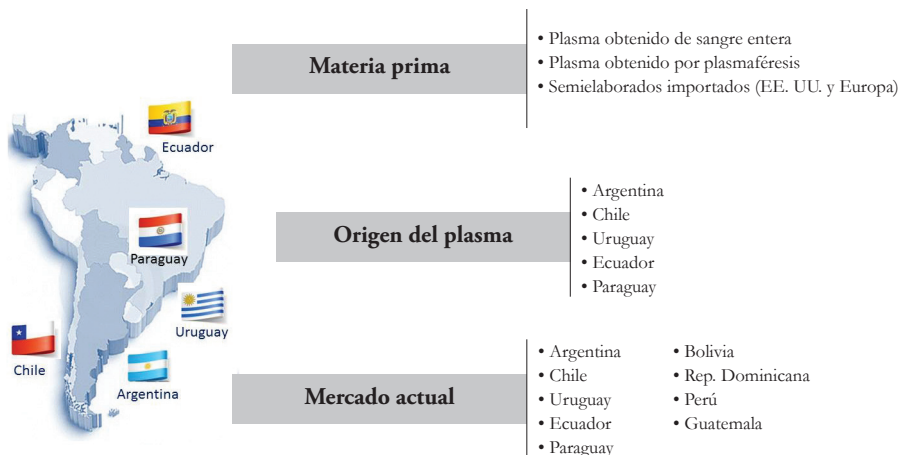
La **División Hemoderivados** es la más relevante y la razón de ser de la empresa. En su mayoría son proteínas que tratan complejas enfermedades que pueden afectar de manera grave la salud de las personas.

Como se mencionó anteriormente, el plasma es la materia prima para obtener medicamentos hemoderivados y dado que el plasma no se puede comprar, el Laboratorio desarrolló un innovador convenio de intercambio que por sus características de transparencia es único en el mundo.

El convenio se basa en el trueque. Los bancos de sangre envían el plasma excedente al Laboratorio y reciben en concepto de compensación por el costo de obtención del mismo, medicamentos hemoderivados, insumos y/o equipamiento destinados a mejorar la calidad del plasma extraído.

El Laboratorio con el plasma recibido elabora medicamentos, una parte de ellos los retribuye a los bancos de sangre y el resto los distribuye a hospitales públicos, clínicas, obras sociales, farmacias y a programas de salud del Sistema de Salud Nacional y Regional.

En la actualidad el Laboratorio posee Convenios de Intercambio de Plasma con todas las provincias de la Argentina, con instituciones públicas y privadas de todo el país, con los Ministerios de Salud de Chile, Paraguay y Uruguay y con la Cruz Roja Ecuatoriana. El mercado actual de medicamentos hemoderivados incluye todo el territorio argentino, Chile, Uruguay, Ecuador, Paraguay, Bolivia, Perú, República Dominicana y Guatemala.



**No se mezcla el plasma de los distintos países**

Dentro de los medicamentos que conforman esta división, se encuentran la Albúmina Sérica Humana, Inmunoglobulina G Endovenosa, Gamma Anti RH0, Gammaglobulina Intramuscular, Gammaglobulina Antitetánica, Factor VIII antihemofílico, Antitrombina III y Complejo Protrombínico.

La **División Fármacos** incluye medicamentos inyectables de pequeño volumen que se utilizan en la red hospitalaria. Entre sus usos terapéuticos podemos mencionar la corrección de desequilibrios electrolíticos, ansiolíticos, miorelajantes, corticoides de uso sistémico, antihistamínicos, diuréticos, anestésicos locales, antieméticos, antinauseosos, antiulcerosos, diluyente de otras drogas, etcétera.

Los medicamentos que se comercializan en esta división son los siguientes: ranitidina, dexametasona, cloruro de sodio al 7%, cloruro de sodio al 11,25%, cloruro de sodio al 20%, cloruro de sodio al 3,5%, cloruro de potasio, agua bidestilada, difenhidramina, furosemida, lidocaína, metoclopramida, solución fisiológica, EDTA Cálcico.

La **División Tejidos Humanos** contempla productos liofilizados y frescos estructurales, por sus características biológicas de origen humano son productos biocompatibles que ofrecen una óptima interacción con el ambiente tisular y favorece el proceso de osteointegración del implante o prótesis.

Su mecanismo de acción se basa en promover la neoformación ósea y/o el reemplazo del hueso trasplantado por el del huésped mediante los mecanismos de osteoinducción y osteoconducción, contribuyendo este último a preservar la forma y volumen original del injerto.

Los productos que se comercializan actualmente en esta división son los siguientes: hueso fresco congelado, cabeza femoral trozada, cabeza femoral, hemicondilo medio, polvo fino 1cc y 0,5 cc, cubos por unidad, cubos por 30 cc, gránulos finos por 1 cc, 2 cc y 10 cc, gránulos gruesos por 10 cc y 40 cc, láminas por unidad, membrana, tabla por unidad, lámina grande individual.

### **Estrategias de farmacovigilancia (FVG) implementadas**

Desde 2001, en el organigrama del Laboratorio existe un área que se ocupa específicamente de la FVG de los productos que comercializa, entre otras actividades relacionadas, actualmente se denomina Departamento de Farmacoepidemiología e Información Científica (FeICi) y depende de la Dirección de Marketing y Relaciones Institucionales.



Los objetivos generales del departamento son:

- Actuar como punto estratégico desde el aspecto científico a fin de contribuir a posicionar al Laboratorio de Hemoderivados UNC como una institución de prestigio generando información/respaldo sobre la calidad de sus productos (efectividad y seguridad).
- Generar sinergia y valor agregado a las actividades científicas del Laboratorio trabajando en forma coordinada con los demás sectores, principalmente con las áreas de Desarrollo de Productos y Procesos y con Dirección Técnica.

Los objetivos específicos se centran en:

- Diseñar, poner en marcha, analizar y publicar estudios farmacoepidemiológicos que permitan describir, explicar, controlar y predecir los efectos y usos de los productos que elabora el Laboratorio (acorde con normativas sanitarias de registro y comercialización vigentes en países donde se han registrado y se comercializan).
- Gestionar el conocimiento profesional (búsqueda, selección y gestión de datos que generen información) para dar apoyo a los demás departamentos del Laboratorio, a los profesionales de la salud y a los pacientes.

Las estrategias empleadas a lo largo del tiempo, para cumplir con los fines propuestos, siguen las normativas locales y los lineamientos internacionales de OMS y OPS, abarcando diferentes metodologías de trabajo y acciones que se complementan entre sí. Tienen como eje la detección de problemáticas locales de quienes utilizan los productos que el Laboratorio distribuye (hospitales, asociaciones de pacientes, profesionales particulares, etc.) y la elaboración conjunta e interdisciplinaria de acciones de monitoreo y mejora. Se trabaja en colaboración con unidades académicas, se participa activamente en el Sistema Unificado de Farmacovigilancia de Córdoba (SUFVG) y con la Autoridad Sanitaria Argentina (ANMAT).

Las acciones son llevadas a cabo por los profesionales del FeICI, con base a lo definido en el Procedimiento Específico dentro del Sistema de Calidad del Laboratorio, y se centran principalmente en los medicamentos hemoderivados por ser el grupo de mayor riesgo.

A continuación se presenta un resumen con ejemplos de lo actuado en los últimos años, tomando como base lo definido en la Disposición ANMAT 5358/12.



## FVG pasiva

Se realiza la recepción, registro y envío a ANMAT de los reportes elaborados por profesionales o pacientes. En paralelo se envía copia al efector periférico de nuestra provincia (SUFVG) para sumar información a la base de datos local. Bimensualmente se envían los reportes requeridos a la autoridad sanitaria.

Dado que los reportes voluntarios son escasos, se realizan actividades para estimular el llenado de los mismos. El Laboratorio diseñó formularios de notificación propios, adaptados con base a la Hoja Amarilla, y contienen datos específicos del producto en cuestión para que sea más fácil completarlos. (Ver ejemplos en la páginas siguientes)

La estimulación de notificaciones también se realiza mediante un trabajo intensivo con los agentes de venta regionales quienes se ocupan de contactar y comprometer a los profesionales en la confección de reportes, así como también del seguimiento de casos para generar continuidad en las acciones.

Se refuerza esta actividad trabajando junto a los pacientes que reciben productos por donación para que tanto ellos como los profesionales que los tratan completen estos registros de FVG.

**REGISTRO DE FARMACOVIGILANCIA  
INMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA UNC**

**1-INSTITUCIÓN**

1. Nombre:
2. Servicio:
3. Provincia:
4. Apellido y nombre del médico (opcional):

Fecha de elaboración del reporte

...../...../.....

*Por favor complete esta ficha con  
la mayor información disponible*

**2-PACIENTE**

1. Apellido y nombres (Indicar iniciales):
2. Sexo:
3. Edad:
4. Peso:
5. Diagnóstico clínico:
6. ¿Presenta antecedentes alérgicos? NO  SI
7. ¿Anteriormente recibió un producto similar? NO  SI
8. ¿Tuvo RAM con ese producto? NO  SI  Describir.....

**3-ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA G ENDOVENOSA UNC**

1. Producto utilizado:

Presentación	Cantidad de frascos	Lote	Vencimiento
0.5gr			
2.5gr			
5gr			
10gr			

2. Infusiones realizadas:

N° de infusión	*Fecha	Cantidad absoluta (g)	Dosis (gr/Kg/día)	Veloc. de adm. (ml/min)	
				Inicial	final
1 <sup>a</sup>					
2 <sup>da</sup>					
3 <sup>ra</sup>					
4 <sup>ta</sup>					
5 <sup>ta</sup>					
6 <sup>ta</sup>					

Velocidad de infusión máxima recomendada 2ml/min

**NOTA:** En caso de un mayor número de administraciones, los datos se consignarán al final del documento, de manera similar a la tabla precedente.

¿Se le administró algún medicamento antes, durante o después de la administración de IgG?

¿Cuál?.....

**4-SEGURIDAD**

1. Reacciones adversas (marcar con tilde o completar según corresponda):

✓	Reacción Adversa	N° de Infusión	Inicio (Fecha)	Fin (Fecha)
	Cefalea			
	Urticaria			
	Náuseas			
	Vómitos			
	Rubor			
	Escalofríos			
	Artralgias			
	Disfunción renal			
	Fiebre			
	Dolor corporal			
	Otros(Explicar):			

2. Luego del evento adverso (marque con una cruz):

<input type="checkbox"/>	Requirió tratamiento	<input type="checkbox"/>	Requirió o prolongó su hospitalización
<input type="checkbox"/>	Recuperado ad integrum	<input type="checkbox"/>	Riesgo de vida
<input type="checkbox"/>	Recuperado con secuelas	<input type="checkbox"/>	Malformación
<input type="checkbox"/>	No recuperado aún	<input type="checkbox"/>	Otro
<input type="checkbox"/>	Desconocido	<input type="checkbox"/>	Muerte Fecha: _____

3. \*¿La suspensión o reducción de dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? (Marque con una cruz lo que corresponda):

SI  NO  No Sabe

4. \*¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? (Marque con una cruz lo que corresponda):

SI  NO  No Sabe

5. Evaluar los siguientes parámetros:

PARAMETROS EVALUADOS	N° DE INFUSIONES				
	Fecha: Valor	Fecha: Valor	Fecha: Valor	Fecha: Valor	Fecha: Valor
Presión sanguínea					
Pulso cardíaco					
Temperatura °C					
Ritmo respiratorio					

6. Describir los marcadores virales. Informar los resultados como: Positivo (+) o Negativo (-):

Marcador viral	Resultados			
	Fecha	Pre-infusión	Fecha	Post-infusión
Ac Anti-VIH				
Ac Anti-VHC				
AgHBs				

**5-EFECTIVIDAD:**

1. Marque con una cruz la respuesta terapéutica observada:

- Excelente
- Muy buena
- Buena
- Moderada
- Ninguna

2. Qué parámetro (bioquímico, clínico, otro) ha utilizado para responder el punto anterior (describa):

---



---



---

**6-OBSERVACIONES**

Otras observaciones de relevancia no descritas en los ítems anteriores:

---



---



---

.....  
**Firma y Sello del Profesional (opcional)**

Enviar ésta ficha a: Dra Daniela Fontana, Lic. Carolina Barros o Farmacéutica Roxana Rivero  
 -Dpto. Farmacoepidemiología e Información Científica- Área de Marketing y Comercialización  
[dfontana@hemo.unc.edu.ar](mailto:dfontana@hemo.unc.edu.ar) 351-4334122/3 interno 158 o [laboratorio@hemo.unc.edu.ar](mailto:laboratorio@hemo.unc.edu.ar)

## **FVG activa**

En base al riesgo de los productos, la demanda de los mismos y la viabilidad de ejecución se diseñan y ponen en marcha estudios farmacoepidemiológicos retrospectivos y prospectivos empleando diferentes metodologías cuali y cuantitativas que permiten recolectar datos de efectividad y seguridad. Las principales fuentes de datos son las historias clínicas, hojas de enfermería, bases de datos de obras sociales y entrevistas a profesionales, entre otras.

Para ello, como primera instancia se seleccionan aquellas instituciones o profesionales que usan los medicamentos que elabora el Laboratorio y se trabaja con la participación directa del servicio de farmacia de cada lugar que acepta participar, se los compromete desde la redacción de proyectos hasta su implementación. De este modo se obtiene el compromiso y la complicidad interna de quienes están directamente relacionados con los productos, ellos son el nexo con los demás profesionales involucrados.

Entre los estudios realizados en los últimos años podemos mencionar:

- Estudio de utilización de Albúmina Sérica Humana realizado en el Hospital Privado, Hospital Córdoba y Sanatorio Allende de Córdoba y en el Hospital Central de Mendoza entre 2015 y 2017.
- Estudio de efectividad y seguridad de Factor VIII realizado en el Hospital de Niños de Córdoba en 2016 y 2017.
- Uso “off-label” de Inmunoglobulina G endovenosa en terapia reproductiva en 2014 y 2015.
- Estudio de utilización y farmacovigilancia de Inmunoglobulina G endovenosa en los hospitales Garrahan y Gutiérrez en 2017 y 2018.
- Seguimiento de casos de uso de Complejo Protrombínico en el Hospital Británico de Buenos Aires y Hospital Córdoba en 2015.
- Uso racional del Gammaglobulina Anti RH0 en las cuatro maternidades de Córdoba y la Maternidad Sardá de Bs. As. entre 2016 y 2017.

## **Planes de Gestión de Riesgo (PGR)**

Se hace un refuerzo de actividades de FVG activa y pasiva para los productos que requieren PGR, realizando acciones de rutina (identificación de riesgos y mención específica en prospectos y folletos) y adicionales (entrega de material educativo para profesionales y pacientes mediante folletos, videos y guías de uso). Se realizan actividades específicas de entrenamiento en reconstitución y administración destinadas a enfermería y pacientes.



En los últimos años se realizaron las siguientes acciones (actividades, información de apoyo):

- Folletos explicativos para profesionales y pacientes:
  - \* Reconstitución y administración de Factor VIII (2014).
  - \* Reconstitución y administración de Complejo Protrombínico (2015).
  - \* Conociendo sobre hemofilia (2014).
- Folletos explicativos para profesionales:
  - \* Conservación, reconstitución y administración de hemoderivados (2016).
  - \* Consideraciones previas a la administración de Inmunoglobulina G endovenosa (2017).
  - \* Consideraciones previas a la administración de Albúmina Sérica Humana (2017).
- Video explicativo para profesionales:
  - \* Consideraciones previas a la administración de Albúmina Sérica Humana (2017).
- Talleres teóricos-prácticos para profesionales y pacientes:
  - \* La hemofilia y sus tratamientos (2014, 2016).
  - \* Administración de inmunoglobulina endovenosa y subcutánea en inmunodeficiencias primarias (2017).
- Jornada para profesionales:
  - \* Correcta conservación, reconstitución y administración de hemoderivados (2016).
  - \* Reunión Latinoamericana de Plasma y Hemoderivados: FVG (2017).

- Protocolos modelos para uso racional:
  - \* Albúmina (2016).
  - \* Inmunoglobulina anti Rho (2017).

### **Elaboración y envío de IPAS (informe periódico de actualización en seguridad).**

Los IPAS se arman y envían según los plazos establecidos por la Autoridad Sanitaria en la normativa vigente.

### **Revisión bibliográfica**

Se cuenta con un convenio con el Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas de la UNC para contribuir a una búsqueda más exhaustiva de RAM reportadas en la literatura.

### **Difusión y Capacitación en FVG**

Se realizan diferentes actividades educativas internas, referidas a FVG, dirigidas al personal del Laboratorio y externas orientadas a profesionales de la salud en instituciones sanitarias, sociedades científicas y otras. Se participa en actividades científicas (Congresos, Jornadas) en las que se difunde en concepto de FVG y las acciones realizadas mediante conferencias, pósters y publicaciones en revistas con referato. A continuación se menciona lo realizado en los últimos años:

### **Conferencias**

- “Inmunoterapia: responsabilidades compartidas en los resultados farmacoterapéuticos alcanzados en los pacientes”. Jornadas Regionales de Asma Alergia e Inmunología del Centro. 27 y 28 de junio de 2014.
- “Responsabilidades y estrategias en farmacovigilancia: la experiencia del Laboratorio de Hemoderivados UNC”. 3ª Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas. 18 de septiembre de 2014.
- “Gestión de riesgos en medicamentos hemoderivados: desde la producción hasta el uso en el paciente”. Jornadas Regionales de Asma Alergia e Inmunología del Centro. 26 y 27 de junio de 2015.
- “Programa de Tecno y Farmacovigilancia desde una Industria Farmacéutica pública: la importancia del trabajo interinstitucional e interdisciplinario”. II Congreso Internacional de Atención Farmacéutica, I Congreso de la OFIL



Bolivia, Curso Internacional: Seguridad del Paciente y Gestión de Riesgos en la Utilización de Medicamentos. Tarija-Bolivia. 08, 09 y 10 de octubre 2015.

- “Inmunoglobulina G endovenosa UNC: elaboración, usos y farmacovigilancia de un medicamento regional”. Centro de Investigación y Diagnóstico en Inmunopatología. División Alergia e Inmunología. Hospital San Roque. Córdoba, 23 de octubre de 2015.
- “Interacciones medicamentosas y farmacovigilancia”. Jornadas de Enfermería de UTI del Hospital Tránsito Cáceres de Allende. 25 de noviembre de 2015.
- “Farmacovigilancia de medicamentos hemoderivados: plan de gestión de riesgos para su correcta conservación, reconstitución y administración”. SUFVG y Laboratorio de Hemoderivados UNC. 21 de octubre de 2016.
- “Experiencia en producción pública de medicamentos”. “Elaboración de Medicamentos hemoderivados”. “Correcta manipulación e infusión de ASH e IgG”. “Farmacovigilancia”. “Campaña donación de plasma”. Jornada de Farmacovigilancia y medicamentos hemoderivados Hospital del Niños Jesús Tucumán. 5 septiembre 2017.
- “Farmacovigilancia desde la industria. Experiencia del Laboratorio de Hemoderivados UNC”. 2da Reunión Latinoamericana de Plasma y Hemoderivados. 18 al 20 de octubre de 2017.
- “Seguridad y procedimientos estandarizados en el proceso productivo de Inmunoglobulina G endovenosa UNC”. XVII Congreso Argentino Multidisciplinario de la Asociación Argentina de Asma Alergia e Inmunología de BsAs. 25 al 28 de octubre de 2017.
- “Ciclo de vida de los hemoderivados en una planta modelo de producción pública de medicamentos”. Workshop XVII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria. 15 al 18 de noviembre de 2017.

### ***Pósters***

- “Análisis de estrategias de farmacovigilancia: la experiencia del Laboratorio de Hemoderivados-UNC (Córdoba, Argentina)”. XVI Congreso Internacional de OFIL. 4-6 junio 2014.
- “Actividades implementadas por una Planta Farmacéutica Pública Argentina en el marco de un Programa de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y su adecuación a la Disposición ANMAT 5358/12”. III Congreso Latinoamericano de Farmacia y Bioquímica Industrial y XII JorFyBI 2015. 4 al 7 de agosto de 2015.

- “Farmacovigilancia de Inmunoglobulina G endovenosa como inmunomoduladora en fallas reproductivas. Estudio retrospectivo entre 2010 y 2013”. VI Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas. XLVII Reunión Científica Anual de la SAFE. III Congreso Sudamericano de Biofarmacia y Farmacocinética. 4 al 6 de noviembre de 2015.
- “Tratamiento con Inmunoglobulina G endovenosa en un paciente con agammaglobulinemia ligada al cromosoma x: reporte de un caso”. VI Congreso Iberoamericano de Ciencias Farmacéuticas. XLVII Reunión Científica Anual de la SAFE. III Congreso Sudamericano de Biofarmacia y Farmacocinética. 4 al 6 de noviembre de 2015.
- “Plan de gestión de riesgos de Factor VIII antihemofílico UNC (FVIII-UNC): jornada sobre hemofilia abierta a la comunidad”. XVII Congreso Internacional OFIL. V Congreso Nacional de Uso Racional de Medicamentos. 3 al 5 de marzo.
- “Pharmacovigilance study of Albúmina Sérica Humana 20% UNC tm (ASH-UNC): interdisciplinary research between industry, hospital and academy”. 76th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016. 28 August - 1 September 2016.
- “Complejo Protrombínico UNC: experiencia de uso en 4 pacientes”. XII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, organizado por el Grupo CAHT - III Curso Educativo de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis. 28 de septiembre al 1 de octubre de 2016.
- “FVIII antihemofílico UNC utilizado en pacientes pediátricos previamente tratados de un hospital de Córdoba: resultados preliminares de un estudio de farmacocinética”. XII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, organizado por el Grupo CAHT - III Curso Educativo de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis. 28 de septiembre al 1 de octubre de 2016.
- “Estudio de utilización sobre Albúmina Sérica Humana 20% UNC en el Hospital Central Mendoza: resultados preliminares del primer semestre 2016”. XVI Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria. 9 al 12 de noviembre de 2016.
- “Plan de Gestión de Riesgos del Laboratorio de Hemoderivados UNC: Impacto en Salud Pública”. X Jornadas Internacionales de Salud Pública: Salud y Ambiente para el Desarrollo Sostenible. 5-7 junio 2017.
- “Perfil de uso de Albúmina Sérica Humana 20% UNC (ASH-UNC): trabajo interdisciplinario de farmacovigilancia entre la industria, el sanatorio

- y la universidad”. Congreso internacional SATI, 30 de agosto a 2 de septiembre de 2017.
- “Immunoglobulin G Risk Management Plan: workshop on primary immunodeficiency for health professionals and patients”. V LASID Meeting. 4 al 7 de octubre de 2017.
  - “Pharmacovigilance of a regional intravenous immunoglobulin: update of registry in three health centers from Córdoba - Argentina in the period 2015-2017” V LASID Meeting. 4 al 7 de octubre de 2017.
  - “Estudio de utilización de Albumina Sérica Humana 20% UNC en el Hospital Privado de la ciudad de Córdoba”. XVII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria. 15 al 18 de noviembre de 2017.
  - “Tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos con Hemofilia A previamente tratados en un centro de salud de Córdoba: resultados preliminares de un estudio de postcomercialización de FVIII antihemofílico UNC”. XXIII Congreso Argentino de Hematología. 15 al 18 de noviembre de 2017.
  - Charlas para personal de planta: cómo tu trabajo puede cambiar la vida de las personas, a cargo de inmunólogos, oncohematólogos y odontólogos (2015, 2017).
  - Ateneos en hospitales: resultados de estudios de utilización de Albúmina en Córdoba (2015) y Mendoza (2017); Capacitaciones en farmacovigilancia en diferentes hospitales del país (2015, 2016, 2017).

### ***Publicaciones con referato***

- “Esquema alternativo para la profilaxis antenatal de la enfermedad hemolítica perinatal por Anti-D”. Torres O, Rey P, Rivero R, Barros C, Massa C, Fontana D. Revista Argentina de Transfusión. 2017;43(2):111-115. ISSN 0325-6030.
- “Tratamiento con Inmunoglobulina G intravenosa (iggiv). Inmunomodulación en fallas reproductivas. Fontana D, Feldman E, Torno A, Massa C, Barros C, Rivero R, Joeques S, Mazzolli A, Kortebani G. Revista de Salud Pública. 2017;21(2):99-108. ISSN 1853-1180.

## Bibliografía

- . “Guía de Buena Práctica Clínica (BPC) armonizada de la International Conference on Harmonisation (ICH)”. 2016. Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R2\\_Step\\_4\\_2016\\_1109.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2_Step_4_2016_1109.pdf).
- . Altamiras J, Bautista J, Puigventos F. “Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de Medicamentos”. En: SEFH, editor. Farmacia Hospitalaria; 2003. p. 541-74.
- . Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. “Buenas prácticas de farmacovigilancia. 2012. Disposición n° 5358/2012”. Disponible en [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2012/Dispo\\_5358-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5358-12.pdf).
- . Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. “Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica”. 2010. Disposición ANMAT N° 6677/10. Disponible en [http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo\\_6677-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf).
- . Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. “Sistema Nacional de Farmacovigilancia”. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/principal.asp>
- . Cardozo de Castro L. *Fundamentos de Farmacoepidemiología*. AG Grafica editora; 2001.
- . Conde F, Pérez Andrés C. “La investigación cualitativa en salud pública”. Revista Española de Salud Pública. 1995;69:145-9.
- . Congreso de la Nación Argentina. Ley N° 26688/2011. “Producción Pública de Medicamentos”. 2011.
- . Decanales F, De Alvarado E, Pineda E. *Metodología de la investigación: Manual para el desarrollo del personal de salud*. 2 ed. Organización Panamericana de la Salud; 1989.
- . Garciapando A. “Farmacoepidemiología”. Valladolid: Secretaría de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1993.
- . Laboratorio de Hemoderivados UNC. “Premio bianual a la innovación industrial”. 2017.
- . Laboratorio de Hemoderivados UNC. Disponible en <http://unc-hemoderivados.com.ar/>
- . Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2da ed. Masson-Salvat, editor. Barcelona; 1993.
- . Ministerio de Salud Pública de la Nación Argentina. Resolución 1480/2011. “Guía para Investigaciones con Seres Humanos”. 2011. [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion\\_1480-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.pdf).
- . Organización Mundial de la Salud. OMS. “Buenas prácticas clínicas: Documento de las Américas”. 2006. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>.
- . Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, 2011.

- . Páez A, Rivero R, Barros C, Massa C, Fontana D. “Consideraciones en la conservación, la preparación y la administración de medicamentos hemoderivados”. Informe especial CIME. 2015. Disponible en [http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2016/06/informe\\_especial\\_hemoderivados\\_vfinal\\_mr.pdf](http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2016/06/informe_especial_hemoderivados_vfinal_mr.pdf)
- . Sabulsky J. *Investigación Científica en Salud-Enfermedad*. Sima, editor. Córdoba; 2004.
- . Strom BL, Kimmel SE. *Textbook of pharmacoepidemiology*. Wiley, editor. Chichester, England; 2008.

### Introducción

Los hospitales son centros fundamentales para establecer programas de farmacovigilancia, por diversas razones, en primer lugar permiten obtener notificaciones con información completa, y menor probabilidad de errores y omisiones, también es posible actuar de inmediato mientras ocurren los Eventos Adversos a Medicamentos (EAM). Un EAM se define como cualquier manifestación no deseada que se presente durante el tratamiento con un medicamento o especialidad medicinal.

Los eventos adversos a medicamentos, también llamados acontecimientos adversos a medicamentos, incluyen falta de uso de un fármaco y, según su evitabilidad, se pueden diferenciar en prevenibles y no prevenibles. Los prevenibles son consecuencia de un error de medicación, por lo que implican lesión y error. Los no prevenibles son los que aparecen a pesar del uso adecuado del medicamento (hay lesión pero no hay error), y corresponden a las denominadas Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM).

Los estudios de farmacovigilancia intensiva hospitalaria facilitan el conocimiento sobre la incidencia de EAM en la institución e infieren sobre los posibles factores de riesgo intervinientes. Los Programas de Monitoreo de EAM en Hospitales disminuyen su incidencia y gravedad, por lo que hoy en día se constituyen en estrategias obligatorias de implementación en el área de Seguridad del paciente, siendo un parámetro de calidad asistencial.

Por otro lado, es generalmente en hospitales, donde se reciben pacientes con EAM de naturaleza rara generalmente de carácter idiosincrático y relacionado a hipersensibilidad, por lo cual otorgan información clave a la autoridad sanitaria regulatoria y es en los hospitales donde se atienden situaciones más graves de salud de las poblaciones más vulnerables a los EAM: niños y ancianos.

Los programas de farmacovigilancia a nivel hospitalario apoyan el uso racional de los medicamentos (URM), que es una de las estrategias prioritarias de la OMS.

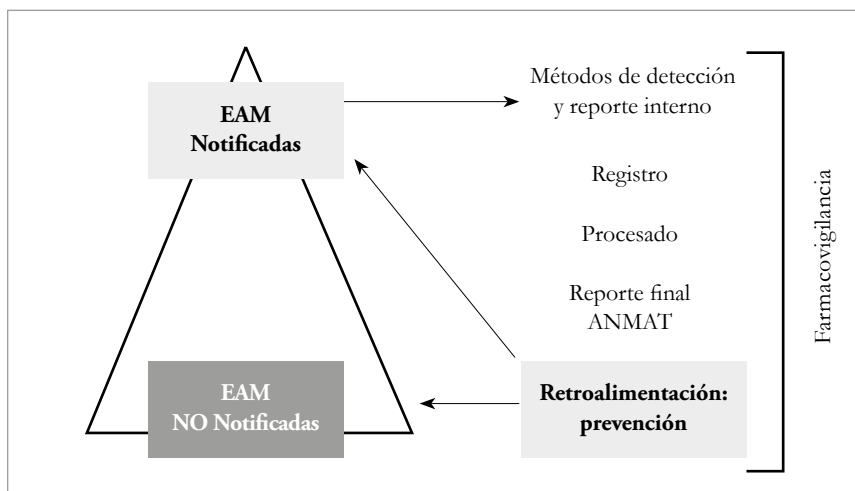
## Proceso de farmacovigilancia hospitalaria

El proceso de farmacovigilancia hospitalaria, comienza con la detección y la notificación interna voluntaria. Es recomendable la existencia de un Comité de Farmacovigilancia o grupo a cargo de la actividad, cuya misión sea: promover la utilización segura, racional y eficiente de los medicamentos, mediante la evaluación de los EAM, con el fin de prevenir o disminuir su aparición, fomentando la promoción de su reporte, el análisis de sus causas y propendiendo al uso de los medicamentos en forma segura, racional y costo-efectivo.

La visión de este grupo o comité debe orientarse a contribuir a la resolución de casos de Eventos Adversos a Medicamentos y centralizar las actividades de farmacovigilancia en el hospital de modo de lograr un reporte adecuado a ANMAT y mejorar la calidad asistencial.

Este grupo debe aplicar diversos subprocesos con el objetivo de observar la calidad de la notificación, asignar causalidad, establecer clasificaciones (procesado) para luego realizar el reporte a ANMAT. La retroalimentación a los notificantes, mediante datos propios y bibliográficos, es fundamental, y esa tarea debe dirigir todo su esfuerzo en la prevención de EAM de modo de llegar al universo completo de estos sucesos, para beneficiar así al mayor número de pacientes posibles.

**Figura 1:**  
**Proceso de Farmacovigilancia hospitalaria**



La informatización de los datos que se obtienen de la farmacovigilancia hospitalaria es primordial para poder realizar un seguimiento y análisis de los eventos y de los fármacos responsables de los mismos. De la explotación de la información, recogida en una base de datos estructurada, pueden derivarse actividades de retroalimentación para médicos y enfermeros e implementar acciones específicas sobre problemas detectados en el uso de medicamentos.

Cuando se definen los procesos de farmacovigilancia hospitalaria, hay que tener en cuenta la misión y visión de la actividad, y desarrollar Procedimientos Operativos Estandarizados con sus objetivos principales y secundarios, así como su alcance, documentación, etc.

Como ejemplo podemos mencionar la propuesta de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital en el libro *Enfoque Basado en Procesos y Procedimientos: Guía para la Gestión en Farmacia Hospitalaria* que sugiere el siguiente modelo:

### ***Procedimiento Estandarizado de Farmacovigilancia***

#### ***Objetivo principal:***

- Identificar los Eventos Adversos a Medicamentos con el fin de reducir su morbimortalidad en los pacientes.

#### ***Objetivos secundarios:***

- Fomentar la farmacovigilancia y la cultura de seguridad del medicamento en el hospital.
- Centralizar la actividad de farmacovigilancia e incrementar el número de fichas amarillas emitidas por el hospital al Centro de Farmacovigilancia.
- Proveer de información, entrenamiento y capacitación en el área de farmacovigilancia, así como del manejo de los Procedimientos Normalizados de Operación.

**Alcance:** pacientes hospitalizados o ambulatorios del hospital con tratamiento farmacológico.

**Documentos:** fichas de notificación de ANMAT.

**Registros:** como mínimo los reportes completos. Es aconsejable contar con informes periódicos de actividad y difusión de novedades locales e internacionales respecto a los hallazgos de efectos adversos de medicamentos.



En los programas de calidad deben definirse la misión, visión y valores del Equipo de Farmacovigilancia hospitalaria, como se mencionó antes.

### ***Indicadores de producción***

- Número de notificaciones anuales recibidas de EAM (con su clasificación: Grupo ATC medicamento sospechoso, causalidad, intensidad, aparato afectado, evitabilidad, voluntarias, detectada por triggers, etc.).
- Número de notificaciones de falta de eficacia realizadas.
- Número de capacitaciones realizadas.
- Ateneos realizados.
- Número de reuniones anuales del comité o grupo de farmacovigilancia.
- Número de noticias de RAM de literatura difundidos.

## **Métodos de farmacovigilancia hospitalaria**

### ***a) Notificación voluntaria:***

#### ***Dificultades de la notificación voluntaria***

Uno de las clásicas publicaciones sobre farmacovigilancia, publicada por Inman en 1976, define a los “siete pecados capitales” que repercuten negativamente en el reporte voluntario. Ellos son: **Ignorancia**, “no estoy seguro cómo reportar”; **Indiferencia**, “me parece absurdo reportar una RAM”; **Temor**, “puedo quedar expuesto a litigios”; **Letargia**, “estoy demasiado ocupado para notificar”; **Culpa**, “no quiero admitir que el medicamento causó un daño”; **Ambición**, “debería recolectar más casos para publicar”; **Complacencia**, “solo se utilizan medicamentos seguros”.

La **letargia**, o falta de tiempo, parecería ser actualmente la principal causa en varios sitios. Esto lo demuestra un estudio con grupos focales de médicos del hospital de Vall d’ Hebron de Barcelona, España, donde también la **ignorancia** fue uno de los factores principales, datos que concuerdan con una investigación del Hospital Garrahan, de Buenos Aires. En ésta también se manifiestan como causa de no reporte el no ver exigencias de su superior o la poca importancia de la notificación y la falta de “fichas” o medios de reporte. Estos “pecados” son más prevalentes en países con escasa experiencia en la farmacovigilancia.

La mayoría de los autores recomiendan acciones que tiendan a establecer prioridades en la notificación, mejoren las estrategias de comunicación me-

diante todos los medios y sobre todo establezcan retroalimentación a los médicos para incentivar la tarea y animar a los más jóvenes a involucrarse en la farmacovigilancia.

Dada las características de la notificación voluntaria, es necesario facilitarla mediante un sistema de incentivos.

### ***Estrategias que mejoran la notificación voluntaria***

- *Establecer prioridades para notificar:* para EAM que sean de mayor utilidad en la generación de alertas (raros, desconocidos o de medicamentos nuevos).
- *Mejorar la comunicación:* facilitar el reporte con disponibilidad de fichas, líneas telefónicas al equipo de farmacovigilancia y hasta un Sistema de Reporte Electrónico Interno.
- *Implementar intervenciones educativas:* que deben ser permanentes, dada la rotación incesante del personal de las instituciones. En un ensayo clínico realizado en Portugal, aleatorizado por clusters en 15 hospitales del país, el grupo que recibió intervenciones (capacitación teórica, material divulgativo, práctica en el llenado de fichas) aumentó 10 veces el reporte de EAM.
- En los contenidos educativos para lograr un sistema coherente de farmacovigilancia es vital definir pautas y estándares y la descripción de detalles prácticos del flujo de información. Los procedimientos educativos deberían incluir información sobre qué constituye un EAM notificable, cómo rellenar una ficha amarilla correctamente con la información mínima necesaria para su evaluación.

### ***Retroalimentación a los notificantes: el uso de las tecnologías***

Es bien sabido que uno de los motivos del bajo reporte es la sensación de que no se ha reconocido el esfuerzo de un reporte voluntario, o la falta de conocimiento que ese aporte ha tenido para la prevención de los EAM. La retroalimentación puede ser específica o general. La específica consiste en una respuesta personalizada, que contenga información sobre el estado del conocimiento de ese EAM en el país y en el mundo, mediante una búsqueda bibliográfica. Para esto es recomendable el acceso a bases de datos. La retroalimentación general puede darse mediante discusión en ateneos o a través de publicaciones sobre alertas nacionales e internacionales, sobre todo mediante herramientas de internet: redes sociales, páginas web.

### ***b) Búsqueda activa de RAM:***

El análisis de la evidencia disponible sobre *herramientas informáticas* muestra que éstas permiten el estudio de los EAM desde el ingreso hospitalario, mediante la búsqueda de diagnósticos alertantes de pacientes internados o ambulatorios, o a través de distintos disparadores o triggers que advierten sobre la posibilidad de que haya sucedido algún evento.

### **Disparadores o situaciones alertantes (triggers):**

- *Grupos relacionados de diagnóstico GRD – Códigos de enfermedades:* en las estadísticas hospitalarias se utilizan Códigos de enfermedades o Grupos relacionados de diagnóstico (GRD) en varias etapas del proceso de hospitalización: al ingreso, durante la internación o al alta. Estos también han sido útiles para el conocimiento de comorbilidades relacionadas a los medicamentos y su impacto en la gestión del hospital.
- Las clasificaciones de enfermedades más conocidas son CIE 9-MC y CIE10 (en inglés ICD International Classification Diseases). La Clasificación CIE 9 se basa en una codificación alfanumérica, con una clasificación principal, subcategorías y subclasificaciones, en esta versión, y la clasificación CIE 10, se divide en 22 capítulos. Dentro de los CIE 10 son útiles para detección de RAM códigos T36-50; X40-49 y Y40-59 y dentro de los CIE 9, los códigos E850-869; E930-949. Estos códigos se relacionan con complicaciones del uso de medicamentos y sustancias biológicas tanto a dosis terapéuticas como por sobredosis accidentales.

### ***RAM de ingreso hospitalario - Servicios de Guardia***

La interfase entre atención primaria y hospitalización son los servicios de urgencia o guardia hospitalaria. Generalmente aquí se pueden observar EAM graves por la mayor concentración de pacientes con estas reacciones, sobre todo los EAM agudos, que permiten observar un gran número de estos eventos en corto plazo. De esta forma, relacionando los diagnósticos de ingreso hospitalario (que también pueden ser buscados en forma retrospectiva por códigos de enfermedades o GRD) se han descrito muchos trabajos de detección de EAM.

Las cifras de EAM relacionados al ingreso hospitalario varían de acuerdo con la metodología empleada para la detección, desde 1,1% hasta 6,5% en adultos. En algunos trabajos se cita que hasta 70% de los EAM son evitables,

los medicamentos más frecuentes son AINES y antibióticos. En diversas publicaciones en pediatría el ingreso de EAM va desde el 2 al 3%.

Algunos diagnósticos alertantes de EAM son : Eritema Multiforme, Síndrome de Stevens Jonson, Síndrome de Lyell, Vasculitis, Glaucoma, Insuficiencia cardiaca, Arritmias, Enfermedad tromboembólica, Hipertensión arterial de mujeres jóvenes, Accidente cerebro-vascular en mujeres, Hiponatremia, Hiperpotasemia, e Hipopotasemia, Hemorragia digestiva aguda, Enfermedad ulcerosa, Pancreatitis, Ascitis, Cirrosis, Encefalopatía Hepática, Coma hipoglucémico, Rectorragia, Convulsiones, Agranulocitosis, Púrpura alérgica, Shock anafiláctico, Mucositis, Hepatitis colestática, etc.

### ***Disparadores o situaciones alertantes (triggers) de eventos adversos a medicamentos***

1. *Suspensión abrupta de medicación*: aunque la discontinuación de indicaciones de medicamentos es algo muy frecuente, a veces la suspensión abrupta de varias de ellas puede hacer sospechar un EAM.
2. *Sobresedación/ hipotensión\**: la revisión de notas de médicos, enfermeras o multidisciplinarias puede evidenciar EAM como sedación, letargia o signos vitales que denoten hipotensión debido a sedantes, analgésicos o relajantes musculares.
3. En pediatría la búsqueda de eventos adversos fue realizada por Takata y col, que adaptaron estrategias de detección de estos eventos para adultos, en una población de 12 hospitales pediátricos, los códigos más útiles (también llamados disparadores o triggers), están señalados en el texto con un asterisco (\*). En el ámbito de neonatología, los disparadores o situaciones alertantes de eventos adversos descriptos por Sharek y col repiten algunos disparadores como uso de naloxona, hipotensión, aumento de creatinina.
4. *Diagnósticos alertantes propuestos para pediatría*: algunas patologías que pueden alertar RAM particularmente por sus características las reacciones de tipo B (hipersensibilidad, idiosincrasia e intolerancia) son:
  - ***Síndrome de Reye***: dada la relación conocida como factor de riesgo que constituye la ingesta de salicilatos en virosis (generalmente varicela) en niños y adolescentes y su extrema gravedad, también está descrita para el ácido valproico.

- **Púrpura de Henoch-Schönlein:** es una vasculitis generalizada de la infancia. Algunos medicamentos que pueden desencadenarla son penicilamina, consumo crónico de difenilhidantoína, o procainamida.
- **Síndrome del niño gris:** originado por toxicidad del cloranfenicol con niveles plasmáticos mayores a 40 mcg/ml. Por este motivo y discrasias sanguíneas está contraindicado en pediatría.
- **Lupus Eritematoso Sistémico:** Si bien no es bien conocida la etiología de esta patología, ésta a veces puede ser desencadenada por un medicamento como clorpromazina, hidralacina, isoniacida, procainamida, quinidina, penicilamina, fenitoína. Esta RAM se observó en acetiladores lentos.
- **Síndrome DRESS (Drug reaction /rash with eosinofilia and systemic symptoms):** es una reacción adversa grave con distintas manifestaciones clínicas: eosinofilia, fiebre, erupción cutánea y afección de órganos internos causada por hidantoínas, carbamazepina, fenobarbital, primidona, allopurinol, sulfonamidas, zalcitabina, dapsona, minociclina, lamotrigina, dipirona y sales de oro, entre otros. Se han descrito reacciones cruzadas entre fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y oxcarbazepina.
- **RAM a vacunas:** es esperable el ingreso de pacientes con EAM graves o moderados por vacunas pero es en la atención primaria donde se concentran la mayor parte de los casos. En hospitales es necesario incorporar al vacunatorio en el programa de farmacovigilancia y a la par fomentar la notificación de ESAVI y la comunicación con los padres, para lo cual es fundamental explicarles pautas de alarma de EAM en vacunas.

### **Datos de Laboratorio**

*Fosfatasa alcalina sérica:* >350 U/L

*Bilirubina sérica:* >4.0 mg/dL ( > 68.4 µmol/L)

*Potasio sérico:* < 2.9 o > 6.0 mEq/L \*

*Eosinófilos:* > 9%

*Aspartato aminotransferasa:* > 84 U/L

*Alanina aminotransferasa:* > 80 U/L

*RIN mayor de 6:* puede ser un sangrado por anticoagulantes.

*Plaquetas:* < 50 x 10<sup>3</sup>/µL

*Tiroxina y TSH:* < 0.3 µU/mL

*Clozapina y recuento de glóbulos blancos:* < 3x 10<sup>3</sup>/µL

*Cultivos positivos a Clostridium difficile, relacionado al uso de antibióticos.*

*Glucocorticoides y hemoglobina A1c*: > 6%

*Ganciclovir y recuento de glóbulos blancos*: < 3x 10<sup>3</sup>/μL

*KPTT,\* superior a 100 seg.*: que puede estar relacionado al uso de heparina.

*Glucemia menor a 50 mg/dl\**: puede ser no sintomática, en cuyo caso no se considera un evento adverso, pero si aparece letargia junto con administración de suero glucosado hipertónico puede asociarse a un evento adverso de la insulina o hipoglucemiantes orales.

*Aumento del nitrógeno ureico o creatinina sérica al doble del basal\**: Nitrógeno ureico > 60 mg/dL (> 21.42 mmol/L) Creatinina sérica > 2.5 mg/dL (>221 μmol/L), en este caso es conveniente revisar la medicación recibida y su posible nefrotoxicidad. Si en la revisión de la historia clínica del paciente se hallaran factores preexistentes de alteraciones renales o enfermedades como diabetes podrían poner al paciente en alto riesgo de falla renal, podría no ser un EAM pero estaría relacionado con la progresión de la enfermedad.

*Niveles séricos*: ácido valproico > 120 μg/ml, quinidina > 5 μg/ml, teofilina > 20 μg/ml, procainamida >12μg/ml , fenobarbital > 45 μg/ml, fenitoina > 20 μg/ml, ciclosporina > 400 ng/ml, digoxina > 2 ng/ml, carbamazepina >13 μg/ml.

### ***Antídotos. Tratamientos:***

*Vitamina K\**: si la vitamina K fue utilizada en respuesta de un RIN elevado, la revisión de la historia clínica para evidenciar sangrado, el descenso del hematocrito, etc. puede sugerir sangrado gastrointestinal, shock hemorrágico, o hematomas como eventos adversos a medicamentos.

*Difenhidramina\**: el uso de este antihistamínico es frecuente cuando se producen RAM alérgicas a medicamentos, o a componentes de la sangre.

*Flumazenil\**: es un antídoto de benzodiazepinas, su utilización puede significar sedación excesiva o hipotensión por estos medicamentos.

*L-Carnitina*: que se utiliza como tratamiento de la intoxicación o sobredosis temporal de ácido valproico, generalmente asociado a niveles séricos aumentados, plaquetopenia y alteraciones hepáticas.

*Naloxona\**: es otro antídoto de opiáceos, su uso representa una RAM.

*Antieméticos\**: náuseas y vómitos usualmente son el resultado de la administración de medicamentos en ámbitos quirúrgicos y no quirúrgicos. Su estudio puede determinar si fueron causados por medicamentos, generalmente no se trata de RAM si se trataron de 1 o 2 episodios tratados con antieméticos en forma exitosa.

*Prednisona u otro corticosteroide previo a la infusión de un medicamento:* denota una hipersensibilidad previa.

*Protamina:* utilizado como antídoto de la heparina.

*Anticuerpos anti fragmentos de Digoxina:* utilizados frente a la intoxicación por digital.

*Glucagon:* uso en shock anafiláctico ante la falta de respuesta de adrenalina.

*Hidroxicina u otros antibistamínicos:* puede usarse en alergias a medicamentos.

*Vancomicina oral:* tratamiento del *Clostridium Difficile*, consecuencia del uso de Antibióticos.

*Nistatina\*:* mucositis, secundaria a la inmunosupresión.

*Resina intercambiadora de potasio\*:* tratamiento de la hiperpotasemia.

*Laxantes\*:* tratamiento de la constipación relacionada al uso de opioides.

### ***c) Actividades de farmacéuticos clínicos en el desarrollo de la farmacovigilancia hospitalaria***

La integración de los farmacéuticos a equipos clínicos disminuyen los días de internación, también los eventos adversos a medicamentos y se mejoran los resultados de la terapia de los pacientes.

En un análisis de 584 hospitales en EEUU (Bond, y Raehl) demostró que las variables en un análisis multivariado que reducían las RAM en forma significativa eran:

- tareas de información sobre medicamentos
- manejo de las reacciones adversas de medicamentos
- asistencia a las rondas médicas por parte de los farmacéuticos
- realización de anamnesis farmacológica al ingreso
- incremento de los farmacéuticos clínicos (las RAM se redujeron en un 47,88% cuando el plantel de farmacéuticos clínicos se incrementó de 0,93+ 0,77/100 camas a 5,16+ 4,11/100 camas).

Este estudio extrapola los siguientes datos: se podría esperar 36% más de RAM, un índice de mortalidad 57% mayor por RAM, 14% días de internación por RAM cuando no se cuenta con equipos con farmacovigilancia. A su vez a nivel de todo EEUU, 26.706 RAM anuales, 2710 muertes y 535.568 días en el año de internación podrían evitarse con equipos de farmacovigilancia hospitalarios.

#### ***d) La farmacovigilancia y los equipos multidisciplinarios hospitalarios***

Los equipos multidisciplinarios en la farmacovigilancia hospitalaria son de gran importancia dada la certeza de que cualquier área del hospital donde se utilicen medicamentos, existen potenciales RAM. A continuación se detallan algunos comités de interés para mejorar la interrelación en la detección y notificación de EAM.

- *Centro de información de medicamentos*

Los centros de información de medicamentos, o las farmacias hospitalarias, a menudo reciben muchas consultas sobre EAM; el personal del centro o los farmacéuticos pueden solicitar datos del paciente para hacer el posterior reporte, además de establecer una retroalimentación inmediata respecto al pronóstico y diagnóstico diferencial del EAM.

- *Farmacovigilancia en centros de toxicología*

Los Servicios de Toxicología reciben un alto volumen de consultas sobre EAM por la población en general o por los médicos tratantes. Algunas publicaciones en nuestro país muestran que aproximadamente un 15% de las consultas pertenecen a EAM, y en un gran porcentaje corresponden a niños. En Argentina los médicos integrantes de centros de toxicología han sido los iniciadores del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y en ellos también han participado farmacéuticos en forma activa.

- *Comités de Farmacia y Terapéutica (CFT)*

El Comité de Farmacia y Terapéutica es un grupo asesor relacionado al manejo de los medicamentos en el hospital. Normalmente está integrado por médicos, el servicio de farmacología clínica si lo hubiera, farmacéuticos clínicos, representantes de la dirección y de enfermería.

Las funciones principales del comité son la confección de un formulario terapéutico, mediante la selección de medicamentos, y la evaluación del uso clínico de los medicamentos.

Dentro de sus funciones están: el establecimiento de programas y procedimientos para mejorar el uso seguro de los medicamentos y el monitoreo y evaluación de los efectos adversos de los medicamentos, por lo cual es indispensable que conozca los eventos adversos a medicamentos sucedidos en el hospital y participe en estas actividades en forma activa.



Cuando se producen en el hospital EAM evitables, el CFT es el ente apropiado para modificar la política de uso de esos medicamentos y propender su uso seguro.

- *Comité de Guías de Práctica Clínica*

Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica disponible son instrumentos que pueden ayudar a los profesionales, gestores y planificadores a tomar decisiones sobre temas de salud y, si están adecuadamente desarrolladas, distribuidas e implantadas, pueden mejorar los resultados clínicos. Algunos temas relacionados con los EAM como tratamiento de intoxicaciones, eficacia y tolerabilidad de nuevos fármacos antiepilépticos, sedación segura, son de suma importancia para integrar al trabajo de farmacovigilancia.

## **Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en uso de Medicamentos de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital**

La red es una estructura virtual de comunicación sobre temas de incumbencia de la seguridad del paciente en el ámbito de medicamentos y materiales médicos que propende el desarrollo de la actividad de Fármaco y Tecnovigilancia en el área de la Farmacia Hospitalaria.

Los objetivos de esta red son:

- Reforzar las notificaciones de seguridad de medicamentos y materiales médicos a la ANMAT.
- Favorecer la comunicación a través de internet para compartir información.
- Fomentar la notificación de error de medicación y modificar de esa manera la cultura de la seguridad.
- Perfeccionar la metodología de prescripción, compra, relevamiento de indicaciones médicas y distribución de medicamentos a partir del diseño de estrategias específicas en la organización hospitalaria.
- Buscar soluciones rápidas para facilitar el tratamiento de los eventos adversos a través de la comunicación.

La red cuenta con 390 reportes de errores de medicación, 79 RAM. Dentro de las RAM 78% son probables, 2% definitivas, 20% posibles, su intensidad: 36% grave, 55% moderada, 11% leve. Los grupos terapéuticos más frecuentes son antimicrobianos, antiepilépticos, citostáticos, analgésicos y antihipertensivos.

Dentro de los errores recibidos, la gran mayoría llegaron al paciente en distinto grado, y en gran parte fueron debidos a similitudes de envase primario o secundario.

## **Conclusiones**

- La notificación voluntaria es frecuentemente baja y necesita de métodos para mantener un nivel razonable de reporte.
- Algunas estrategias pueden ser eficientes, por ejemplo estableciendo prioridades para notificar, optimizando estrategias de comunicación, incluyendo la educación, la educación continua y la retroalimentación. También lo son las actividades de farmacéuticos clínicos la conformación de equipos multidisciplinares, la realización de estudios de farmacovigilancia intensiva y la informatización y modernización de bases de datos de farmacovigilancia hospitalaria.
- Las RAM pueden causar ingreso de pacientes al hospital, y su investigación es importante para programas de prevención.
- Las Triggers tools son utilizadas para detección de RAM en forma activa en hospitales.
- Los comités multidisciplinares y los farmacéuticos clínicos son una fuente importante de colaboradores en la tarea de farmacovigilancia hospitalaria.
- Un factor clave para incentivar la notificación voluntaria es la retroalimentación.
- Las redes de hospitales contribuyen al conocimiento y prevención de RAM actuando en forma coordinada.
- En todo caso el objetivo último de la farmacovigilancia es mejorar la seguridad y calidad de vida del paciente.

## Bibliografía

- . Jeon N, Staley B, Johns T, Lipori G P, Brumback B, Segal R, & Winterstein A G (2017). *Identifying and characterizing preventable adverse drug events for prioritizing pharmacist intervention in hospitals*. American Journal of Health-System Pharmacy, 74(21), 1774-1783.
- . American Society of Hospital Pharmacists. *ASHP Guidelines on Adverse Drug Reaction Monitoring and Reporting*. Am J Health-Syst Pharm. 1995; 52:417-9.
- . Figueiras A, Herdeiro MT, Polónia J, Gestal-Otero JJ. *An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial*. JAMA. 2006 Sep 6; 296(9):1086-93.
- . WHO. *The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool*. OMS. 2006.
- . Farmacovigilancia, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Disponible en <http://www.garrahan.gov.ar/farmacovigilancia/farmacovigilancia/farmacovigilancia>
- . Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. *Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units*. Arch Intern Med 2003; 163: 2014-8.
- . Bond CA, Raehl CL. *2006 National Clinical Pharmacy Services Survey: Clinical Pharmacy Services, Collaborative Drug Management, Medication Errors, and Pharmacy Technology*. Pharmacotherapy 2006; 26:735-47. 20.
- . ICD9. Free online searchable, 2008 ICD-9-CM. Disponible en <http://icd9cm.chrisendres.com/index.php?action=contents>
- . Alexander S, Conner T, Slaughter T. *Overview of inpatient coding*. Am J Health Syst Pharm. 2003 Nov 1; 60(21 Suppl 6):S11-4.
- . Lim D, Melucci J, Rizer M K, Prier B E & Weber R J (2016). *Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool*. American Journal of Health-System Pharmacy, 73(17 Supplement 4), S112-S120.
- . International Classification of Diseases (ICD), WHO. Disponible en <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/>
- . Laporte JR. *Farmacovigilancia en Hospitales*. En Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Disponible en: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/llibres/pem.pdf>
- . Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. *Adverse Drug Reaction as cause of admission to hospital prospective analysis of 18820 patients*. BMJ. 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
- . Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. *Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study*. Br Med J. 2000;320:1036.

- . Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. *Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005*. BMC Clin Pharmacol. 2007 Sep 25; 7:9.
- . Sánchez Cuervo M, Delgado Téllez de Cepeda L, Delgado Silveira E, Prieto Moix S, Bermejo Vicedo T. *Detección y análisis de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de urgencias de un hospital general*. Farm Hosp 2006; 30: 78-84.
- . Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. *Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas*. Seguir Farmacoter 2004; 2(1): 24-28.
- . Otero MJ, Alonso P, Maderuelo JA, Ceruelo J, Domínguez-Gil A, Sánchez A. *Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario*. Farm Hosp 2006; 30: 161-70.
- . Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. *Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005*. BMC Clin Pharmacol. 2007 Sep 25; 7:9.
- . Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. *Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm*. Qual Saf Health Care 2003;12:194-200.
- . Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA.2003 Mar 5; 289(9):1107-16.
- . Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals*. Pediatrics. 2008 Apr;121(4):e927-35.
- . Griffin FA, Resar RK, IHI. *Global Triggers Tool for Measuring Adverse Events*. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institut for Healthcare Improvement: 2007. Disponible en: <file:///E:/Downloads/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper2009.pdf>
- . Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, Gray JE, Edwards WH, Goldmann D, Classen D. *Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs*. Pediatrics. 2006 Oct;118(4):1332-40.
- . Masato Takahashi M, Mason W. *Kawasaki Syndrome, Reye Syndrome, and Aspirin*. Pediatrics. 1986;77:616-617.
- . Cohen J, Powderly WG. *Infectious Diseases*. 2nd ed. New York, NY: Elsevier; 2004:310-311.
- . McGovern M C, Glasgow JFT, Stewart MC. *Lesson of the week: Reye's syndrome and aspirin: lest we forget*. BMJ 2001;322:1591-1592.

- . Sarralde M, Basan M, Rodríguez M, Argüello E, Carbajosa A, Salmentón G. *Lupus eritematoso neonatal: reporte de ocho casos*. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(3): 201-208.
- . Tennis P, Stern RS. *Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: A record linkage study*. *Neurology* 1997;49:542-546.
- . ANMAT. *Boletín Para Profesionales* 2002, 10 (1): 3-5.
- . Piola JC, Cargnel E, Foppiano M, Alonso V, Cardoso B, Bologna V , Prada DB, Evangelista M. *Rol de los centros de toxicología en la notificación de eventos adversos a medicamentos en Argentina*. *Rev. Med Rosario* 69(2):61-65, 2003.
- . American Society of Hospital Pharmacists. *ASHP Statement on the pharmacy and therapeutics committee*. *Am J Hosp Pharm*. 1992; 49:2008–9.
- . Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN Guideline 58: safe sedation of children undergoing diagnostic and therapeutic procedures*. *Paediatr Anaesth*. 2008 Jan; 18(1):11-2.
- . Red Argentina de Monitoreo de Seguridad en uso de Medicamentos.  
Disponible en <http://aafhospitalia.org.ar/red/>

### Introducción

A partir de ser administrado, un medicamento atraviesa una serie de procesos en el organismo para producir sus efectos terapéuticos o tóxicos: se absorbe al torrente sanguíneo, se distribuye a los órganos o tejidos diana donde ejerce su efecto farmacológico, y por último, es metabolizado y excretado por vía urinaria, biliar u otra.

Una interacción fármaco-fármaco ocurre cuando la administración simultánea de dos o más fármacos altera alguno de estos procesos. La coadministración de fármacos interactuantes puede potencialmente retrasar, disminuir o aumentar la absorción, alterar la distribución o el efecto farmacológico en el sitio de acción, o modificar sustancialmente la metabolización o excreción. En toda interacción hay un fármaco objetivo cuya acción es modificada y otro que actúa como desencadenante.

En algunos casos, la asociación de fármacos resulta beneficiosa al potenciar el efecto terapéutico individual, por lo que en la práctica clínica este tipo de interacciones se utiliza frecuentemente para lograr una ventaja terapéutica. Tal es el caso de las terapias combinadas de primera línea en múltiples condiciones tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión severa o cáncer, que se aplican para lograr la sinergia deseada.

Sin embargo, desafortunadamente, ciertas interacciones ocasionan efectos perjudiciales, bien porque originan efectos adversos por exceso, o bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto. En cualquier caso, se trata de un problema de la farmacoterapia que forma parte de los denominados problemas relacionados a los medicamentos (PRM), que interfieren con la consecución de las metas terapéuticas deseadas ocasionando un deterioro en la salud y finalmente en la calidad de vida del paciente. Este capítulo se propone analizar este último tipo de interacciones perjudiciales.

## Reseña histórica

A comienzos de la década de 1960 comenzaron a identificarse problemas relacionados a interacciones medicamentosas. Algunos de los primeros casos reportados estuvieron vinculados con crisis hipertensivas, en ocasiones fatales, en pacientes bajo tratamiento por depresión con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) luego de que habían ingerido cierto tipo de quesos. Se demostró luego que estos alimentos tenían un alto contenido en tiramina, una amina vasopresora cuyo metabolismo intestinal era inhibido por los IMAO. Si bien los conceptos farmacológicos de potenciación, sinergismo y antagonismo en el sitio de acción eran conocidos en ese entonces, esta interacción fármaco-alimento fue una de las primeras en demostrar que los fármacos también podrían interactuar alterando su absorción, metabolismo o eliminación<sup>1</sup>. En 1969, la sorpresa fue aún mayor cuando Alexanderson et al. realizaron un estudio de metabolización de nortriptilina en gemelos monocigóticos y dicigóticos que demostró que los factores genéticos y ambientales eran co-determinantes de la tasa de metabolización de fármacos<sup>2</sup>.

Ha sido durante esta misma década que comenzaron a describirse interacciones farmacológicas en la bibliografía científica y a surgir métodos para su adecuado manejo durante la prescripción y dispensación. Asimismo, en los prospectos de los medicamentos comenzó a incluirse información relativa al perfil metabólico del principio activo y las potenciales interacciones que podrían ocurrir al compartir rutas metabólicas. En este contexto, durante el año 1975, una publicación del prestigioso Journal The Lancet predecía que “la publicación de enormes listados y tablas inducirá en los médicos un síndrome de ansiedad asociado a interacciones medicamentosas que conducirá a una parálisis terapéutica”<sup>3</sup>. Si bien en la actualidad esto no ha ocurrido, el problema de las interacciones medicamentosas persiste y su abordaje en pos de garantizar la seguridad del paciente continúa siendo un desafío, aun a pesar de la mayor disponibilidad de información y los avances en herramientas digitales.

## Tipos de interacciones farmacológicas

Además de las interacciones farmacéuticas que ocurren por incompatibilidades de tipo físico-químico antes de la administración, existen principalmente dos tipos de interacciones farmacológicas: las farmacodinámicas y las farmacocinéticas.

En las interacciones farmacodinámicas, el fármaco desencadenante altera los efectos de otro fármaco por acción sobre su órgano o tejido diana

sin modificar su concentración, dando origen a fenómenos de sinergia, potenciación o antagonismo. La variabilidad que exhiben las interacciones medicamentosas en términos de la farmacodinamia es ilimitada, pudiendo ocurrir a nivel de los receptores farmacológicos, de los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, o incluso en sistemas fisiológicos distintos que se contraponen entre sí<sup>4</sup>.

Por su parte, en las interacciones farmacocinéticas, el fármaco desencadenante produce una modificación en la concentración plasmática del fármaco objetivo, ya sea por la alteración de su absorción, distribución, metabolismo o excreción. El riesgo potencial de que una interacción de este tipo genere un cambio observable en la respuesta terapéutica al fármaco objetivo estará determinado tanto por el grado de modificación de su concentración plasmática (medible a través de los parámetros Área Bajo la Curva de concentraciones plasmáticas –ABC– y Aclaramiento corporal –Cl–) como por la manera en que esta alteración se relaciona con el índice terapéutico habitual del fármaco<sup>5</sup>. De esto se desprende que aquellas interacciones que involucran altas dosis de fármaco desencadenante y/o un fármaco objetivo de índice terapéutico estrecho –tal como warfarina, ciclosporina, clozapina, litio, digoxina, fenitoína y teofilina– tendrán mayor potencialidad de ocasionar toxicidad.

Las interacciones que presentan repercusión clínica con mayor frecuencia son aquellas que afectan el proceso de metabolización. La preponderancia de este tipo de interacciones se debe a que el sistema de oxidasas del citocromo P-450 (CYP) hepático es responsable de la metabolización de aproximadamente el 50% de los fármacos utilizados en la práctica clínica humana, y su actividad se encuentra sujeta a inducción por ciertos fármacos (ej. rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, efavirenz, entre otros) e inhibición por otros (ej. algunos antibióticos macrólidos, azoles antifúngicos, inhibidores de la proteasa de VIH-1, inmunosupresores, antidepresivos, inhibidores de la bomba de protones, antitumorales, entre otros). Se estima que entre el 75%-90% del metabolismo oxidativo de xenobióticos es realizado solamente por unas pocas isoformas (CYP 3A4, 2D6, 1A2, 2C9, 2C19 y 2E1)<sup>6</sup>, algunas de las cuales son altamente variables y polimórficas. En términos generales, la inhibición enzimática trae aparejado un aumento en la concentración plasmática del fármaco objetivo y la inducción enzimática una disminución. Dichos efectos presentan consecuencias variables en la acción farmacológica según se trate de un fármaco activo o de un profármaco



que requiere de la metabolización *in vivo* para convertirse en una molécula con actividad.

Otra importante diana de interacciones farmacológicas que ha adquirido mayor relevancia en los últimos años es la glicoproteína-P. Se trata de una proteína transportadora de membrana, altamente expresada en tejidos como hígado, intestino, riñones, entre otros, que participa en el transporte de fármacos a través de las membranas celulares. De este modo, cumple un rol fundamental en los procesos de absorción, distribución y eliminación de diferentes xenobióticos. Al igual que el sistema enzimático CYP, esta proteína presenta polimorfismo genético y es susceptible a fenómenos de inducción e inhibición por fármacos<sup>7</sup>.

### **Las interacciones farmacológicas en la práctica clínica actual**

A medida que se desarrolla la industria farmacéutica aumenta la cantidad y complejidad de los fármacos disponibles en el mercado, y la probabilidad de ocurrencia de interacciones farmacológicas crece en forma exponencial<sup>6</sup>. En cuanto a los patrones de uso de medicamentos, asimismo, se observa que la polifarmacia es un fenómeno que va en alza, aumentando el riesgo de interacción con el número de fármacos de uso simultáneo<sup>8</sup>. El surgimiento de terapias alternativas, la automedicación y el uso irracional de los medicamentos son factores que también contribuyen al impacto de las interacciones farmacológicas en la salud pública. Al considerar esta dinámica, la prescripción de medicamentos, que nunca ha sido una tarea sencilla, se vuelve cada vez más y más compleja.

Si bien existen muchas interacciones farmacológicas que en teoría pueden resultar perjudiciales, solamente una pequeña proporción repercute clínicamente en el paciente, esto es, que requieren adaptación de la terapia o que generan una reacción adversa medicamentosa (RAM). Aun así, las interacciones fármaco-fármaco son una importante causa de RAM, contribuyendo al 16,6-59,1% de todas ellas,<sup>9</sup> y al 3-26% de aquellas que derivan en la hospitalización del paciente<sup>10</sup>. Particularmente, una revisión sistemática y metaanálisis realizada sobre 13 estudios en 7 países diferentes, sugiere que el 1,1% de todas las admisiones hospitalarias y el 0,1% de todas las visitas hospitalarias fueron asociadas a interacciones de este tipo<sup>10</sup>.

En términos generales, los agentes cardiovasculares, los antiinflamatorios y los anticoagulantes son las clases farmacológicas más preponderantes en

cuanto a las interacciones farmacológicas adversas y que debido a la severidad del efecto que ocasionan o la masividad de su uso en la población general requieren especial precaución. En la Tabla 1 se exponen algunas de las interacciones fármaco-fármaco que más comúnmente derivan en hospitalización<sup>7</sup>.

**Tabla 1:**

Combinación de fármacos	Reacción adversa
Warfarina y aspirina	Sangrado gastrointestinal (GI)
AINEs y aspirina	Eventos adversos GI
Warfarina y fármacos interactuantes	Sangrado (GI y no GI)
Combinaciones de diuréticos	Insuficiencia renal
Diuréticos y ECA I	Insuficiencia renal
Digoxina y fármacos interactuantes	Toxicidad por digoxina

Existe una importante brecha entre el conocimiento teórico acerca de las interacciones farmacológicas y la forma en la que se manejan estas interacciones en la práctica clínica actual. A pesar de que existe un sinnúmero de guías y de sistemas automatizados a disposición de los profesionales de la salud para gestionarlas, la exposición de pacientes a interacciones potencialmente significativas continúa en aumento. El principal motivo de ello es que el grado de consenso entre los distintos compendios habitualmente utilizados es escaso,<sup>11</sup> y que al abordar decenas de miles de potenciales interacciones arrojan una enorme cantidad de alertas, muchas de las cuales son cuestionables, poco claras en términos de significancia clínica y/o inevitables. Por ejemplo, la fuente de información de interacciones farmacológicas más difundida a nivel mundial, Stockley's Drug Interactions,<sup>12</sup> compila combinaciones sumamente variables en términos de relevancia clínica, desde algunas que son poco factibles de ocurrir en la práctica o de bajo impacto clínico, hasta otras cuya coadministración se desaconseja por producir consecuencias graves. Además, la gran cantidad de información que manejan estos sistemas sin tener en cuenta la importancia clínica de una interacción, hace que se genere una “fatiga de alertas” y no se valore adecuadamente el grado de utilidad al momento de tomar una decisión clínica<sup>13</sup>.

Quizás la característica de las interacciones medicamentosas que genera mayores dificultades para los profesionales de la salud es la amplia variabilidad

interindividual en la respuesta farmacológica a la administración concomitante de dos fármacos a igual dosis, que puede presentar un rango de variabilidad de 5 a 6 veces en magnitud<sup>14</sup>. Por ejemplo, un estudio acerca del efecto de voriconazol sobre tacrolimus ha identificado que el incremento promedio de la concentración de tacrolimus fue de aproximadamente 140%, pero osciló entre -32% a 685%<sup>14</sup>. De este modo, si se siguieran las recomendaciones generales previstas en el rótulo de los medicamentos o en las guías de manejo de interacciones, el tratamiento resultaría ineficaz en algunos pacientes, mientras que en otros se observarían efectos tóxicos.

Principalmente, el genotipo de un individuo respecto a las proteínas involucradas en la eliminación de fármacos del organismo es uno de los determinantes más importantes de esta variabilidad interindividual, y debe ser tomado en cuenta ante cualquier interacción que involucra proteínas con polimorfismo genético. No menor es la influencia ejercida por la edad, género, etnia, comorbilidades y factores ambientales al que está expuesto el paciente, así como también el orden de administración de los fármacos, vía de administración, formulación y duración del tratamiento.

En este sentido, las edades extremas de la vida representadas por los neonatos y los adultos mayores son los grupos etarios más vulnerables a presentar interacciones farmacológicas adversas, con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad. Esto se adjudica principalmente a las modificaciones en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad. Particularmente en adultos mayores, la mayor prevalencia de polifarmacia y las comorbilidades que suelen presentar los vuelve especialmente susceptibles.

En definitiva, no existe ningún sistema de alertas disponible hasta el momento que reúna todas estas variables de modo de estimar el riesgo de que una determinada interacción tenga consecuencias clínicamente relevantes. Esta tarea se deja en manos de los médicos y/o farmacéuticos, quienes deberán evaluar los factores de riesgo frente a un paciente concreto –incluyendo rango terapéutico del fármaco objetivo, dosis, comorbilidades, demografía del paciente, genotipo, entre otros– y tomar las medidas necesarias para evitar la interacción o minimizar la posibilidad de resultados adversos.

### **Farmacovigilancia de las interacciones fármaco-fármaco**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia como la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, compren-

sión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos<sup>15</sup>.

Los problemas relacionados a los medicamentos (PRM) incluyen a las interacciones farmacológicas, que como hemos mencionado previamente, pueden ocasionar un gran número de hospitalizaciones como resultado de RAM serias o derivar en una falla terapéutica. De este modo, las posibles interacciones deben ser siempre consideradas en la evaluación beneficio-riesgo durante el ciclo de vida de cualquier producto medicinal.

Durante el desarrollo de un nuevo candidato a fármaco, este debe atravesar una fase de investigación preclínica en animales y tres fases de investigación clínica en humanos. Estas pruebas tienen como objeto evaluar su perfil farmacológico y evidenciar su eficacia y seguridad. Sin embargo, la información de seguridad disponible al momento de registrar un nuevo medicamento es muy limitada, debido principalmente al tamaño muestral, a los criterios de inclusión restrictivos y a las condiciones acotadas de tratamiento.

En lo que a interacciones farmacológicas se refiere, el progreso científico alcanzado en las últimas décadas ha permitido la identificación de ciertas interacciones clínicamente relevantes durante la etapa precomercialización, a partir de estudios farmacocinéticos *in vitro* e *in vivo*<sup>16</sup>. No obstante, los estudios *in vivo* suelen restringirse a la evaluación de interacciones en combinaciones de no más de dos fármacos y en individuos sanos, esto es, en sujetos con funcionalidad hepática y renal normales, sin enfermedades conocidas ni medicaciones concomitantes, por lo que los resultados así obtenidos no pueden extrapolarse en forma directa a individuos más complejos, con comorbilidades y polimedicados<sup>17</sup>. En definitiva, estos estudios proporcionan información valiosa acerca de posibles interacciones, pero sólo ocasionalmente brindan información completa sobre la frecuencia y severidad de las consecuencias clínicamente relevantes que pueden ocasionar<sup>18</sup>.

Es así como muchas de las interacciones farmacológicas adversas son detectadas por primera vez en la práctica clínica, y la farmacovigilancia desempeña un rol clave a la hora de identificarlas, evaluarlas y prevenirlas durante la fase poscomercialización. La información recopilada en el marco de la farmacovigilancia incluye a los problemas asociados con la acción farmacológica de un medicamento, como también a aquellos vinculados al patrón de uso de los medicamentos en la vida real<sup>19</sup>.

Un número significativo de fármacos ha sido retirado del mercado como consecuencia de interacciones fármaco-fármaco graves o fatales que sólo fueron descubiertas poscomercialización. Uno de los ejemplos más conocidos es el de la terfenadina, retirada del mercado en 1998, luego de que a través de acciones de farmacovigilancia se demostrara un significativo incremento de su efecto sobre la prolongación del intervalo QT al asociarla con ciertos fármacos que inhibían su metabolismo hepático, como el ketoconazol o la eritromicina, ocasionando taquiarritmias ventriculares severas y en ocasiones fatales.<sup>20</sup> Entre los años 1998 y 2000 también fueron retirados a nivel mundial el astemizol, el mibefradil, la cisaprida y la cerivastatina, debido a perfiles metabólicos del CYP450 adversos y potencialmente fatales<sup>8</sup>.

Si bien existen muchos métodos de detección y evaluación de nuevas RAM, la herramienta central de farmacovigilancia en nuestra región continúa siendo el sistema de reporte espontáneo. Este sistema desde la década de 1960 ha demostrado ser de suma utilidad para la identificación de nuevas RAM, sin embargo, su capacidad para detectar interacciones farmacológicas no conocidas no se ha explorado por completo. Una posible explicación de ello se debe a que resulta muy difícil durante la evaluación de una reacción adversa determinar si fue ocasionada por un fármaco específico o por la asociación de dos o más de ellos, particularmente en pacientes polimedcados y con múltiples comorbilidades<sup>21</sup>.

En relación a esto, en el año 2007 se introdujo un algoritmo denominado Escala de Probabilidad de Interacción Farmacológica (EPIF) o Algoritmo de Horn, que utiliza el formato de la Escala de Probabilidad del Naranja para evaluar la causalidad de manera estructurada en casos de sospecha de interacción farmacológica en un paciente concreto. Esta escala utiliza una serie de diez preguntas que analizan la existencia previa de reportes en humanos sobre la interacción observada, las propiedades farmacológicas conocidas de los fármacos, la secuencia temporal entre su administración y las consecuencias clínicas, el efecto a la retirada, reexposición eventual y/o modificación de dosis del fármaco desencadenante, la posible existencia de causas alternativas y la presencia de evidencia objetiva confirmatoria de dicha interacción, tal como un cambio demostrado en la concentración plasmática del fármaco objetivo<sup>22</sup>.

Si bien los reportes espontáneos constituyen una valiosa fuente en el estudio de interacciones fármaco-fármaco, la mayoría de las señales publicadas

han sido detectadas a partir del análisis cualitativo de notificaciones individuales por parte de centros nacionales o regionales alrededor del mundo. Un estudio sobre notificaciones de interacciones farmacológicas en VigiBase\* sugiere que este tipo de base de datos podría emplearse para la identificación tanto de interacciones farmacodinámicas como para interacciones farmacocinéticas<sup>19</sup>. No obstante, la revisión en bases de datos globales de farmacovigilancia para este fin requiere del diseño de herramientas eficientes y sistemáticas que faciliten la tarea<sup>23</sup>. En los últimos años, se han desarrollado numerosos algoritmos de minería de datos específicamente dedicados a la detección de señales de interacciones farmacológicas en forma cuantitativa, sin embargo, aún no se ha desarrollado un *gold standard*,<sup>6</sup> por lo que resulta imprescindible investigación adicional en este campo.

El principal desafío en la identificación de interacciones a partir de esta fuente es la sub-notificación. Además como puede deducirse de la escala EPIF, la adecuada evaluación e imputabilidad de un caso de sospecha de interacción fármaco-fármaco requiere información precisa, que de estar presente, muy frecuentemente se incluye en campos de texto libre del reporte. Este tipo de campos no siempre es considerado en el *screening* automático de interacciones farmacológicas.

En definitiva, en la actualidad existe una imperiosa necesidad a nivel global de mejorar la vigilancia de interacciones farmacológicas y su reporte a las autoridades competentes. Esto permitiría la identificación de interacciones farmacológicas relevantes antes de que sean publicadas en la literatura, a la vez que otorgaría los elementos necesarios para poder prevenirlas. Además, en cuanto a los sistemas automatizados de interacciones, la farmacovigilancia podría proporcionar evidencia epidemiológica concreta respecto de la potencialidad de ocasionar daño brindando alertas que resulten útiles a la hora de prescribir. Para ello, es de fundamental importancia la difusión de la problemática de interacciones farmacológicas por parte de todos los actores involucrados. Se requiere, entre otras actividades, incentivar la notificación espontánea por parte de profesionales de la salud, desarrollar formularios de notificación que permitan capturar los elementos necesarios para la adecuada detección de señales, y establecer guías que permitan la armonización del proceso.

---

\* Base de datos de notificaciones espontáneas de sospechas de RAM del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que administra el *Uppsala Monitoring Centre*.

Aún con los avances tecnológicos en la materia, la intervención de los profesionales de la salud continúa siendo indispensable para vincular los hallazgos de la farmacovigilancia con la práctica clínica en la vida real y en poblaciones específicas de pacientes. En relación a esto, la aplicación de la medicina personalizada a mayor escala -tal como se describe en otro capítulo de este libro- facilitará la identificación de los determinantes genéticos que influyen en la respuesta farmacológica en un individuo, minimizando así el riesgo de RAM ocasionadas por interacciones farmacológicas.

En conclusión, resulta indispensable contar con una atención sanitaria centrada en el paciente y ejercida de forma interdisciplinaria para reducir el daño y costo de las RAM asociadas a interacciones fármaco-fármaco, que en su gran mayoría son prevenibles. Para esto se necesita contar con profesionales de la salud adecuadamente formados que conozcan las características del fármaco que prescriben y/o dispensan (incluyendo el perfil de interacciones), una industria farmacéutica que brinde información completa y actualizada sobre los fármacos y una efectiva fiscalización de todo el proceso por los organismos competentes en seguridad de medicamentos.

## Bibliografía

1. Sjöqvist, F. & Böttiger, Y. Historical perspectives: drug interactions - it all began with cheese. *J. Intern. Med.* 268, 512–515 (2010).
2. Alexanderson, B., Evans, D. A. & Sjöqvist, F. Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br. Med. J.* 4, 764–768 (1969).
3. Druginteractions. *The Lancet* 305, 904–905 (1975).
4. Flórez, J., Armijo, J. A. & Mediavilla, Á. *Farmacología humana.* (2008).
5. Horn, J. R. & Hansten, P. D. When Is an Interaction Likely to Cause Harm? *Pharmacy Times* 39 (2010).
6. Hammann, F. & Drewe, J. Data mining for potential adverse drug-drug interactions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol* 10, 665–671 (2014).
7. Brewer, L. & Williams, D. Drug interactions that matter. *Medicine* 40, 371–375.
8. Magro, L., Moretti, U. & Leone, R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin. Drug Saf.* 11, 83–94 (2012).
9. Strandell, J., Caster, O., Bate, A., Norén, N. & Edwards, I. R. Reporting Patterns Indicative of Adverse Drug Interactions. *Drug Saf.* (2011).
10. Dechanont, S., Maphanta, S., Butthum, B. & Kongkaew, C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis.

*Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 23, 489–497 (2014).

11. Abarca, J. et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J. Am. Pharm. Assoc.* 44, 136–141 (2004).

12. Baxter, K. & Preston, C. L. *Stockley's drug interactions*. 495, (Pharmaceutical Press London, 2010).

13. Bryant, A. D., Fletcher, G. S. & Payne, T. H. Drug interaction alert override rates in the Meaningful Use era: no evidence of progress. *Appl Clin Inform* 2014; 5 (3): 802–813. doi: 10.4338. (2014).

14. Horn, J. R. & Hansten, P. D. Why Can't We Just Get Relevant Alerts? *Pharmacy Times* 36 (2012).

15. World Health Organization. *The importance of pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products)*. (2002).

16. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). (CHMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr 2\*\*), (2012).

17. Horn, J. R. & Hansten, P. D. Extrapolating Pharmacokinetic Data to the Clinical Situation. *Pharmacy Times*. 44 (2014).

18. Horn, J. R. & Hansten, P. D. Which Drug Interactions Matter in Older Adults? *Pharmacy Times*. 37 (2012).

19. Strandell, J. & Wahlin, S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions reported to VigiBase, the WHO global individual case safety report database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 67, 633–641 (2011).

20. Keller, G. A., Etchegoyen, C. V. & Di Girolamo, G. Prolongación del Intervalo QT inducido por fármacos. *Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia* 257–284 (2016).

21. Strandell, J. Drug interaction surveillance using individual case safety reports. (Linköping University, Sweden, 2011).

22. Horn, J. R., Hansten, P. D. & Chan, L.-N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann. Pharmacother.* 41, 674–680 (2007).

23. Ben Abacha, A. et al. Text mining for pharmacovigilance: Using machine learning for drug name recognition and drug-drug interaction extraction and classification. *J. Biomed. Inform.* 58, 122–132 (2015).





La farmacovigilancia se suele desarrollar durante la etapa de investigación clínica de los fármacos, así como también durante la etapa de comercialización<sup>1-3</sup>. En esta última etapa, la farmacovigilancia se basa principalmente en el reporte espontáneo de los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de los pacientes tratados con distintos fármacos<sup>1-3</sup>, y en el caso de la Neuropsiquiatría, los psicofármacos. Es conocido el amplio consumo de psicofármacos en la población general. Según datos oficiales (INDEC, Instituto Nacional de Estadística y Censos) en Argentina, dicho consumo ya sea por indicación médica o por automedicación se ha incrementado durante la última década<sup>4</sup>. En el tercer trimestre del año 2016, un informe sobre las ventas de la industria farmacéutica argentina realizado por el INDEC destacó que el 12,8% de la facturación total correspondía a la venta de psicofármacos, lo que en términos netos equivalía a 2.347 millones de pesos<sup>4</sup>. Los psicofármacos constituyen los cuatro grupos terapéuticos más comercializados en Argentina, luego de los fármacos utilizados en Gastroenterología, Cardiología y Metabolismo Intermedio e Infectología. Es conocido que al incrementarse el número de individuos expuestos a psicofármacos, se incrementa la probabilidad de desarrollo de eventos adversos<sup>1</sup>.

El diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión y los trastornos de ansiedad se encuentra basado en la presencia de criterios clínicos en los pacientes que consultan a los servicios de Salud Mental. Esta percepción de la sintomatología de los pacientes también involucra la evaluación de la eficacia de los fármacos utilizados así como también la detección de los efectos indeseados de esta terapia psicofarmacológica. Al igual que el resto de las disciplinas médicas, los pacientes psiquiátricos suelen tener una *variabilidad biológica interindividual* en la respuesta terapéutica a los psicofármacos<sup>1</sup>. Esta variabilidad se evidencia en los distintos aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y la tolerabilidad de los diversos tratamientos psicofarmacológicos (antidepresivos, neurolépticos, ansiolíticos, estabilizadores del humor). Las consecuencias clínicas de

dicha variabilidad biológica incluyen los cambios en las respuestas clínicas y la aparición de RAM (reacciones adversas a medicamentos) no deseadas<sup>1,2</sup>.

Asimismo, uno de los mecanismos de producción de eventos adversos son las denominadas *interacciones medicamentosas*. Estas interacciones farmacológicas suelen ocurrir a nivel farmacodinámico pudiendo generar la aparición de diversos tipos de eventos adversos<sup>1</sup>. Los sitios de interacción más frecuentes ocurren a nivel de las enzimas (IMAO), los receptores (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>) y los transportadores de neurotransmisores (transportador de serotonina). Estas interacciones medicamentosas, factibles en el contexto de una terapia psicofarmacológica, pueden llevar a la aparición de RAM. Las posibles consecuencias de estos incluyen la reducción de la adherencia al tratamiento psicofarmacológico, abandono temprano de las medicaciones, complicaciones clínicas y hospitalizaciones.

Los eventos adversos (EA) son recolectados de diversas fuentes, tales como profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, odontólogos, enfermeros), efectores periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (servicios de Toxicología, cátedras de Farmacología, centros de investigación clínica), consumidores y reportes confeccionados por la industria farmacéutica<sup>5</sup>. Cabe destacar que actualmente las notificaciones de los eventos adversos se caracterizan por ser *voluntarias, espontáneas y confidenciales*<sup>5</sup>, para todos los actores involucrados, exceptuando para la industria farmacéutica.

Un aspecto importante en el desarrollo de la farmacovigilancia actual es la reducida tasa de reporte de EA<sup>2</sup>. Este subreporte por parte de los profesionales de la salud atraviesa todas las especialidades médicas. Dicha situación es frecuente en la mayoría de los países industrializados. Se estima que aproximadamente el 10% de los médicos en países con sistemas de farmacovigilancia bien desarrollados reportan RAM. Las causas de la subnotificación de EA son el desconocimiento del proceso de reporte, el temor, la falta de tiempo para realizarla, entre otras<sup>2</sup>.

Por otro lado, con el fin de detectar los EA en forma precoz y efectiva, se han desarrollado estrategias para minimizar las probabilidades de aparición de eventos adversos de determinados fármacos. Estas estrategias se denominan *Planes de Minimización de Riesgo (PMR)* o *Planes de Gestión de Riesgos (PGR)*<sup>5,6</sup>. Existe actualmente una serie de principios activos que deben tener un detallado plan de gestión de riesgos, siendo presentado por el TARC al momento de efectuar su inscripción en el registro de especialidades medicinales<sup>6</sup>.

En Argentina, los psicofármacos que presentan dichos PGR y son utilizados en la práctica psiquiátrica cotidiana incluyen entre otros a la agomelatina y asenapina.

La *agomelatina* es un antidepresivo antagonista de la melatonina ( $MT_1$  y  $MT_2$ ) y de los receptores  $5-HT_{2c}$  que está aprobado para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en pacientes adultos. Las actividades de minimización de riesgo se basan en la detección de alteraciones de la función hepática a través de la realización de un hepatograma debido a las alteraciones hepáticas producidas por la agomelatina (elevaciones transitorias de los niveles sanguíneos de transaminasas, especialmente con dosis de 50 mg/día)<sup>7, 8</sup>. Esta recomendación de efectuar pruebas de función hepática se debería llevar a cabo en todos los pacientes que reciben la droga antes de iniciar el tratamiento con agomelatina, en forma periódica a las 3, 6, 12 y 24 semanas de tratamiento, cuando se incremente la dosis de la droga (respetando los mismos intervalos de control), cuando se indique como consecuencia de alguna indicación médica y, finalmente, cuando el paciente presente un incremento de los valores de transaminasas cada 48 horas. Asimismo, los pacientes con factores de riesgo adicionales por presentar una disfunción hepática tales como obesidad, hígado graso no alcohólico, diabetes o tratamiento con fármacos potencialmente hepatotóxicos, deberían estar precavidos cuando comienzan la terapia con agomelatina.

La *asenapina* es un antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I en pacientes adultos. Las actividades de gestión del riesgo durante el tratamiento con asenapina involucran la detección temprana de diversos eventos adversos con un potencial riesgo (neutropenia, convulsiones, trastornos cardíacos, síndrome neuroléptico maligno, rabdomiólisis) y otros riesgos importantes (diskinesias tardías, aumento de peso, hiperprolactinemia)<sup>9</sup>. Cabe destacar que la presencia de leucopenia marcada (recuento de leucocitos menor de 1.000/mm<sup>3</sup>) en los pacientes tratados con asenapina constituye un *criterio de suspensión* de la misma<sup>9</sup>.

Otros fármacos frecuentemente utilizados en Neurología también deben tener un PGR aprobado por la autoridad regulatoria. Estos principios activos son la rivastigmina, fingolimod, natalizumab y el interferón beta, estos tres últimos indicados para el tratamiento de la esclerosis múltiple<sup>6</sup>. **(Ver cuadro 1)**

## Cuadro 1: Fármacos usados en esclerosis múltiple (EM)

Fármaco	Fingolimod	Natalizumab	Interferon Beta
Efectos adversos identificados a incluir en el PGR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicardia</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Elevación de enzimas transaminasas hepáticas</li> <li>• Edema macular</li> <li>• Infecciones</li> <li>• Cáncer de piel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunosupresión</li> <li>• Infecciones</li> <li>• Leucoencefalopatía Multifocal progresiva (LMP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Otras patologías cardíacas relevantes (cardiomiopatía)</li> <li>• LES</li> <li>• Suicidio</li> <li>• Cáncer</li> </ul>

El PGR de rivastigmina incluye los siguientes signos y síntomas a tener en cuenta durante su administración a pacientes con demencia tipo Alzheimer:

- Síntomas extrapiramidales
- Náusea, vómito y diarrea
- Aumento de enzimas hepáticas y pancreatitis
- Reacciones cutáneas en el sitio de aplicación
- Anemia
- Irritación ocular
- Infecciones pulmonares
- Arritmias
- Exacerbación de asma y EPOC
- Infarto de miocardio
- Hepatitis
- Hematuria
- Hipertensión arterial
- Accidente cerebrovascular
- Obstrucción urinaria
- Úlcera gástrica
- Convulsiones

En los últimos años la neuropsiquiatría ha logrado tener dentro de las especialidades medicinales usadas cotidianamente por los médicos especialistas en neurología y psiquiatría diversos aportes como son los planes de minimización de riesgos y el programa de farmacovigilancia intensiva que permitieron optimizar el perfil de seguridad de los fármacos.

## Bibliografía

1. Zicher L M. *Farmacología General y de la Neurotransmisión. Farmacología clínica y Farmacoeconomía*. FEFYM. 3ra. Edición. 2004.
2. Alesso L y colaboradores. *Farmacovigilancia. Hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos*. 1ra. Edición. 2007.
3. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2002.
4. Informe: La Industria Farmacéutica en la Argentina. Tercer Cuatrimestre de 2016. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).
5. Guía de la Industria Farmacéutica para la participación de la misma en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Abril del año 2000. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).
6. Especialidades medicinales con Plan de Gestión de Riesgo (PGR). ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).
7. Summary of Product Characteristics. Agomelatine. European Medicines Agency.
8. Sansone R, Sansone L. Agomelatine: a novel antidepressant. *Innov Clin Neurosci*. 2011, 8(11): 10-14.
9. Evaluation of Medicine for Human Use. Asenapine. European Medicines Agency.
10. Disposición N° 935/2000. Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).



### **Introducción**

Clozapina es un antipsicótico atípico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y para reducir el riesgo de conducta suicida en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo.

Se considera que un paciente es resistente al tratamiento cuando se evidencia una falta de respuesta a dos o más antipsicóticos de distintos grupos químicos, utilizados en dosis adecuadas y durante al menos seis semanas. Aproximadamente el 30% de los pacientes con esquizofrenia no responden al tratamiento.

El uso de clozapina mejora los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la enfermedad, e incluso ha demostrado una eficacia superior en comparación con otros antipsicóticos. No obstante, su empleo se ve limitado debido a las serias reacciones adversas hematológicas asociadas con su uso, describiéndose un mayor riesgo de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis en pacientes que realizan tratamiento con este fármaco. El mecanismo por el cual se producen estas reacciones adversas es aún desconocido, aunque se sugiere un mecanismo de tipo inmunológico.

### **Comercialización de clozapina**

Clozapina fue lanzada al mercado hace más de treinta años. Su comercialización en la Argentina se inició durante la década de 1970. En el período abarcado por los años 1977-1992, su prescripción fue restringida debido a muertes por agranulocitosis reportadas en Finlandia. En 1992, su uso fue nuevamente autorizado en Estados Unidos y en Europa bajo un programa de monitoreo de pacientes en tratamiento que permitiera detectar las reacciones hematológicas en forma temprana. Posteriormente, la Argentina reinició su comercialización e implementó el primer Programa Nacional de monitoreo de pacientes en tratamiento con clozapina. En 1996, un año después de la creación de la Administración Nacional de Medicamentos,



Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), se oficializó dicho programa y en 2000 se actualizó a través de la disposición 935/00, siendo la que se encuentra actualmente vigente.

### **Farmacovigilancia intensiva**

Se define como *farmacovigilancia intensiva* al monitoreo sistemático de la aparición de efectos adversos de un medicamento durante la etapa de prescripción. Su objetivo es el seguimiento de determinadas reacciones adversas en fármacos específicos, con el fin de que sean mantenidos en el registro, teniendo en cuenta que esta acción puede disminuir el riesgo asociado a su uso.

Para que un fármaco sea incluido en un programa de farmacovigilancia intensiva, debe reunir alguna de las siguientes condiciones:

- 1.** Haber demostrado eficacia en el tratamiento de patologías en las cuales su empleo justifique los riesgos a los que estará expuesto el paciente.
- 2.** Causar efectos adversos graves, con riesgo para la vida o alto impacto en la calidad de ésta, y que dichos efectos adversos se presenten con una mayor prevalencia con respecto a otras alternativas terapéuticas menos eficaces destinadas al tratamiento de la misma patología.
- 3.** Cuando se introduzca un principio activo que reemplace en su indicación a otro del mismo grupo que haya sido limitado para esa indicación debido a sus efectos adversos.

Los procedimientos de farmacovigilancia intensiva están basados en la recolección de datos sobre los eventos adversos que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población y requieren el consentimiento informado del paciente o de su representante legal para su administración. Clozapina, por ser un fármaco que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos refractarios a otros tratamientos y por causar efectos adversos con potencial riesgo de vida, está sujeta a un plan de farmacovigilancia intensiva, establecido en la disposición 935/00 de ANMAT.

## **Programa de monitoreo de pacientes en tratamiento con clozapina**

La disposición 935/00 establece responsabilidades para los Titulares de Autorización y Registro de Comercialización (TARC) de clozapina, para las farmacias que la dispensan, para los laboratorios de análisis clínicos que efectúan los controles hematológicos, para el médico que la prescribe y para el paciente o su responsable legal.

## **Requerimientos para el inicio de tratamiento con clozapina**

Para iniciar tratamiento con este fármaco, se requiere:

- Un *consentimiento informado firmado* por el paciente o por su representante legal, donde se mencionan los potenciales beneficios y los posibles riesgos de la administración de clozapina.
- Una *ficha de ingreso al Programa* completada por el médico, en la que se incluyen los datos del paciente que recibirá clozapina. Por medio de ésta, la empresa que comercializa la marca comercial de clozapina prescrita por el profesional, registrará al paciente que comienza el tratamiento en una base de datos.

## **Dispensación de clozapina**

Únicamente las farmacias autorizadas pueden dispensar clozapina, siendo la condición de expendio bajo receta archivada y sólo si en ella consta la leyenda “hemograma normal” y la fecha de realización del mismo. Deberá expendir la marca solicitada por el profesional, prohibiéndose la comercialización de clozapina como preparado magistral.

## **Responsabilidades del TARC de clozapina**

Los TARC tienen la obligación de notificar al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT el listado de farmacias donde se expendirá clozapina y de laboratorios de análisis clínicos para la realización de los controles hematológicos durante el tratamiento y hasta cuatro semanas luego de su suspensión. Asimismo, deberán enviar con una frecuencia trimestral, las altas y bajas de los pacientes incluidos en el programa, los resultados de los controles hematológicos de dichos pacientes y las medidas tomadas en caso de que se hubiera detectado una alerta hematológica, así como notificar las reacciones

adversas serias dentro del plazo de los siete días e informar si un paciente requirió la suspensión definitiva del fármaco debido a una leucopenia/neutropenia moderada, severa o una agranulocitosis. La disposición 935 establece además que en caso de detectarse una disminución en el recuento de granulocitos, es función del TARC proveer el tratamiento adecuado, incluyendo el suministro de factor estimulante de colonias si el paciente lo requiere.

### **Pautas de tratamiento en pacientes que presentan leucopenia, neutropenia o agranulocitosis**

Previamente a iniciar tratamiento con clozapina, deberá solicitarse un hemograma y obtenerse un recuento de leucocitos y de neutrófilos normales. Durante las primeras 18 semanas de tratamiento, los controles hematológicos serán semanales, y posteriormente mensuales; esto se debe a que el riesgo de reacciones hematológicas es mayor al inicio del tratamiento. Los controles se realizarán hasta cuatro semanas luego de la suspensión del fármaco.

El Programa de Monitoreo clasifica la severidad de la leucopenia y/o de la neutropenia según los valores de glóbulos blancos (GB) y/o de neutrófilos (neut.) obtenidos (**Tabla 1**), y establece la suspensión definitiva de clozapina cuando el recuento de glóbulos blancos es menor a 3000 GB/mm<sup>3</sup> y/o el recuento de neutrófilos es menor a 1500 neut/mm<sup>3</sup>. En estas circunstancias, el paciente es ingresado a una base de datos de pacientes que no deben reexponerse a clozapina a menos que se documente que la causa de la leucopenia no fue el fármaco. Si del balance beneficio/riesgo el profesional tratante considerara la reexposición en estos casos, ésta se realizaría bajo su exclusiva responsabilidad.

**Tabla 1:**  
**Clasificación de leucopenias/ neutropenias**

<b>Leucopenia/ Neutropenia</b>	<b>Recuento de GB/ neut. (cél/mm<sup>3</sup>)</b>
Leucopenia/Neutropenia Leve	GB: 3500-3000/mm <sup>3</sup> y/o neut. 2000-1500/mm <sup>3</sup> . Control hematológico bisemanal. Sin suspensión.
Leucopenia/Neutropenia Moderada	GB: 3000-2000/mm <sup>3</sup> y/o neut. 1500-1000/mm <sup>3</sup> . Control hematológico diario. Suspensión DEFINITIVA.

Leucopenia/ Neutropenia	Recuento de GB/ neut. (cél/mm <sup>3</sup> )
Leucopenia/Neutropenia Severa	GB <2000/mm <sup>3</sup> y/o neut. 1000-500/mm <sup>3</sup> . Control hematológico diario. Supervisión con servicio de hematología. Suspensión DEFINITIVA.
Agranulocitosis	Neut. <500/mm <sup>3</sup> . Control hematológico diario, derivación a servicio de hematología, eventual ad- ministración de factor estimulante de colonias. Suspensión DEFINITIVA.

GB: glóbulos blancos. Neut.: neutrófilos.

### Prevalencia de reacciones adversas hematológicas y resultados de pacientes reexpuestos a clozapina luego de una discrasia sanguínea

En un estudio realizado en nuestro país en el que fueron incluidos todos los pacientes registrados en el programa de monitoreo de clozapina durante el período 2007-2012, se halló una incidencia media anual de agranulocitosis del 0,05%, menor en comparación con la hallada en estudios internacionales en los que fue de un 0,38%. Sin embargo, aunque el programa de monitoreo es similar al de otros países, la mortalidad por agranulocitosis en nuestro país fue superior a la descrita a nivel internacional, siendo del 7,9% y del 3-4%, respectivamente.

El tratamiento con clozapina se restringe a pacientes refractarios a otros antipsicóticos, por lo que de presentarse una reacción adversa hematológica que indique su suspensión definitiva, el riesgo de descompensación clínica, de internación y de recaídas aumenta considerablemente. Se calcula que aproximadamente el 80% de los pacientes que discontinúan el tratamiento con clozapina presentan recaídas. Esto ha llevado a que, en casos particulares y luego de determinar que el balance beneficio/riesgo para reiniciar el tratamiento con clozapina en un determinado paciente es positivo, el profesional tratante decida la reexposición al fármaco.

Los resultados nacionales de 19 pacientes que fueron reexpuestos a clozapina luego de haber presentado una reacción hematológica que indicara su suspensión definitiva, mostraron que en el 68% de los casos la reexposición fue favorable, definida como la ausencia de una segunda reacción adversa hematológica luego de la reexposición. Sólo un tercio de los pacientes presentó una segunda reacción adversa hematológica, que, en el 83% de los

casos, fue de menor severidad y de menor latencia en comparación con la primera. Cabe destacar que ninguno de los pacientes reexpuestos había presentado agranulocitosis durante la primera exposición.

Por su parte, la evidencia internacional muestra que un porcentaje similar de pacientes que presentaron leucopenia/neutropenia moderada o severa, se beneficiaron con la reexposición a clozapina (**Tabla 2**). Sin embargo, un estudio que evaluó la reexposición en pacientes que habían presentado agranulocitosis mostró que sólo el 20% de los pacientes reexpuestos no padeció una segunda reacción hematológica con el reinicio de tratamiento, sugiriendo que este grupo de pacientes no obtendría un beneficio similar con la reexposición y que incluso, podría ser riesgosa. El análisis de estos resultados ha llevado a la modificación del programa de monitoreo de clozapina de la FDA, flexibilizando los criterios de reexposición en casos determinados.

**Tabla 2:**  
**Tabla comparativa de los resultados obtenidos en pacientes reexpuestos luego de una discrasia moderada o severa a nivel nacional e internacional**

	Prokopez y col. 2016 (n=19)	Dunk y col. 2006 (n=53)	Manu y col. 2012 (n=112)
Reexposición favorable (%)	68	62	70
Nueva RA con la reexposición (%)	32	38	30
Latencia en el desarrollo de la 2da. RA (semanas)	8	5.5	4.3
Menor latencia de la 2da. RA en comparación con la 1era.	Sí	Sí	Sí
2da RA menos severa respecto a la 1era (%)	83	15	56

*RA: reacción adversa.*

### **Modificaciones en el programa de monitoreo de clozapina de la FDA**

En 2015, la FDA realizó importantes modificaciones en el programa de monitoreo de clozapina; entre ellos, el seguimiento de pacientes en tratamiento a través del recuento de neutrófilos únicamente, modificando

además la frecuencia de su realización, siendo semanales durante los primeros seis meses, quincenales hasta los 12 meses de tratamiento y posteriormente mensuales.

Entre los cambios más significativos de dicho programa, se hallan la indicación de suspensión del fármaco sólo si el recuento de neutrófilos es menor a 1000/mm<sup>3</sup> y la contemplación de la reexposición en estos casos luego de la normalización de sus valores. Por otro lado, para los casos de agranulocitosis, recomienda abstenerse de la reexposición, a menos que el profesional tratante, luego de realizar un cuidadoso balance beneficio/riesgo de la reinstauración del fármaco, decidiera llevarla a cabo.

El tratamiento con clozapina se indica a pacientes con esquizofrenia resistente por haber demostrado una mayor eficacia en comparación con otros antipsicóticos y su discontinuación se asocia con un notable riesgo de recaídas. De este modo, los cambios en el programa de monitoreo de la FDA posibilitan el reinicio del tratamiento en casos en los que anteriormente se indicaba la suspensión en forma definitiva y establece un incremento en la frecuencia de los controles hematológicos para la detección de discrasias sanguíneas en forma precoz.

### **Bibliografía:**

- . Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl, Guía del prescriptor*. Cuarta ed. Aula Médica. 2012. Madrid.
- . Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. Cuarta ed. Aula Médica. 2014 Madrid.
- . Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine*. Arch Gen Psychiatry. 1988. Sep;4 (9):789-96.
- . Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet. 2013 Sep 14; 382(9896):951-62.
- . Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. *The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary*. J Clin Psychiatry. 2003,64 Suppl 12:5-19.
- . Hermes E, Rosenheck R. *Choice of randomization to clozapine versus other second generation antipsychotics in the CATIE schizophrenia trial*. J Psychopharmacol. 2012 Sep; 26(9):1194-200.
- . *Creación del Programa de Farmacovigilancia Intensiva*. (1995).

- . *Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia*. (2009).
- . (OPS) OPdIS. *Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas* (2010).
- . “Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina”, Disposición 935/00.
- . Balda MV, Garay OU, Papale RM, Bignone I, Bologna VG, Brandolini A. et al. *Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina* (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Mar;30(2):109-14.
- . Prokopez CR, Armesto AR, Gil Aguer M., Balda MV, Papale RM, Bignone IM, | et al. *Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Leucopenia*. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Aug;36(4):377-80.
- . Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. *Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy*. *Br J Psychiatry*. 2006 Mar;188:255-63.
- . Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. *When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature*. *Schizophr Res*. 2012 Feb;134(2-3):180-6.
- . La FDA modifica el monitoreo de la neutropenia asociada con clozapina, un medicamento para la esquizofrenia; aprueba el nuevo programa REMS compartido para todos los medicamentos con clozapina. Disponible en [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm)
- . Administration FD. FDA Drug Safety Communication: FDA modifies monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines. 2015; Disponible en [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm)
- . REMS C. The single shared system for clozapine. 2015; Disponible en [www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u](http://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/home.u)

## 39 / FARMACODERMIAS O REACCIONES CUTÁNEO-MUCOSAS ADVERSAS POR FÁRMACOS

MARTA PATRICIA LA FORGIA - ANA CLARA TORRE  
JULIA RIGANTI - AGUSTINA ZAMBERNARDI

### ¿Qué es una farmacodermia o reacción adversa cutáneo-mucosa por un fármaco?

Son todos aquellos efectos perjudiciales o indeseados que afectan a la piel, a las mucosas y/o anexos, que aparecen luego del uso de un fármaco a dosis de profilaxis, diagnóstico o tratamiento. La Organización Mundial de la Salud estima que constituyen un 15% de todas de las reacciones adversas a fármacos. Su incidencia es de 5 a 10% entre todos los pacientes que reciben tratamiento farmacológico de cualquier tipo y este número es aun mayor entre los pacientes hospitalizados.

### ¿Por qué se producen las farmacodermias?

Se producen por distintos mecanismos y en base a esto han sido clasificadas en dos tipos. Las **reacciones previsibles o de tipo A** se producen por el accionar del fármaco a través de los mecanismos por los cuales **cumplen** su efecto terapéutico. Son las más frecuentes (80%), pueden tener relación con la dosis, suelen ser predecibles y comprenden los efectos colaterales e interacciones. Las **reacciones imprevisibles o de tipo B** son desencadenadas por enzimopatías, desequilibrios de citoquinas o mediadores, degranulación no específica de mastocitos y distintos mecanismos de hipersensibilidad, cuatro tipos básicos según Gell y Coombs. Dentro de estos últimos, los más frecuentes son aquellos mediados por IgE (tipo I) o por células T (tipo IV) a través del concepto de hapteno/prohapteno y/o por la interacción directa de los fármacos con receptores inmunológicos (llamado p-i concept). No suelen estar en relación con la dosis de la droga administrada, dependen de la susceptibilidad del paciente por lo que no son predecibles por la acción del fármaco y se presentan con una demora evocadora previa variable. Comprenden alrededor del 10 a 15% de las farmacodermias.

### ¿Cómo se manifiestan las farmacodermias?

Las reacciones adversas de tipo A manifiestan el mecanismo de acción del fármaco y por esto suelen ser previsibles. Constituyen cuadros de pre-



sentación aguda, subaguda o crónica, y su presentación clínica es variada y proteiforme. La alopecia universal por quimioterápicos y la hiperpigmentación cutáneo-faneral por cloroquina son dos ejemplos que ilustran este tipo de farmacodermias. En la mayor parte de los pacientes son sencillas de reconocer y tratar. Dentro de este grupo, es interesante mencionar los efectos adversos cutáneos ocasionados por tratamientos moleculares oncológicos. Estas drogas están diseñadas para tener una especificidad mayor que la quimioterapia tradicional al actuar sobre un blanco molecular, y la mayoría de las reacciones adversas cutáneas que ocasionan pueden explicarse por el mecanismo de acción de las mismas. El desarrollo de queratoacantomas eruptivos en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de BRAF (vemurafenib) o la erupción pápulo-pustulosa desencadenada en un 80% de los pacientes tratados con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, erlotinib) son ejemplos a considerar.

La presentación clínica de las reacciones imprevisibles, idiosincráticas o tipo B está relacionada con diversos factores que se presentan de forma simultánea o sucesiva, tales como el fármaco desencadenante en sí, el perfil genético del paciente y el mecanismo de hipersensibilidad que se ha puesto en marcha. Se manifiestan de forma variable con cuadros que pueden ser leves, de moderada gravedad e incluso comprometer la vida (**Tabla 1**). Dentro de éstos, los exantemas simples y la urticaria son los más frecuentes, comprenden 90 a 95% de los casos de las farmacodermias y suelen ser cuadros leves. De forma menos frecuente, los pacientes pueden presentar cuadros graves como anafilaxia, pustulosis exantemática aguda generalizada, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o Síndrome de Stevens Johnson/ Necrolisis epidérmica tóxica, entre otros.

**Tabla 1:**  
**Diferentes formas clínicas de reacciones cutáneas adversas a fármacos**

Exantema	Pénfigo
Urticaria	Lupus
Angioedema	Seudolinfoma
Fototoxicidad	Reacción acneiforme
Fotoalergia	Alopecia

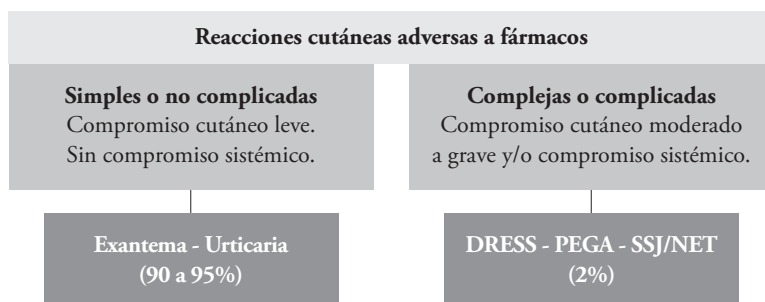
Vasculitis	Hirsutismo
Erupción símil enfermedad del suero	Hipertrichosis
Pustulosis exantemática aguda generalizada	Cambio del color del pelo
DRESS (del inglés, <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> )	Cambio en la estructura del pelo
Erupción fija por drogas	Onicosis
Síndrome de Stevens-Johnson	Onicomadesis
Necrolisis epidérmica tóxica	Paroniquia
Erupción liquenoide	Melanoniquia
Cambios pigmentarios	Decoloración de la uña
Síndrome de SDRIFE	

Dado que las manifestaciones cutáneas iniciales de todos estos cuadros pueden ser similares o presentar superposición de síntomas y signos, la distinción entre los mismos se basa en la demora evocadora que presentan y sus manifestaciones clínicas cutáneo-mucosas y sistémicas, junto a los hallazgos de los estudios complementarios.

Es por esa razón que, desde la práctica clínica, es útil contar con un algoritmo de abordaje que permita realizar un diagnóstico correcto e instaurar el tratamiento apropiado para cada caso. Swanson y colaboradores proponen diferenciar a las farmacodermias de tipo B de acuerdo con las características del compromiso cutáneo, la presencia de compromiso sistémico y los hallazgos de los estudios complementarios, en cuadros simples o no complicados y reacciones adversas graves o complicadas (**Cuadro 1**).

### Cuadro 1:

#### Clasificación de las reacciones cutáneas adversas a fármacos. Swanson et al.



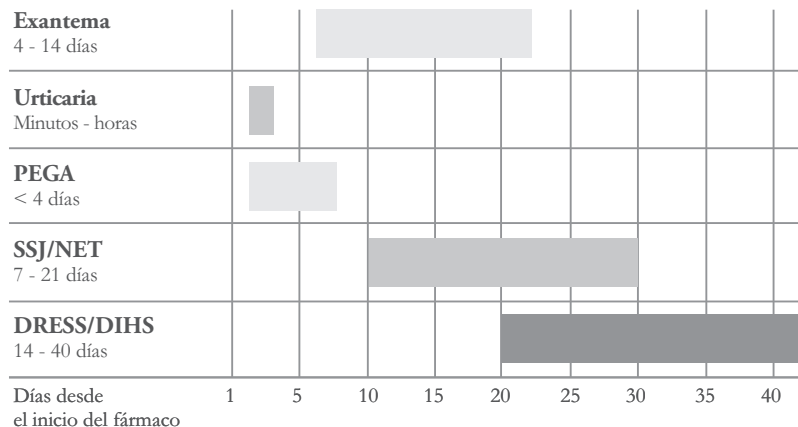
## ¿Cómo abordamos de forma ordenada al paciente con sospecha de una farmacodermia, para poder distinguir de cuál se trata y para instaurar un tratamiento adecuado?

### *Paso 1: Interrogatorio completo y detallado*

- Preguntar por todos los fármacos que ha incorporado el paciente en los últimos tres meses antes de la consulta, y consignar la información de forma que resulte sencillo entender la relación cronológica existente entre el inicio de cada fármaco y el desarrollo del cuadro sospechoso de farmacodermia. Dado que cada reacción adversa suele presentarse con una demora evocadora particular (tiempo que transcurre entre el inicio del fármaco y la aparición de síntomas y/o signos), esto puede permitir diferenciar los cuadros entre sí. (**Cuadro 2**)

### **Cuadro 2:**

**Demora evocadora en las reacciones adversas a fármacos con compromiso cutáneo. Adaptado de Swanson L. Approach to the patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction. Med Clin North Am. 2015 99:1337-48.**



- Interrogar sobre medicamentos alopáticos y homeopáticos, hierbas medicinales, medicamentos recibidos bajo prescripción o autoadministrados. Se debe prestar atención a los medicamentos que con mayor frecuencia

ocasionan estos cuadros como antibióticos, antiepilépticos, antiinflamatorios, pero recordar que cualquier fármaco puede ser el responsable. En este punto es importante reconocer la exposición a sustancias ya sea de carácter laboral o por pasatiempo, que aunque no sean fármacos pueden presentarse bajo la misma forma clínica.

- Cuadro clínico que motivó el uso de los fármacos.
- Historia de reacciones previas a otros fármacos (consultar también por antecedentes familiares de reacciones adversas a fármacos).
- Comorbilidades del paciente.
- Cuadro clínico que motiva la consulta: inicio y evolución de las lesiones cutáneas, síntomas cutáneos (prurito, ardor, dolor), síntomas sistémicos (fiebre, astenia, odinofagia, tos, disnea, dolor abdominal, diarrea).
- En esta instancia es útil la construcción de líneas de tiempo marcando la cronología de los hechos para identificar el posible mecanismo y desencadenante, principalmente en pacientes polimedcados.

### ***Paso 2: Examen físico completo***

- **Examinar** al paciente sin ropa y recostado para poder observar **la piel en su totalidad**.
- Prestar atención a las mucosas (oral, conjuntival, genital), palmas y plantas.
- Registrar la temperatura corporal.
- Realizar un **examen físico completo** para detectar signos de compromiso sistémico.
- Palpar todos los **territorios ganglionares** en busca de adenopatías.
- Buscar **signos mucocutáneos de relevancia** o alarma (mayor gravedad \*\*\*, menor gravedad\*):
  - Edema facial \*\*
  - Lesiones purpúricas\*\*
  - Lesiones en dianas o blanco de tiro (típicas o atípicas)\*
  - Lesiones en mucosas\*\*
  - Ampollas\*\*\*
  - Pústulas\*\*
  - Eritrodermia\*\*\*
  - Dolor cutáneo/ardor\*\*\*
  - Signo de Nikolsky\*\*\*

***Paso 3: Pensar en los diagnósticos alternativos que se deben diferenciar de un cuadro de farmacodermia***

De acuerdo con lo recabado en el interrogatorio y los hallazgos semiológicos, en cada paciente se considerarán distintos diagnósticos diferenciales. A continuación se listan algunos de los diagnósticos que debemos pensar cuando abordamos estos casos.

- Exantemas virales (HIV, Parvovirus, HHV-6, HHV-7, CMV, Epstein-Barr)
- Sífilis secundaria
- Síndrome estafilocócico de la piel escaldada
- Vasculitis
- Síndrome de Kawasaki
- Enfermedad de Still
- Colagenopatías
- Enfermedad ampollar autoinmune
- Enfermedad de injerto contra huésped

***Paso 4: Solicitar los estudios complementarios que permitan distinguir los distintos tipos de farmacodermias entre sí y éstas de otros cuadros que pueden parecerse.***

En todos los casos se sugiere solicitar un laboratorio que permita identificar el compromiso sistémico subclínico que puede acompañar a las farmacodermias.

- Hemograma con fórmula y plaquetas
- Glucemia
- Uremia y creatininemia
- Bilirrubina total y fraccionada, TGO, TGP, FAL
- Orina completa

En aquellos casos en los cuales se consideren otros diagnósticos diferenciales se podrán solicitar:

- FAN
- Elisa para HIV
- VDRL cuantitativa
- Hemocultivos (si el paciente se encuentra febril)

***Paso 5: Interpretación de lo recabado en el interrogatorio, los hallazgos del examen clínico y los resultados del laboratorio.***

De acuerdo con los hallazgos, entenderemos que estamos frente a un cuadro de **farmacodermia Simple o No complicadas** cuando nuestro paciente se encuentra en **buen estado general, NO presenta fiebre o síntomas sistémicos, tiene compromiso cutáneo leve (sin signos de gravedad) y en el laboratorio NO hay evidencia de afección de otros órganos**. En ocasiones pueden presentar leucocitosis y/o eosinofilia leves. Dentro de este tipo de farmacodermias se encuentran los exantemas simples por fármacos y la urticaria por fármacos.

### **Exantemas inducidos por fármacos**

Aparecen luego de la primera exposición, con una demora evocadora de 7 a 14 días, mientras que en aquellos pacientes que han estado previamente expuestos ésta puede ser menor (12 a 24 horas). Se caracterizan por una erupción que se presenta con máculas y pápulas eritematosas, de forma y tamaño variable, pruriginosas, simétricas, localizadas en el tronco y/o las extremidades. El rash suele adoptar un patrón morbiliforme, pero puede ser rubeoliforme, escarlatiniforme o ecematoso. Las mucosas suelen estar respetadas. Los estudios de laboratorio pueden evidenciar leucocitosis y/o eosinofilia leves, sin otras alteraciones.

### **Urticaria inducida por fármacos**

La urticaria y el angioedema se presentan de forma rápida luego de la exposición a un fármaco. La demora evocadora suele variar según la vía de administración. Cuando se administra por vía oral ésta oscila de minutos hasta una hora, mientras que cuando se aplica por vía endovenosa, los síntomas pueden demorar segundos o minutos. Estos cuadros se observan con frecuencia por el uso de AINEs. Se caracteriza por pápulas y placas, eritemato-edematosas, de forma y tamaño variables, muy pruriginosas y evanescentes, es decir que cada lesión individual dura menos de 24 horas. En la mitad de los pacientes puede observarse también **angioedema**, el cual se produce por edema profundo que compromete la dermis y el tejido celular subcutáneo, y se presenta como tumefacción o deformidad que puede comprometer el rostro (párpados, labios, pabellones auriculares), pero también cualquier otra área corporal y también afectar la mucosa oral, laríngea o faríngea. La urticaria y el angioedema inducidos por fármacos deben ser diferenciados de la anafilaxia, si bien

pueden integrar la constelación de signos y síntomas de la misma, que asocia dificultad respiratoria y shock (Ver anafilaxia).

### ¿Qué tratamiento debo indicar en las farmacodermias simples o no complicadas?

**Ante un cuadro clínico compatible con farmacodermia la PRIMERA medida es suspender el o los fármacos sospechosos.** En las farmacodermias simples o no complicadas se recomienda realizar tratamiento sintomático con humectantes, corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos de acuerdo con cada caso en particular. En la mayor parte de los casos, los pacientes evolucionan **favorablemente** con resolución del cuadro luego de la suspensión del fármaco responsable, en el transcurso de una a dos semanas. Se sugiere realizar un control clínico 7 a 14 días después de la primera consulta y dar pautas de alarma ante la progresión del cuadro.

Por otro lado, cuando nuestro paciente presente **fiebre o síntomas sistémicos, y/o signos de gravedad mucocutáneos (Tabla 2), y/o hallazgos de laboratorio que muestran la afección de otros órganos**, debemos considerar que presenta una **farmacodermia grave o complicada**. Estas reacciones son mucho menos frecuentes (2%) y comprenden un grupo amplio de patologías, las cuales pueden presentarse con cuadros sencillos de distinguir entre sí, aunque en ocasiones su forma de presentación puede ser inespecífica en etapas iniciales. Dentro de éstas describiremos aquéllas más frecuentes o graves, cuyo reconocimiento precoz cambia el pronóstico del cuadro.

#### Tabla 2a:

**SCORTEN: asociar cada parámetro a su puntuación y efectuar la suma**

Edad > 40 años	1
Frecuencia cardiaca >120 latidos/min	1
Neoplasias sólida o hematológica	1
Desprendimiento epidérmico (piel denudada o potencialmente denudable >10% (día 1)	1
Uremia >28 mg/dl	1
Glucemia >252 mg/dl	1
Bicarbonato <20mEq/L	1

**Tabla 2b:**  
**Tasa de mortalidad acorde con SCORTEN**

0	1%
1	4%
2	12%
3	32%
4	62%
5	85%
6	95%
7	99%

**¿Qué debo hacer cuando sospecho una farmacodermia grave o complicada?**

Cuando nos encontramos ante un paciente con sospecha de farmacodermia grave o complicada es conveniente **internar al paciente**, realizar **estudios complementarios** que permitan evaluar la presencia y magnitud de compromiso sistémico, y descartar diagnósticos diferenciales:

- Hemograma con plaquetas
- Hepatograma
- Uremia y creatininemia
- Glucemia
- Ionograma sérico
- Orina completa
- FAN
- Ferritina
- LDH
- CPK
- Hemocultivos
- Elisa para HIV
- VDRL cuantitativa
- ECG
- Radiografía de tórax frente y perfil

De acuerdo con los hallazgos clínicos, pueden requerirse otros estudios por imágenes. A su vez, se sugiere realizar *biopsias de piel* para estudio histológico en todos los casos, dado que permitirán confirmar la sospecha diagnóstica,



discernir entre los distintos tipos de reacciones adversas graves y establecer diagnóstico diferencial con otras patologías (enfermedades ampollares autoinmunes, colagenopatías, vasculitis), así como justificar los cambios ante futuras indicaciones terapéuticas. En aquellos pacientes que evidencian ampollas al examen clínico es recomendable realizar inmunofluorescencia directa en piel sana perilesional.

En base a los hallazgos clínicos y a los resultados de los estudios complementarios solicitados, deberíamos estar en condiciones de poder distinguir qué tipo de farmacodermia grave tiene el paciente, para poder realizar los controles oportunos, prever la evolución en cada caso y decidir el tratamiento adecuado.

## **Anafilaxia inducida por fármacos**

### **¿Qué es?**

Anafilaxia no tiene una definición universalmente aceptada. Puede considerarse como un síndrome constituido por una variedad de síntomas y signos, que usualmente comprometen la vida y pueden ser causados por varios mecanismos, generalmente de naturaleza inmunológica. Su incidencia se estima en 3,2 a 30 casos por 100.000 personas/año, con una mortalidad entre 0,05 y 2% del total de las reacciones, mientras que en el contexto perioperatorio la mortalidad llega al 6,5%.

### **¿Por qué se produce?**

La reacción anafiláctica es una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I, en la cual existe una descarga masiva y sistémica de mediadores de inflamación por parte de mastocitos y basófilos que es mediada por la inmunoglobulina E (IgE). Los mecanismos no inmunológicos, que desencadenan los mismos fenómenos fisiopatológicos, se denominan reacciones anafilactoides o pseudoalergias y no se encuentran mediadas por IgE; sin embargo, su presentación clínica es prácticamente idéntica. Los inductores más comunes a nivel global son alimentos, picaduras de insectos y algunos fármacos histamino-liberadores. La administración de cualquier droga por cualquier vía puede, potencialmente, causar anafilaxia. Los fármacos que se han descrito con mayor frecuencia son los antibióticos (penicilina, cefalosporinas, macrólidos), los AINEs (ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, y más raramente paracetamol), agentes biológicos (rituximab, trastuzumab, cetuximab, ofatumumab, tocilizumab y brentuximab), los bloqueantes neu-

romusculares (atracurio, suxametonio, rocuronio, o vecuronio), clorhexidina y medios de contraste.

### **¿Cómo se manifiesta?**

Los síntomas pueden aparecer entre 5 y 30 minutos después de la exposición al agente causal, sin embargo, existen casos en que signos y síntomas se manifiestan hasta horas después. Las manifestaciones clínicas son muy variables y no se excluyen mutuamente. El cuadro se puede presentar con rash difuso, prurito generalizado, urticaria y angioedema, aunque en los casos rápidamente progresivos, las manifestaciones dermatológicas pueden estar ausentes por completo. El compromiso sistémico se puede presentar con sensación de muerte inminente, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensión, náuseas, diarrea, vómitos, pérdida de la conciencia y/o convulsiones.

### **¿Cómo hago el diagnóstico?**

Depende del reconocimiento de los signos y síntomas característicos que ocurren minutos a horas después de la exposición a un agente reconocido o potencial. Numerosos estudios de alta calidad respecto del diagnóstico y su soporte laboratorial han sido publicados. Los criterios diagnósticos del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de USA están validados para los departamentos de emergencia y otros contextos médicos.

El dosaje de triptasa sérica entre 15 a 180 minutos del inicio de los síntomas permite confirmar el diagnóstico en casi todos los casos. Se aconseja la extracción de tres muestras seriadas (en tubo para suero y almacenar refrigerada): la primera tras la instauración del tratamiento, la segunda dos horas después del comienzo de la crisis y la tercera a las 24 horas para tener un nivel basal del paciente, ya que suele recobrar valores normales entre 6 y 9 horas tras la reacción. Una elevación de al menos dos veces el valor basal es sugestivo de anafilaxia, en las determinaciones realizadas con fluoroenzimoinmunoanálisis (UniCAP, Phadia) con basales inferiores a 13,5 mg/l. Si la determinación basal fuera superior a 20 mg/l, hay que descartar mastocitosis asociada a anafilaxia. Ante niveles normales, otros mediadores de inflamación como histamina, PAF, PGD<sub>2</sub>, y LTE<sub>4</sub> podrían estar elevados (como también aumento en el dosaje de bradiquinina) y la investigación de respuestas genómicas podría proveer información potencial acerca del rol de la cascada de mediadores que pueden jugar un rol en la progresión de los

síntomas. La medición de IgE en sangre periférica puede o no estar elevada por lo que no es útil para establecer diagnóstico.

### ¿Cómo realizo el tratamiento de un paciente con anafilaxia?

De ser posible la atención debe realizarse en el shock room con monitores de pulsioximetría, presión arterial y electrocardiograma. Ante todo, debe suspenderse la administración del potencial alérgeno. Debe evaluarse rápidamente estado de la circulación, vía aérea, respiración, estado de conciencia y piel. Los pacientes deben ser colocados en decúbito ventral, con las piernas elevadas, excepto ante vómitos o dificultad respiratoria. Los pacientes inconscientes, con respiración espontánea, deben ser colocados en decúbito lateral (izquierdo en mujeres embarazadas). Debe asegurarse la permeabilidad de la vía aérea en todo momento y administrar oxígeno suplementario fluidos IV o iniciar resucitación cardiopulmonar con compresiones torácicas si fuera necesario, evaluando el estado a intervalos regulares. La **adrenalina** es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia. Es capaz de prevenir o revertir el broncoespasmo y el colapso cardiovascular. No tiene contraindicaciones absolutas para su administración. Debe administrarse de forma precoz, ya que mejora la supervivencia. La ruta más segura es la IM, requiriendo la vía IV máxima precaución. Se ha comprobado que la aplicación en la porción anterolateral del muslo proporciona una mayor absorción, debido a lo cual se consiguen picos más altos y rápidos en los niveles plasmáticos. Se debe diluir 1 mg de adrenalina en 100 ml SSF = 0,01 mg/ml (1/100.000) (es decir que 1ml de la solución diluida/kg/h equivale a 0,01 mg/kg/h (0,17 mcg/kg/min). Para iniciar, se usan 0,5-1 ml/kg/h (30-100 ml/h en adultos) en función de la gravedad del cuadro. El uso de autoinyectores, formulados en dosis de adultos e infantiles, ahorra tiempo para dicha administración y además pueden ser usados en contexto comunitario, para lo que se requiere adiestramiento. Las guías internacionales coinciden en postular que antihistamínicos H1 y H2, y glucocorticoides son drogas de segunda línea o hasta de tercera en el manejo de la anafilaxia y no deben ser usadas como tratamiento único o inicial.

## DRESS

### ¿Qué es el DRESS?

DRESS es un acrónimo del inglés (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) que fue creado por Boquet et al en 1996, para denomi-

nar aquellas reacciones a fármacos graves y potencialmente mortales que se presentan en la mayor parte de los casos con manifestaciones cutáneas y sistémicas, asociadas a eosinofilia. Hoy, también se lo reconoce con el acrónimo de DIHS que resume “*Drug induced hypersensitivity syndrome*”. Afecta a 1/1000 -10.000 individuos.

### ¿Por qué se produce?

Los fármacos que lo desencadenan con mayor frecuencia son los anti-convulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína, lamotrigina, ácido valproico, zonisamida), los antibióticos (ampicilina, cefotaxima, estreptomina, etambutol, dapsona, isoniacida, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, rifampicina, sulfasalazina, trimetoprima/sulfametoxazol, vancomicina), ciertos antivirales (abacavir, efavirenz, nevirapina, zalcitabina), los AINEs y el allopurinol. Sin embargo, es importante recordar que cualquier fármaco lo puede ocasionar.

La patogenia del DRESS aún se desconoce. Se ha demostrado que en la misma se encuentran implicados una predisposición genética determinada, una serie de mecanismos inmunológicos que son desencadenados por diversos fármacos y la reactivación de determinados virus de la familia herpes como el herpes 6 (HHV-6), herpes 7 (HHV-7), citomegalovirus (CMV) y virus Epstein Barr (VEB). Para explicar cómo estos elementos se relacionan entre sí, se postulan dos hipótesis. La primera propone que el uso de un fármaco particular, por un individuo predispuesto genéticamente, desencadenaría la activación y expansión de los linfocitos T, con la consiguiente respuesta inmune a la droga, y luego mediante la disminución de los linfocitos B y las inmunoglobulinas se favorece la reactivación de los virus de la familia herpes. La segunda hipótesis sugiere que el uso del mismo fármaco en el mismo paciente, originaría la reactivación viral en primer lugar. Esta sería a su vez responsable de la amplificación de la respuesta inmune celular, y mediante la misma se originaría la respuesta inmune al fármaco con sus manifestaciones clínicas.

### ¿Cómo se manifiesta?

El DRESS suele presentarse entre 2-6 semanas (hasta 3 a 6 meses) luego del inicio del tratamiento con un nuevo fármaco. El cuadro suele comenzar con **fiebre, odinofagia y/o astenia**. Estos síntomas suelen preceder a la aparición de las lesiones cutáneas que están presentes en el 85% de los casos. La forma

de presentación más frecuente es un **rash morbiliforme**, que suele tener acentuación folicular. Las lesiones son infiltradas o edematosas. Suelen comenzar en el tronco, luego se extienden a los miembros superiores y, por último, comprometen a los miembros inferiores. El **edema de cara** suele manifestarse en 30 a 50% de los pacientes, es característico de DRESS y en ocasiones se acompaña por edema de manos y pies. El **compromiso sistémico** del DRESS suele presentarse dentro de las primeras cuatro semanas del cuadro. Éste suele afectar con mayor frecuencia al sistema linfático y hematológico. Se suele presentar con linfadenomegalias mayores a 1 cm en dos o más de dos territorios ganglionares, leucopenia inicial que luego evoluciona a leucocitosis, eosinofilia en 50% de los casos y/o linfomonocitosis atípica que puede simular enfermedades oncohematológicas. Con menor frecuencia, el cuadro se puede presentar con síndrome hemofagocítico. El hígado es el órgano afectado con mayor frecuencia (70% de los casos) y la principal causa de muerte de este síndrome. El compromiso renal se presenta en 10 a 30% de los pacientes con un cuadro compatible con una nefritis intersticial. El daño pulmonar se puede presentar en 20% de los casos, con enfermedad intersticial, consolidación o derrame pleural. Puede ser asintomático o manifestarse con tos, expectoración o dolor torácico. El compromiso del sistema nervioso central se puede manifestar como meningitis, encefalitis, vasculitis o hemorragia subaracnoidea difusa. La afección del tracto gastrointestinal, el corazón y la glándula tiroidea suele presentarse entre la 4ª y la 8ª semanas desde el inicio del cuadro, y pueden presentarse con diarrea y hemorragia digestiva, miocarditis de gravedad variable y tiroiditis, respectivamente. En algunos casos, se ha observado el desarrollo de manifestaciones clínicas compatibles con dos farmacodermias graves en un mismo paciente (por ejemplo, DRESS y SSJ). En aquellos pacientes en los cuales se cumplen criterios de diagnóstico de dos entidades, el cuadro se denomina síndrome de superposición.

### ¿Cuándo debo sospechar DRESS?

Se debe sospechar DRESS en pacientes con rash que además presentan edema facial, compromiso cutáneo extenso o eritrodermia, placas infiltradas o edematosas, linfadenopatías, artralgias, fiebre y/o alteraciones del laboratorio.

### ¿Cómo hago el diagnóstico?

Resulta fundamental realizar un interrogatorio completo y un adecuado examen físico como se detalla en **Paso 1 y 2**. Debido a las características

particulares de este síndrome, además se sugiere solicitar junto con las determinaciones de laboratorio: calcemia, fosfatemia, TP, KPTT, amilasemia, lipasa, CPK, LDH, ferritina, orina de 24 horas (con determinación de eosinófilos), TSH y T4, PCR en sangre para herpes 6 (HHV6), ELISA VIH, ELISA VHC, serologías VHB, VDRL cuantitativa, considerar (de acuerdo con el tiempo de evolución) PCR en sangre para VEB y CMV.

En muchos casos el diagnóstico de DRESS podremos efectuarlo con los datos obtenidos a través del interrogatorio, el examen físico y los estudios complementarios. Sin embargo, es importante recordar que podemos utilizar distintos grupos de criterios de diagnóstico, los cuales serán particularmente útiles en los casos más complejos, como el RegiSCAR.

### ¿Cómo realizo el tratamiento?

Hasta la actualidad las recomendaciones del tratamiento del DRESS se fundamentan en recomendaciones de expertos. En todos los casos se debe **internar al paciente de ser posible, suspender el o los agentes responsables o sospechosos** e indicar pautas generales del cuidado de la piel con consignas claras para el baño y el uso de humectantes. Se deben evitar los irritantes locales que puedan agravar el cuadro. En los **casos leves** (compromiso cutáneo leve, sin compromiso de mucosas, compromiso leve de órganos internos, TGO x5) o si presenta prurito considerar antihistamínicos y/o corticoides tópicos de alta potencia. En los **cuadros graves** (eritrodermia, superposición con **SSJ**, compromiso de mucosas, compromiso del estado general o de órganos internos) considerar iniciar meprednisona 0,5 a 2 mg/kg/día (promedio: 1 mg/kg/día). En los casos que las lesiones cutáneas sean compatibles con **NET** (considerar que se trata de un síndrome de superposición DRESS/NET), el paciente presente **hemofagocitosis, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria o falla renal** que requiera diálisis considerar utilizar gammaglobulina EV 1 g/ kg/ día por 3 días, que siempre debe ser usada de forma combinada con corticoides.

Se debe realizar un seguimiento periódico frecuente durante la internación y luego del alta. Recordar que los pacientes pueden presentar miocarditis como parte de las manifestaciones sistémicas luego del segundo mes de evolución, que se asocia con el desarrollo de enfermedad tiroidea crónica por lo que debe realizarse controles de TSH a los 3 y 12 meses desde el alta, y que se ha demostrado de forma reciente que el DRESS está asociado a la aparición de enfer-

medades autoinmunes tardías por lo que se debe prestar atención al desarrollo de síntomas o signos sugestivos de éstas. Las entidades comunicadas con mayor frecuencia son la diabetes insulino dependiente, las artritis, la encefalitis.

## **Síndrome de Stevens Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica**

### **¿Qué son el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica?**

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), así como la forma intermedia de ambos conocida como síndrome de superposición SSJ/NET, son diferentes manifestaciones del espectro de una misma enfermedad grave y potencialmente fatal, la cual se caracteriza por dolor y denudamiento cutáneo, reflejo de la necrosis epidérmica que ocasiona el cuadro. La incidencia del SSJ es de 1,5 a 6 casos por millón de habitantes, mientras que la de la NET es de 0,5 a 1,6.

### **¿Por qué se producen?**

En 95% de los casos, estos cuadros constituyen una reacción adversa a fármacos. Los fármacos que los desencadenan con mayor frecuencia son similares a los responsables del DRESS. Se han descrito más de cien fármacos vinculados con estos cuadros, aunque es importante recordar que cualquier fármaco los puede ocasionar. En algunos pacientes (5%) estos cuadros no son desencadenados por drogas, y se pueden presentar asociados a infecciones (VIH, VHS, CMV, EBV, Mycoplasma, bacterias, hongos y protozoos), neoplasias y enfermedades del colágeno (LES). Hasta la actualidad la secuencia precisa de eventos tisulares, celulares y moleculares que intervienen en la patogenia de esta entidad, son comprendidos de forma parcial. Se postula que la administración de un fármaco determinado en un individuo con una predisposición genética particular puede desencadenar una respuesta inmunológica y el desarrollo de la enfermedad. Las células claves en la misma son los linfocitos T citotóxicos que expresan el receptor de reclutamiento cutáneo (skin-homing CLA) y estimulan la producción de diversas citoquinas y mediadores como IL-15, IL-6, IL-18, FNT alfa, IFN gamma, Fas ligando y granulicina, entre otros. Estos, a través de diversos mecanismos, ocasionan la apoptosis de los queratinocitos y de este modo daño epidérmico. De forma reciente se ha descubierto que la IL-15 tiene un papel clave en la patogenia de este tipo de reacciones adversas a fármacos. Esta citoquina tiene la capacidad de estimular e incrementar la actividad citotóxica de las células involucradas en la patogenia

del SSJ-NET, y se ha demostrado que sus niveles séricos se correlacionan con la gravedad y la mortalidad de esta patología.

### ¿Cómo se manifiestan el SSJ y la NET?

Se suelen presentar 5 a 28 días (hasta 8 semanas) luego del inicio del tratamiento con un nuevo fármaco. El cuadro suele comenzar con **fiebre, tos y/o astenia**. Estos síntomas suelen preceder a la aparición de las lesiones cutáneas. Las **manifestaciones cutáneas** están presentes en 100% de los casos. El cuadro comienza con la aparición de lesiones en dianas o lesiones en blanco de tiro atípicas planas (con dos anillos concéntricos) y máculas eritemato purpúricas que suelen ser confluentes. Luego, éstas suelen dar lugar a la aparición de ampollas. El signo de Nikolsky suele ser positivo. Todas estas lesiones suelen ser dolorosas, lo cual las distingue de otros cuadros. Las mucosas suelen presentar ampollas, erosiones y/o costras. De acuerdo con la superficie cutánea que se encuentre denudada o tenga la posibilidad de denudarse, Batsuji-Garin ha propuesto clasificarlo en SSJ (con menos del 10%), SSJ/NET o NET (mayor a 30%). El **compromiso ocular** es frecuente (35%) y se presenta con xeroftalmia, entropion, simblefaron, sinequias conjuntivales, daño corneal y ceguera. El **compromiso sistémico** del SSJ/NET se suele presentar de forma simultánea a la afectación cutánea. La afectación pulmonar se presenta en el 30% de los casos y puede manifestarse con tos, disnea e insuficiencia respiratoria. El compromiso renal se manifiesta como insuficiencia renal aguda. El compromiso del tubo digestivo se presenta con dolor abdominal, diarrea y hemorragia digestiva. El daño hepático se manifiesta con elevación de las transaminasas, colestasis y/o insuficiencia hepática.

### ¿Cuándo debo sospechar SSJ o NET?

Se debe sospechar SSJ o NET en pacientes con rash que al examen clínico presenten: dianas atípicas, erosiones mucosas, ampollas, dolor cutáneo, signo de Nikolsky positivo y denudamiento cutáneo. Este cuadro se debe distinguir del eritema multiforme, el cual suele estar desencadenado por procesos infecciosos (*Herpes simple*, *Mycoplasma*, entre otros) y se presenta con dianas típicas, caracterizadas por tres anillos concéntricos, de distribución acral.

### ¿Cómo hago el diagnóstico?

El diagnóstico de SSJ, SSJ/NET y NET se realiza a través del interroga-



torio, el examen físico y los hallazgos de los estudios complementarios. Se sugiere realizar en todos los casos serologías para *Mycoplasma spp*, hemocultivos y urocultivo. Se deben tomar biopsias de piel. El estudio histológico de la piel afectada en las etapas iniciales de SSJ-NET revela la presencia de queratinocitos necróticos aislados, ubicados en los estratos basales e intermedios de la epidermis. En las etapas más tardías, se pueden apreciar ampollas subepidérmicas, con necrosis de queratinocitos confluyente y un infiltrado mononuclear perivascular de magnitud variable. Es importante realizar cultivo por gramo de tejido para bacterias, hongos y micobacterias, para documentar la sobreinfección cutánea.

### ¿Cómo se efectúa el tratamiento?

Hasta la actualidad el tratamiento del SSJ/ NET se fundamenta en recomendaciones de expertos. En todos los casos se recomienda aplicar el score de severidad (SCORTEN) en los días 1 y 3 de internación para estimar el pronóstico (**Tabla 2**), idealmente internar al paciente en una unidad de cuidados críticos o quemados, donde pueda ser evaluado, tratado y seguido por un equipo médico entrenado en el manejo de esta patología, suspender el o los fármacos responsables, sospechosos e innecesarios. El tratamiento de sostén o cuidados generales es fundamental en el manejo de los pacientes con SSJ o NET, ya que ha demostrado disminuir la mortalidad. Resulta fundamental instaurar un adecuado **manejo de la hidratación** y considerar que los pacientes con SSJ/ NET tienen requerimientos iniciales de 2 ml/kg/% de superficie comprometida). Para la alimentación se preferirá la vía enteral, (requerimiento calórico: peso basal (kg) x 24.6 + % de superficie corporal afectada x 4,1 + 940). **No** se deben **instaurar tratamientos empíricos con antibióticos** dado que esto aumenta la mortalidad. Se debe solicitar evaluación por **oftalmología, otorrinolaringología, urología y ginecología**. Se deben realizar **curaciones locales** estériles y oclusivas por personal entrenado, y preferir el lavado con solución fisiológica, los apósitos primarios antiadherentes, el uso de venda estéril y sábanas estériles de tela. Se recomienda no utilizar sulfas, sábanas o campos quirúrgicos de plástico o friseliná. Debido a la patogenia inmunológica de este cuadro se ha postulado a lo largo de los años a utilidad de distintos tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores. Hasta la actualidad, en los pacientes adultos, los distintos fármacos empleados no han demostrado aumentar la sobrevida,

ser superiores al tratamiento de sostén o ser mejores unos que otros. Sin embargo, en la mayor parte de los centros donde se maneja a estos pacientes se instaura tratamiento específico. Los tres fármacos más utilizados son la gammaglobulina endovenosa (1 g/kg/día por 3 a 5 días), la ciclosporina (3-5 mg/kg/día por 7 días, seguido de un descenso hasta su suspensión en 7 a 14 días) y los corticoides (metilprednisolona 1 g/día por 3 días, seguido de 1mg/kg/ día de meprednisona con descenso rápido).

Se debe realizar un seguimiento diario, clínico y con estudios de laboratorio, para valorar la evolución del paciente. Estos pacientes presentan una mortalidad global del 30%. Sin embargo, ésta varía de acuerdo con la edad, la gravedad del cuadro, las comorbilidades, las manifestaciones clínicas y la evolución de cada paciente. En el SSJ la mortalidad alcanza 1 a 5%, mientras que en NET es de 25 a 50% según los trabajos consultados.

## **Pustulosis exantemática aguda y generalizada**

### **¿Qué es la pustulosis exantemática aguda y generalizada?**

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción grave, caracterizada por la aparición aguda de pústulas pequeñas no foliculares sobre una base eritematosa, asociadas a fiebre y neutrofilia, que puede acompañarse de compromiso sistémico en el 20% de los casos. Su incidencia es de 1 a 5 casos por millón por año y, si bien se encuentra dentro del espectro de las farmacodermias graves, es la de menor mortalidad.

### **¿Por qué se produce?**

En 90% de los casos los fármacos son los factores causales y los relacionados con mayor frecuencia son aminopenicilinas, pristinamicina (antibiótico antiestafilocócico de uso en Europa), sulfonamidas, quinolonas, hidroxicroquina, terbinafina y diltiazem. En aproximadamente el 10% de los pacientes no se reconocen drogas desencadenantes y se la ha observado asociada a infecciones bacterianas, virales y parasitarias (*Parvovirus B19*, *Mycoplasma spp*, *Citomegalovirus*, *Coxsackie B4*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli* y *equinococo*), mordeduras de arañas, hierbas medicinales, mercurio, tratamientos PUVA, venenos, alimentos y xenobióticos.

Si bien la predisposición genética para PEGA es desconocida, parecería haber una correlación con las mutaciones del gen IL-36 RN que codifica para el antagonista del receptor de interleuquina-36 (IL-36Ra), que tiene

funciones inflamatorias y bloquea a las citoquinas pro inflamatorias IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ . A su vez ha sido clasificada como una reacción tipo IVd, de acuerdo con la clasificación de hipersensibilidad de Gell y Coombs ampliada por Pichler, consistente con una respuesta inflamatoria estéril neutrofílica mediada por células T. Se ha sugerido que células T citotóxicas y proteínas citotóxicas (perforina y granzima B) inducen la apoptosis de los queratinocitos, produciendo las vesículas subcórneas.

### **¿Cómo se manifiesta?**

El cuadro clínico se manifiesta luego de una demora evocadora de 24 a 48 horas. Se presenta con fiebre ( $>38.0$  °C) y lesiones cutáneas caracterizadas por pústulas, del tamaño de cabezas de alfiler, que asientan sobre una base eritematosa, múltiples, que se localizan inicialmente en grandes pliegues y se extienden rápidamente (en horas) al tronco y miembros. En ocasiones se acompañan de adenopatías. Puede existir prurito y a veces sensación de quemazón. Además de esta típica presentación, existen numerosas variantes atípicas, síndromes de superposición y formas localizadas (PEAL, acute localized exanthematous pustulosis/ALEP). Cerca de 50% de los pacientes pueden presentar edema en cara y manos, púrpura, vesículas o ampollas. El compromiso de la mucosa oral ocurre en 20-25% de los pacientes, es de poca extensión y se limita a una sola región mucosa. El compromiso multiorgánico se ha comunicado en 17% de los casos. Puede ocurrir disfunción hepática con colestasis así como nefritis. Se han comunicado casos con compromiso pulmonar (que puede llevar a fallo respiratorio) y de médula ósea (neutropenia).

### **¿Cómo hago el diagnóstico?**

Se efectúa en base a los hallazgos clínicos y de los estudios complementarios. El laboratorio evidencia leucocitosis ( $>10.000$ /mL), niveles elevados de PCR e incremento de neutrófilos ( $>7000$ /mL). El 30% de los pacientes presentan eosinofilia y en 75% se encuentra hipocalcemia, relacionada probablemente con hipoalbuminemia. La biopsia de piel es mandatoria y debe incluir una pústula. Al examen histopatológico se observa pústula espongi-forme subcórnea o intraepitelial con edema de la dermis papilar e infiltrado perivascular con neutrófilos y algunos eosinófilos. En los casos complejos o atípicos puede ser de utilidad el score EUROSCAR para PEGA y ante

casos de polimedicación la prueba del parche puede realizarse al mes de la resolución (sensibilidad 58%).

### **¿Cómo se efectúa el tratamiento?**

La remoción del fármaco causal puede ser suficiente para iniciar la recuperación. El tratamiento sintomático puede efectuarse con medidas de sostén, prevención de infecciones, corticoides tópicos y/o antihistamínicos. Si el compromiso cutáneo es muy extenso o se asocia a manifestaciones sistémicas puede utilizarse corticoides sistémicos por un corto plazo, si bien no hay evidencia de la reducción de la duración de la erupción o de la fiebre. Luego de la suspensión del fármaco, el cuadro suele presentar resolución espontánea en aproximadamente dos semanas con una típica descamación en collarete o en napa de las regiones previamente pustulosas. En ocasiones, puede complicarse sobre todo en pacientes ancianos, con comorbilidades previas o con malas condiciones generales, habiéndose comunicado una mortalidad debajo del 5%.

### **Para considerar en todas las farmacodermias**

#### **¿Una vez superado el cuadro, cuándo debo identificar al fármaco responsable con estudios alergológicos?**

Según recomendación de expertos esto se debe efectuar cuando un medicamento es imprescindible, insustituible, o bien exista un gran número de posibilidades de que el paciente vaya a necesitarlo a lo largo de su vida. El diagnóstico en alergia a medicamentos se fundamenta en la historia clínica y la realización de pruebas (in vitro, in vivo y de provocación). La elección más adecuada estará a cargo del especialista en el tema.

Todos los pacientes que hayan sufrido una farmacodermia grave o complicada deben derivarse al alergista, para intentar identificar la causa y diseñar un plan de actuación específico para minimizar el riesgo futuro. Esto también es conveniente en los pacientes con cuadros leves.

A su vez, se debe especificar por escrito al paciente y a la familia, que no pueden volver a recibir el fármaco responsable del cuadro. Cuando la reacción adversa sea grave, el paciente deberá llevar consigo una identificación que permita a los profesionales de la salud del sistema de urgencias, identificarlo como alérgico para evitar nuevas exposiciones. En todos los casos, se debe dejar asentado en la historia clínica a qué fármaco el paciente presentó una reacción adversa y por qué no puede recibirlo.

*El avance constante de la medicina y la terapéutica se acompañan de la incorporación permanente de nuevos fármacos y, por lo tanto, de la aparición de nuevas reacciones adversas tanto previsibles como imprevisibles. Dada la longitud de este texto, nos es imposible describirlas a todas. Es importante que los profesionales de la salud estemos atentos a la detección de las mismas y expectantes del desarrollo de nuevas patologías relacionadas con los nuevos fármacos emergentes.*

## **Bibliografía**

- . Swanson L. *Approach to the patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction*. Med Clin North Am. 2015 99:1337-48.
- . Giner Muñoz MT. *Hipersensibilidad a medicamentos*. Pediatr Integral 2005;IX:623-641.
- . Ardern-Jones MR, Friedmann PS. *Skin manifestations of drug allergy*. Br J Clin Pharmacol 2011;71:672-83.
- . Riganti J. *El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias*. Dermatol Argent, 2014, 20; 17-26.
- . Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. *Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding*. Semin Immunopathol 2016;38:75-86 2015.
- . Roujeau JC. *Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity*. Toxicology. 2005;209:123-9.
- . Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D et al. *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. Contact Dermatitis 2001;45: 321-328.
- . Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. *Drug-induced skin, nail and hair disorders*. Drug Saf 2007; 30:1011-30.
- . Kemp S y Lockey R: *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:341-348.
- . Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report*. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-7.
- . Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, et al. *A revised nomenclature for allergy for global use*. Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:832-6.
- . Currie M, Kerridge RK, Bacon AK, Williamson JA. *Crisis management during anaesthesia: anaphylaxis and allergy*. Qual Saf Health Care. 2005; 14:19-22.
- . Yokum MW, Butterfield JH, Klein, JS, Volcheck et al. *Epidemiology of anaphylaxis in*

- Olmsted County: a population-based study.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104:452-6.
- . Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL y Liberman P. *Anaphylaxis: a review of 266 cases.* Arch Intern Med 1995; 155:1749-54.
- . Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, et al. *2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines* World Allergy Organ verJ. 2015;8:3.
- . Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, El-Gamal YM et al. *World Allergy Organization. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol. 2011;127:587–93. e1-e22.
- . Wongkaewpothong P, Pacharn P, Sripramong C, Boonchoo S, et al. *The utility of serum tryptase in the diagnosis of food-induced anaphylaxis.* Allergy Asthma Immunol Res. 2014;6:304–9.
- . Ensina L, Félix M, Aranda C. *Drug-Induced Anaphylaxis: Clinical Scope, Management, and Prevention.* Current Treatment Options in Allergy 2016, 3: 243-252.
- . Zain Husan. *DRESS Syndrome Part I Clinical perspectives,* JAAD 2013; 5 693 e1-693 e13.
- . Descamps V, Ranger-Rogez S. *DRESS syndrome.* Joint Bone Spine 2014;81:15-2.
- . Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Tetsuo Shiohara. *Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome.* Med Clin N Am 2010;94:743–759.
- . Zain Husan. *DRESS Syndrome Part II Management.* JAAD 2013; 5 693 e1-693 e13
- . Creamer D et al. *UK Guidelines for the management of SSJ /TEN.* BJD 2016: 174: 1940-1227.11940-1227
- . Valeyrie Allanore L, Roujeau JC. *Necrólisis epidérmica tóxica,* en Fitzpatrick TB, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Dermatología general.* Editorial Panamericana, 8va edición. 2014 (40) 439-448.
- . Chung L, Kea B, Fiorentino DF. *Necrólisis epidérmica tóxica,* en Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology.* Tercera edición. Elsevier.Spain. 2012: 323-332.
- . Stern R. *Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology—Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done.* Journal of Investigative Dermatology 2017;137: 1004-1.
- . Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Sekula P, Wang CW, Schumacher M, Kardaun SH, Hung SI, Roujeau JC, Chung WH. *Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/ Epidermal Necrolysis.* J Invest Dermatol. 2017;137:1065-1073.
- . Baker H, Ryan TJ. *Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases.* Br J Dermatol.1968, 80, 771–793.

- . Sidoroff A. *Acute generalized exanthematous pustulosis*. Chem Immunol Allergy 2012, 97, 139–148.
- . Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L et al. *Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) A clinical reaction pattern*. J Cutan Pathol 2001, 28, 113–119.
- . Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC et al. *Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases*. Arch Dermatol 1991, 127, 1333–1338.
- . Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S et al. *Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR)*. Br J Dermatol 2007, 157, 989–996.
- . Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S et al. *Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients*. Br. J. Dermatol. 2013, 169, 1223–1232.
- . Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy*. Int J Mol Sci 2016, 17, 1214.
- . Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, et al. *Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist?* Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7:72.
- . Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. *Etiology and Pathogenesis of Adverse Drug Reactions*. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2012, vol 97, pp 32–46.

## 40 / MEDICAMENTOS FALSIFICADOS: DEFINICIÓN, ESCALA Y ACCIONES

LUIS ALESSO

La farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, valoración, comprensión y prevención de los efectos adversos, **“o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos” (OMS)**. Este último punto está relacionado con el tema de los medicamentos falsificados.

Según la definición de la OMS, un medicamento falsificado es un medicamento etiquetado indebidamente en forma deliberada y fraudulenta con respecto a la identidad y/o la fuente. La falsificación puede afectar tanto a los productos de marca como a los productos genéricos.

Los medicamentos falsificados pueden incluir productos: sin ingredientes activos, con ingredientes incorrectos, con cantidades incorrectas de ingredientes activos, con cantidades correctas de ingredientes activos pero con envase falsificado, productos con altos niveles de impurezas y contaminantes, copias de un producto original.

**Tabla 1:**

Medicamentos falsificados	Porcentaje
Productos sin ingrediente activo	32,1%
Productos con ingredientes incorrectos	21,4%
Productos con cantidades incorrectas de los ingredientes activos	20,2%
Productos con cantidades correctas de ingredientes activos pero con envase falsificado	15,6%
Productos con altos niveles de impurezas y contaminantes	8,5%
Copias de un producto original	1%

Ref.: OMS.



Representa un enorme desafío para la salud pública. En todos los casos se fabrican en secreto sin posibilidad de control y en el peor de los casos pueden contener sustancias altamente tóxicas.

### **Cualquier tipo de medicamento puede ser falsificado**

Antibióticos, antimaláricos, andrógenos, analgésicos, esteroides, vitaminas, tranquilizantes, agentes respiratorios, hormonas, hierbas, agentes gastrointestinales, corticoides, antidiabéticos, antihipertensivos...

En los países en vías de desarrollo el tema más preocupante es el fácil acceso a los medicamentos falsificados para el tratamiento de una afección potencialmente mortal, como: tuberculosis, VIH SIDA y malaria. La falsificación de medicamentos contra la malaria representa una forma de ataque a la salud pública mundial en el que la falsificación y calidad subestándar de antimaláricos sirven como armas de destrucción masiva, en particular en los países con zonas endémicas y de recursos limitados, donde la malaria provoca cerca de 660.000 muertes prevenibles y amenaza a millones de vidas al año. Se ha estimado que los medicamentos falsificados contra la malaria contribuyen a cerca de 450.000 muertes evitables cada año. Esto es un crimen contra la humanidad que es a menudo subestimado o ignorado. (Karunamoorthi Malaria Journal, 2014. 13; 209).

**Tabla 2:**

Medicamentos falsificados	Porcentaje
Antibióticos	45,3%
Corticoides	7,5%
Analgésicos	7%
Antimaláricos	5,9%
Agentes respiratorios	5,8%
Andrógenos	5,2%
Tranquilizantes	5,4%
Hierbas	3%
Vitaminas	2,6%
Anabólicos	2,5%
Hormonas	1,9%
Antihipertensivos	1,7%
Antidiabéticos	1,7%

Ref.: OMS.

## **Ejemplos de casos de falsificación de medicamentos**

1) *The New York Times*, 8 de junio de 2003: “El farmacéutico tóxico”. Un farmacéutico de Kansas City que en diez años acumuló al menos US\$ 19 millones mediante la dilución de las inyecciones, a menudo preparados para los pacientes que conocía personalmente. Le dieron 30 años de prisión.

2) Una mujer sana de 22 años que vivía en Viedma, Argentina, tenía una leve anemia y se le prescribió inyecciones de un preparado a base de hierro. En diciembre de 2004, se puso muy enferma y murió de falla hepática después de recibir la 7ª inyección de un tratamiento de 10 inyecciones. La ANMAT, determinó que se le había dado una alta dosis de un medicamento falsificado.

El compuesto hierro sorbitex es un complejo de hierro, sorbitol y ácido cítrico y debe contener entre 94,0% a 104% de la cantidad declarada de hierro según USP 23 (Farmacopea de EEUU).

Producto falsificado: las sales de hierro contenían 343,70% de la cantidad declarada de hierro. La sal era citrato de hierro, el exceso de principio activo fue hecho para lograr el color de los demás compuestos de hierro. La ANMAT intentó el retiro de toda la producción de las inyecciones de hierro, pero Argentina tiene un sistema de distribución muy fragmentado, así que fue imposible recuperar el 100% de la producción y sólo cuatro personas fueron procesadas.

3) En mayo de 2005 otra mujer murió y una mujer embarazada de 22 años fue inyectada con el mismo medicamento falsificado. Ella sobrevivió, pero dio a luz a un bebé prematuro de 26 semanas. Por entonces, la ley argentina no consideraba la falsificación de medicamentos per se un crimen.

4) UK, 2006: Una alerta de retiro fue emitida debido a la falsificación de atorvastatina.

5) UK, 2006: Funcionarios retiraron 5.000 paquetes de oseltamivir falsificado.

6) Holanda, 2006: El Ente Regulador advirtió a los consumidores de no comprar oseltamivir a través de internet, después de que cápsulas falsificadas fueron encontradas en los Países Bajos que contenían lactosa y vitamina C, pero no sustancias activas.

7) UK, 2007: La FDA emitió una alerta sobre la falsificación de medicamentos antirretrovirales.

8) El *Washington Post*, 8 de abril de 2008: La FDA elevó de 19 a 62 su estimación del número de personas que pueden tener reacciones alérgicas a los productos chinos contaminados (lotes del anticoagulante heparina).

9) Singapur, 2008: El medicamento Viagra contiene gliburida: 150 personas con hipoglucemia severa internalizadas, 4 personas mueren, 7 personas con daño cerebral.

10) EEUU, 23. 08. 2016: ¿Conocía Prince acerca de la falsificación de medicamentos antes de su muerte?

Tras los informes sobre los envases de píldoras que se encontraban en la finca de Prince que contenían fentanilo, un potente tipo de opioide, un experto dijo que el legendario músico puede haber utilizado medicamentos falsificados antes de su muerte en abril. En declaraciones a la prensa, Ben Levinson, un experto en adicciones, dijo que el etiquetado incorrecto de los envases de píldoras es común en el comercio de medicamentos con recetas ilegales. También dijo que estos son considerados ilegales, ya que no pasan a través de pruebas de la FDA. Añadió que muchos farmacéuticos “muy calificados” han dicho que era fentanilo disfrazado de antibiótico. Levinson también sostiene que existe la posibilidad de que el artista sabía qué pastillas estaba tomando y el etiquetado incorrecto de los envases de píldoras en su casa fue una manera de mantenerlo a salvo en caso de que se buscaran. (Informe de Jordiane Cornejo, 2016).

Generalmente es muy difícil diferenciar un medicamento falsificado de uno auténtico y muchas veces se necesitan expertos para hacerlo. Esto afecta cualquier tipo de fármacos (prescripciones caras, no tan caras, genéricos, etc.).

### **También existen falsificaciones de dispositivos médicos**

Por ejemplo:

- EEUU 2004, FDA: Prolene falsificado (Ethicon) y algunas muestras probadas no eran estériles.
- Francia 2004: Las autoridades regulatorias detectaron lentes de contacto falsificadas después de recibir quejas de los pacientes.

- EEUU 2005: Botox falsificado (materia prima en lugar de preparación).
- EEUU 2007: Pasta de dientes Fake Colgate (Etileno Glicol-Anticongelante).
- Reino Unido 2007: Preservativos falsos, material dental, tiras de prueba de glucosa, lentes de contacto correctivas.
- Test para diabetes (J & J) 2006, descubiertos en Canadá, Grecia, India, Pakistán, Filipinas, Arabia Saudita, Turquía, EEUU.
- Medicamentos falsificados incautados 2015 y su estadística se muestran en la conferencia de prensa de la oficina de aduanas en el Ministerio de Finanzas en Berlín, Alemania, 11 de abril de 2016.
- Existen muchos puntos de venta de falsificados en cualquier parte del mundo. Es un mercado muy organizado y es una organización criminal.

### **¿Por qué falsificar medicamentos?**

Porque representa una alta ganancia. Por ejemplo:

- De diez contenedores de cigarrillos falsificados, si se incautaran nueve, uno solo de ellos dejaría ganancias.
- Las copias de DVD producidas en Asia y vendidas en UK dan 1.150% de ganancia.
- La heroína sólo da 400% de ganancia.
- La producción de Viagra falso cuesta alrededor de US\$ 0,05 se vende en internet a US\$ 3. ganancia de casi 6.000%. El Viagra falsificado se vende al precio normal de US\$ 10. Da un beneficio de casi 20.000%.
- Los enormes beneficios del tráfico de medicamentos falsificados.

*Fuente: Danny Stroy/ Taxud/ CE*

### **¿Cuáles son las principales causas que hacen posible la falsificación?**

- 1) Una legislación inadecuada.
- 2) Supervisión y cumplimiento regulatorio débil.
- 3) La insuficiente cooperación entre los reguladores, la policía, las aduanas, los fiscales, los profesionales de la salud, los fabricantes, los mayoristas, los minoristas.
- 4) El no acceso al suministro de atención de la salud y a medicamentos fiables.
- 5) Importación paralela no regulada.
- 6) Comercio no regulado, las ventas a través de Internet, el tránsito a través de “zonas liberadas”.
- 7) Débil control en los puertos y aeropuertos.
- 8) Comercio a través de varios intermediarios/mayoristas.

- 9) El control inadecuado de la fabricación por contrato y la externalización.
- 10) La falta de control sobre los medicamentos destinados a la exportación.
- 11) Los precios o las diferencias de precio elevado.
- 12) El analfabetismo, pobreza, corrupción.

## Principales países de procedencia de medicamentos falsificados

**Tabla 3:**

País	Porcentaje
China	72,95%
Hong Kong	7,67%
Grecia	4,79%
India	3,29%
Emiratos Árabes	2,80%
Siria	1,81%
Turquía	1,62%
Otros países	5,7%

Ref.: IMPACT.

IMPACT estima que los países desarrollados tienen una baja proporción de medicamentos falsificados (< 1%). Sin embargo, en los países en desarrollo es razonable estimar que varía del 10% al 30%.

En sitios de internet que ocultan su dirección, la venta de falsificados es alrededor del 50% del total vendido.

En muchos países de África, Asia, Europa del Este y América Latina, los pacientes acceden con facilidad a los medicamentos falsificados. Esto es inaceptable. En los países desarrollados, el riesgo para los pacientes sigue siendo pequeño, pero la falsificación de productos farmacéuticos tiene un rápido crecimiento, y esto también es inaceptable.

### Hitos de la OMS en el área de falsificaciones

- Primeros reportes de los Estados miembros a comienzos de la década del 80.
- 1992: Primera reunión internacional sobre medicamentos falsificados, organizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y Federación

Internacional de Fabricantes de Productos Farmacéuticos y Asociados (IFPMA). Definición de Falsificación de Medicamentos y llamado a todas las partes involucradas, en la fabricación y distribución así como a los consumidores para que colaboren con las instituciones gubernamentales en la lucha contra los medicamentos falsificados.

- 1994: Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud (WHA) 41.13 solicitando a la OMS que ayude a los Estados miembros en sus esfuerzos para combatir la falsificación de medicamentos.
- 1996: Proyectos de la OMS sobre Falsificación de Medicamentos.
- 1998: Resolución WHA 41.16 solicitando a la OMS que inicie programas para la prevención y detección de la exportación, la importación y el contrabando de productos farmacéuticos falsificados.
- 1999: Directrices para el desarrollo de medidas para combatir las drogas falsificadas.
- 2000: OMS, IFPMA, EGA (European Generic Medicines Association), grupo de trabajo de Pharmaciens sans Frontiere sobre falsificación.
- 2001: Informe técnico de la WHA.
- 1994 - 2004: Varias ICDRA (International Conference Drug Regulatory Authorities) solicitan a la OMS que ayude a los Estados miembros a adoptar medidas para combatir los medicamentos falsificados.
- Madrid 2004: ICDRA solicitó a la OMS que trabaje en el proyecto de convención internacional sobre medicamentos falsificados.
- 2005-2006: Sin consenso entre los Estados miembros sobre una convención internacional sobre medicamentos falsificados.
- Autoridades Regulatorias de la Conferencia Internacional de Drogas.
- Febrero de 2006: La conferencia de Roma recomendó el establecimiento de un grupo de trabajo internacional.
- Julio de 2006: IMPACT (Equipo internacional de lucha contra la falsificación de productos médicos), aprobados en una reunión en Roma.
- Septiembre de 2006: Carta circular anunciando el establecimiento de IMPACT para los Estados miembros.
- Noviembre de 2006: Primera Reunión General de IMPACT. Bonn, Alemania - nominación IMPACT, presidente y vicepresidentes, nombramiento de presidentes de los cinco grupos de trabajo de IMPACT y establecimiento de un plan de trabajo para 2007.
- Diciembre de 2007: Segunda Reunión General de IMPACT. Lisboa, Por-

tugal - Aprobación de “Principios y elementos para la legislación nacional contra productos médicos falsificados”.

- 3 a 5 de diciembre de 2008: Tercera Reunión General de IMPACT.
- 27 de enero de 2009. Hammamet, Túnez.

### **Reuniones en latinoamérica sobre falsificación de medicamentos**

Argentina: Buenos Aires, 21 de noviembre de 2012 (OPS/OMS). Representantes de 76 países miembros de la OMS acordaron en Buenos Aires avanzar en el fortalecimiento de las capacidades de regulación de las naciones para combatir la falsificación de medicamentos. Se comprometieron además a identificar las acciones y comportamientos que permitan prevenir y controlar la adulteración de productos para garantizar el acceso de calidad a medicamentos seguros.

La ANMAT implementa desde 1997 un Programa de Pesquisa de Medicamentos, que viene desarrollándose con considerable éxito en la detección y la incautación de medicamentos falsificados.

Perú: 2016. El Dr. Ernesto Gozzer, jefe del Instituto Nacional de Salud (INS), resaltó la importancia del trabajo que viene realizando el INS y DIGEMID con la colaboración y apoyo de las instituciones como OPS, la USP y USAID, a fin de cumplir con los objetivos de mejorar y fortalecer el sistema de control y vigilancia de los medicamentos en el país. El uso de las pruebas rápidas ayudará a determinar la presencia o no del principio activo en los medicamentos en un período muy corto, lo que mejorará la capacidad de respuesta de la autoridad para la toma de acciones durante los operativos o decomisos de medicamentos en lugares de venta ilegal y legal inclusive.

### **Qué es IMPACT**

IMPACT es un grupo de trabajo puesto en marcha por la OMS para reunir a todos los actores internacionales más importantes en la lucha contra la falsificación de productos médicos. IMPACT pretende coordinar la acción global con el fin de promover y proteger la salud pública.

### **¿Quiénes participan en IMPACT?**

Conferencia Internacional de Roma, febrero 2016:

160 participantes: 57 autoridades nacionales, 7 organizaciones internacionales, 12 asociaciones internacionales que representan a los pacientes, profesionales de la salud, fabricantes, mayoristas.

## **¿Por qué necesitamos IMPACT?**

Ningún sector o institución puede combatir la falsificación de productos médicos por sí solo, la coordinación de los esfuerzos y la acción en el plano internacional es esencial, porque principios y objetivos comunes deben ser discutidos y acordados. Una acción internacional coordinada ayuda a los gobiernos a tomar medidas y aplicar políticas nacionales.

## **¿Quiénes forman parte de IMPACT?**

Cuenta con 193 miembros de la OMS y las principales partes interesadas internacionales, tales como: Interpol, WHO, World Customs Organization, International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA), World Self Medication Industry (WSMI), EU, Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), World Trade Organization (WTO), OMC, Council of Europe, International Pharmaceutical Federation (FIP), International Alliance of Patients Organization, Réseau Medicaments Developments (ReMeD), Commonwealth Secretariat, The Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), World Medical Association (WMA), Pharmaceutical Security Institute, German Pharma Health Fund (GPHF), United States Pharmacopeia (USP), European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA), International Federation of Pharmaceutical Wholesalers (IFPW), Latin America Federation of the Pharmaceutical Industry (FIFARMA), World Intellectual Property Organization (WIPO), European generics Medicines Association (EGMA). La colaboración entre todos los responsables es esencial.

## **¿Cómo funciona IMPACT?**

La forman cinco grupos de trabajo, centrándose en las áreas donde las debilidades han sido identificadas y la acción necesita tomarse a nivel nacional e internacional: Legislativo e infraestructura regulatoria, Implementación regulatoria, Aplicación, Tecnología, Comunicación.

### **1) Legislativo e infraestructura regulatoria**

Situación actual: Sólo alrededor de 20 países cuentan con una legislación adecuada sobre la falsificación de medicamentos; a veces el castigo por la falsificación de medicamentos es menor que por falsificar camisas. En muchos países, la falsificación de productos medicinales no es un cri-



men y en muchos países, la legislación no prevé una regulación efectiva, ejecución y procesamiento.

IMPACT ha elaborado un documento con los principios y elementos de una legislación nacional para luchar contra la falsificación de medicamentos:



Este documento es un “documento vivo” que se actualiza teniendo en cuenta la experiencia práctica en la aplicación, la credibilidad de los consejos requiere una dirección clara, el documento debe estar centrado en el propósito específico, debe ser práctico y facilitar la iniciativa legislativa

## 2) Implementación regulatoria

- Recomendaciones para la revisión de los documentos GDP (Buenas Prácticas de Distribución) y GPP (Buenas Prácticas de Farmacia), con énfasis en la falsificación de productos médicos.
- Modificaciones/ Mejoras a las directrices de la OMS de 1999 sobre medidas para combatir la los medicamentos falsificados.
- Herramienta de recopilación de datos sobre la evaluación de las situaciones nacionales.
- Estrategia de muestreo.
- Acción que deberá adoptar la Autoridad Regulatoria, profesionales de la salud.
- Iniciativa para abordar el comercio de productos médicos falsificados a través de internet.

### 3) Aplicación

- La coordinación de las operaciones entre los países participantes.
- El seguimiento y las compras por internet.
- Materiales y manuales de capacitación para mejorar las habilidades de los agentes del orden.
- Datos/ informes sobre temas/ lagunas que dificultan la acción a nivel nacional.

### 4) Tecnología

- Se necesitan diferentes enfoques en diferentes países/ regiones.
- No es aplicable “en todo el mundo”.
- En los países en vías de desarrollo la prioridad es luchar contra el comercio informal de los medicamentos, como los mercados de la calle, el contrabando, el robo y otras actividades no reguladas o ilegales.
- Existen múltiples debilidades en la identificación por RFID (radiofrecuencia), por ejemplo, el costo, los problemas de privacidad, la logística de todo el sistema de distribución, etc.
- Por lo tanto, la plena aplicación sólo se puede prever en un futuro.
- Una alternativa más realista que permita el seguimiento y localización de productos médicos a lo largo de la cadena de suministro es el uso de los códigos de barras bidimensionales.
- Código de barras.
- La autenticación de medicamentos sólo debe ser hecha por el farmacéutico y la carga de la verificación de que un producto es auténtico no debe caer en los pacientes.
- Función IMPACT: Fomentar el diálogo y el intercambio de información entre los desarrolladores de tecnología, reguladores, fabricantes, mayoristas, minoristas.
- Tecnología de pruebas móvil: Las pruebas de laboratorio son demasiado costosas y complejas para muchos países en desarrollo. La necesidad de desarrollar nuevos controles más baratos probando tecnologías e implementarlos en el terreno.

### 5) Comunicación

- Acordar con los “mensajes de IMPACT”.
- Desarrollar el sitio IMPACT.

- Organización de eventos, estrategia/ participación.
- Modelo de materiales direccionado a diferentes públicos (salud, profesionales, redes de distribución, los pacientes, funcionarios, medios de comunicación, etc.). Cortometrajes.
- Utilizar el kit de herramientas IMPACT.
- Ver la experiencia de diferentes países.
- La legislación y los reglamentos modelo.
- Los materiales de capacitación y metodologías.
- Herramientas y manuales para ayudar a las autoridades nacionales en la implementación de las actividades.
- Herramientas y metodologías para la evaluación de las situaciones nacionales/ regionales.

### **Lecciones aprendidas**

- Hay que romper con el “mito del país de origen” (ejemplo; todo viene de China). Todos los falsificados provienen de... (debemos relativizar este concepto y ver la responsabilidad de quienes dejaron entrar al país el medicamento).
- La responsabilidad debe ser compartida apropiadamente entre países exportadores e importadores.
- Llamar “falsificados” a todos los productos que no tienen autorización de comercialización en el país en el que ha sido incautado, no es útil y desalienta la colaboración internacional.
- Identificar las debilidades/ vulnerabilidades que hacen que la falsificación sea posible en su entorno.
- Trabajar simultáneamente en la legislación, los reglamentos, la aplicación, la tecnología y la comunicación.

### **Enfoque IMPACT**

Es esencial la colaboración entre todos los responsables para evitar la falsificación de medicamentos: Poder Judicial, policía y otras autoridades, autoridades regulatorias, pacientes, profesionales de la salud, distribución, fabricantes de medicamentos, medios de comunicación, otras instituciones de salud pública, control de aduanas. Una amplia colaboración es esencial.

## **Bibliografía**

- . WHO/ EDM/ QSM. 99.1.
- . Organización Panamericana de la Salud. *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. Washington, D. C.: OPS, 2011.
- . Circular ANMAT 004/2009 *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*.
- . Sitios web WHO/ IMPACT.
- . Sitio web FDA/ EMA.
- . *Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos* – Editado por Raquel Herrera Comoglio y Luis Alesso, en colaboración con el Uppsala Monitoring Centre. 2012. ISBN 978-987-28104-0-5



### **Introducción**

La farmacovigilancia en el contexto de la enfermedad de Chagas tiene características particulares por tratarse de una de las llamadas Enfermedades Olvidadas o Desatendidas<sup>1</sup>. Como en muchas dolencias de este grupo, el mayor impulso por obtener información proviene de los estados y de organizaciones no gubernamentales (ONG) porque en general se obtienen menos fondos para investigación desde organizaciones privadas diferentes a las ONG.

El interés mundial en esta patología parece haber aumentado en los últimos años, posiblemente debido a la acción de las ONG ya mencionadas, pero también a un mayor número de ocurrencia de casos en los países de economías centrales. Esto posiblemente ocurra por una mayor inmigración desde países endémicos, conllevando a un aumento de casos importados y nativos por transmisión vertical.

Sin embargo, la enorme mayoría de los tratamientos son distribuidos a través de canales gubernamentales y la información sobre los resultados de los tratamientos en general no está públicamente disponible. Esto es así en muchos países y, por ejemplo, en Argentina, si observamos las bases de datos de información pública difícilmente encontremos disponibles datos de este tipo<sup>2,4</sup>.

### **Farmacovigilancia de una enfermedad olvidada**

#### **Interés mundial**

##### *Interés a través del tiempo*

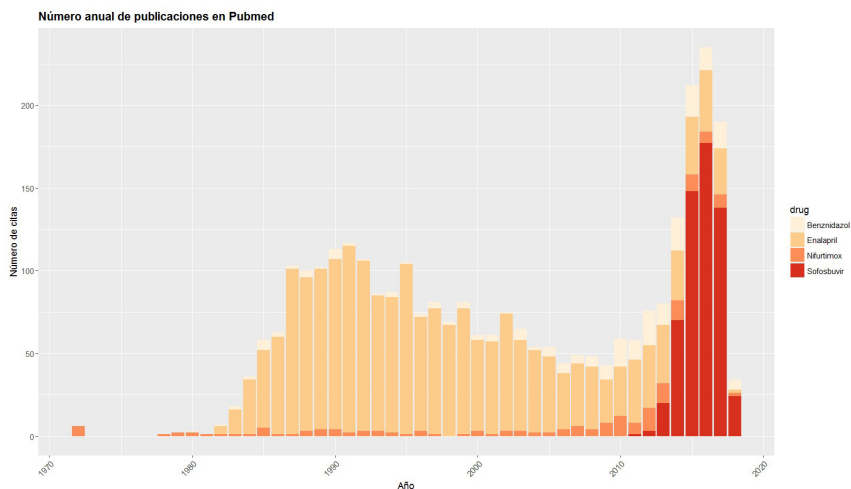
Una forma de cuantificar el grado de interés mundial acerca de la seguridad de los medicamentos destinados a tratar la enfermedad de Chagas es la de usar el número de publicaciones relacionadas, como marcador subrogante.

Para eso, podemos tomar la base de datos biomédica pública más importante (PubMed), dependiente de la National Library of Medicine de USA y recabar el número de publicaciones relacionadas con eventos adversos de las

drogas conocidas (Nifurtimox y Benznidazol) disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Para esto, es posible combinar el nombre de cada droga con los términos que utiliza la biblioteca para etiquetar determinadas condiciones. Clásicamente, la NLM usaba dentro de su terminología (MeSH) el término “adverse effects” para etiquetar aquellas publicaciones referidas a seguridad de medicamentos. En los últimos años agregó “adverse drug events” a esta terminología con la finalidad de contar con un término que refiriera a seguridad más general, bajo similar espíritu al del concepto de evento adverso que usamos en farmacovigilancia<sup>5</sup>.

Adicionalmente, para tener una medida comparable, es posible hacer lo mismo con otras drogas sobre las que haya publicaciones en los mismos períodos. Para ello, elegiremos una droga antihipertensiva de gran frecuencia de uso, pero cuyo interés de publicación sea predeciblemente más bajo por el paso del tiempo (Enalapril) y otra droga, más reciente para tratar una patología prevalente (Sofosbuvir). Así, combinando tanto los términos Nifurtimox, Benznidazol, Enalapril y Sofosbuvir, con los términos MeSH antes mencionados para etiquetar publicaciones relacionadas a la seguridad. Podemos ver la frecuencia de publicación por año en PubMed en la siguiente figura.



**Figura 1:** Gráfico de barras mostrando el número anual de publicaciones en PubMed sobre seguridad referida a los 4 ingredientes farmacéuticos seleccionados. Puede verse que tanto Enalapril (una droga con muchos años en el mercado y con número de publicaciones decrecientes) como Sofosbuvir (una droga de

comercialización relativamente reciente, con número de publicaciones creciente) presentan una cantidad de publicaciones mucho mayor a las 2 drogas tripanocidas actualmente disponibles en el mercado.

Como se puede observar, si bien parece haber un número creciente de publicaciones tanto con Benznidazol como con Nifurtimox, éste es proporcionalmente mucho menor en comparación con otras drogas.

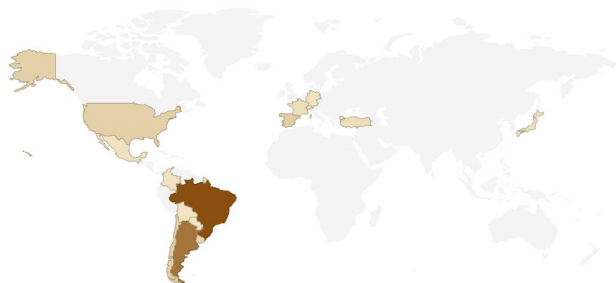
Aun para una droga aprobada hace ya tiempo, el enalapril, y cuyo interés en publicación es visiblemente decreciente, el número de publicaciones es mucho mayor.

### ***Interés a través del mundo***

Mediante un análisis similar, se puede aproximar el grado de interés que hay en el mundo acerca de la seguridad de estos medicamentos.

Extrayendo el país de afiliación del primer autor de cada trabajo, puede generarse un mapa de frecuencia de publicación por país. En general, la afiliación de los autores no es fácil de extraer desde los registros de PubMed, por lo que una parte del trabajo debe ser manual.

En el año 2012 se realizó un trabajo como el descripto sobre Benznidazol (datos no publicados) y se obtuvo el siguiente mapa.



**Figura 2:** Países que en el año 2012 tenían publicaciones sobre Benznidazol, según la filiación del primer autor, indicando una intensidad de color proporcional al número de publicaciones. Además de la poca cantidad de países que mostraban publicaciones, puede verse que la mayor cantidad era originada en América Latina.

Como puede verse, la intensidad del color varía mucho entre países, siendo en general más intenso en países de América Latina.



Si bien para ser justos deberíamos corregir el número de publicaciones por algún factor como superficie geográfica o mejor, por número de habitantes, es fácil ver que Brasil estaba a la cabeza de las publicaciones, seguido por Argentina y luego el resto de los países de América Latina.

Dentro de las economías centrales, los que contaban con más publicaciones eran España primero y Estados Unidos en segundo lugar. Una gran parte del mundo no contaba con publicación alguna sobre este tema.

Debe quedar claro que se trata de datos aproximados y por lo tanto con sesgo, pero dan una buena idea de la distribución de investigadores en este tema.

Como se expresó anteriormente, la distribución de este interés parece estar cambiando, a juzgar por varias publicaciones más recientes provenientes de países con economías centrales.

Adicionalmente, Benznidazol tuvo una aprobación reciente en USA por parte de la FDA<sup>6</sup> y es esperable que esto facilite la generación de interés de grupos de investigadores en ese país y en el mundo. Adicionalmente, su mayor utilización generará mayor cantidad de reportes a la autoridad sanitaria y, por ende, mayor cantidad de información disponible para generación de señales en el sistema de reporte de eventos de la FDA (FAERS) que tiene datos públicamente disponibles.

Todo esto traerá mayor conocimiento en los próximos años.

## **Conocimiento de las drogas**

Ambas drogas disponibles para tratamiento de la enfermedad de Chagas tienen riesgos importantes como toxicidad dermatológica, digestiva, síntomas generales, neurotoxicidad central y periférica, alteración del hepatograma, alteraciones hematológicas, etc. Además, existe el riesgo de genotoxicidad y carcinotoxicidad que además de ser de importancia en el sujeto, conllevan dificultad en la detección de su ocurrencia.

Debido a que este capítulo no se centrará en listar de forma exhaustiva los riesgos conocidos, será más extenso en aquellos puntos donde falta información o en donde entiendo que la vigilancia sanitaria tiene características particulares.

## **Riesgos conocidos**

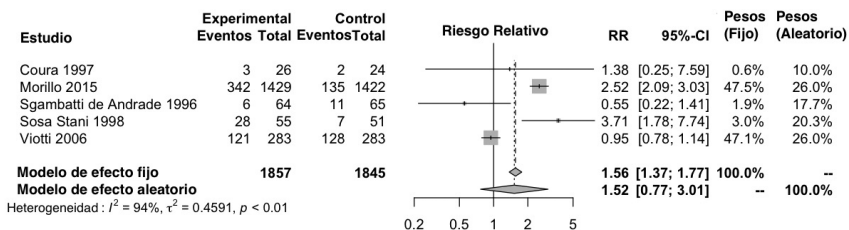
Los riesgos conocidos de las drogas tripanocidas se encuentran comunicados en diversas fuentes farmacológicas o epidemiológicas<sup>7</sup>, o en la información del producto<sup>8</sup>.

Sin embargo, el volumen de conocimiento existente sobre los resultados de esos tratamientos se encuentra signado por la falta de comunicaciones científicas expuesta previamente y esto nos debe hacer sospechar que el área de oportunidad en las investigaciones es aún vasta.

Debido a mi ámbito de trabajo me encuentro más familiarizado con Benznidazol que con Nifurtimox, así que elegiré al primero para desarrollar sobre este punto. Sin embargo, muchas de las conclusiones generales son aplicables a ambos productos pues se encuentran en relación con la patología para la que son utilizados.

Es deseable que la primera información robusta provenga de experimentos controlados con asignación aleatoria, ya sea comparados contra placebo o contra otra droga. En mi conocimiento, hay cinco estudios aleatorizados controlados, algunos con asignación ciega, que compararon Benznidazol contra placebo<sup>9,13</sup>. Todos estos trabajos tenían como objetivo primario evaluar eficacia y no específicamente seguridad.

Si tomamos esos estudios y hacemos un análisis con técnica de metaanálisis que nos permita generar un estimador de efecto agrupando los resultados de estas publicaciones, podemos obtener un Forest plot similar al siguiente, para la ocurrencia de cualquier tipo de evento adverso.



**Figura 3:** Gráfico tipo Forest plot mostrando la estimación del efecto para la ocurrencia de efectos adversos asociados a Benznidazol, comparado con placebo, obtenida mediante el análisis de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados disponibles.

Como puede verse tomando la estimación obtenida por el modelo de efecto aleatorio (debido al nivel elevado de heterogeneidad presente entre los estudios), se observa un RR de 1.52 (risk ratio o riesgo relativo), incrementado para el grupo que recibió Benznidazol. Sin embargo, el intervalo de

confianza va de 0.77 a 3.01, quedando incluido dentro del mismo el valor 1, que implica la no diferencia en ambos grupos.

Si bien esto podría dejarnos relativamente tranquilos, posiblemente implique que la potencia o diseño de los trabajos publicados dificulta tener mayor información.

La práctica clínica indica que hay varios de los eventos que efectivamente ocurren más frecuentemente en los pacientes que reciben tratamientos con drogas tripanocidas.

### **Riesgos potenciales**

Si tomamos la proporción de ocurrencia de eventos específicos de los estudios observacionales, es posible calcular un estimador de la frecuencia de ocurrencia para cada uno de ellos. Así veremos que para algunos hay mayor disponibilidad de información que se verá reflejada en intervalos de confianza más estrechos y que no incluyan al valor 0 (cero) que en este caso es el valor que indica la no significación del mismo. Es necesario usar un tipo de análisis especial para el cálculo de estimadores cuando se evalúan prevalencias sin un grupo comparador. Este análisis incluye algún tipo de transformación. Para este análisis elegí la doble transformación del arco del seno, según se sugiere en las publicaciones sobre este tema<sup>14</sup>.

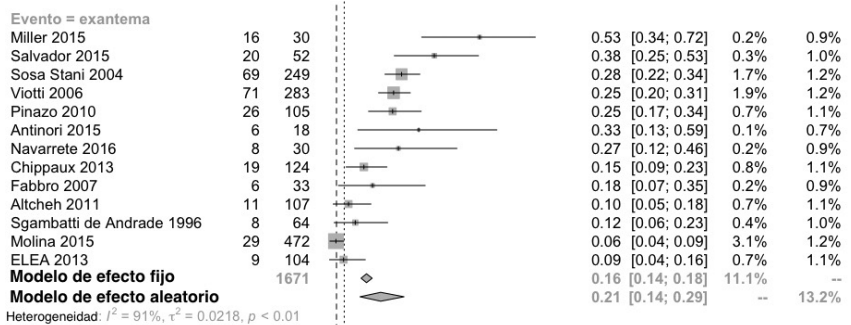
Entre los trabajos se incluyeron los resultados de las prevalencias que se obtuvieron durante la ejecución del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para el producto ABARAX<sup>®</sup> que realizó el Laboratorio ELEA en el año 2013.

A continuación, se muestran algunos Forest plots que surgen de ese análisis, ya que colocar en este capítulo los de todos los eventos resultaría excesivo.

Al final de esta sección, se coloca la tabla de estimadores para el resto de las manifestaciones.

### ***Exantema***

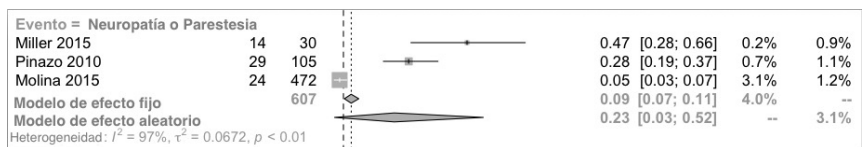
Como es conocido, una de las manifestaciones más frecuentes con el uso de Benznidazol son las manifestaciones dermatológicas<sup>11,13,15,24</sup>. El estimador que se ve en el siguiente gráfico (de efecto aleatorio) es de 21%, con un intervalo de confianza que va de 14 a 29%.



**Figura 4:** Gráfico tipo Forest plot, mostrando el estimador de proporción de ocurrencia de exantema en relación al uso de Benznidazol (usando los datos sin comparador).

### Neuropatía periférica y/o parestesias

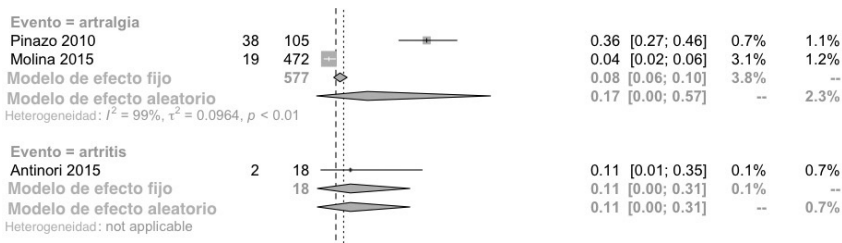
Este evento es de particular interés, tanto por la importancia del síntoma como por su duración, ya que en algunas publicaciones se indica que existen pacientes en los que podría durar años. Usando los trabajos en los que se expone<sup>15,16,18</sup>, se obtuvo un estimador de 23% de ocurrencia. Sin embargo, su intervalo de confianza es muy amplio, indicando que su frecuencia podría ubicarse en un valor tan bajo como 3% a tan elevado como 52%.



**Figura 5:** Gráfico tipo Forest plot, mostrando el estimador de proporción de ocurrencia de neuropatía periférica y/o parestesias, en relación al uso de Benznidazol (usando los datos sin comparador).

### Eventos osteoarticulares

En algunos trabajos<sup>18,24</sup> se reporta la ocurrencia de artritis como manifestación osteoarticular. Si bien no está adecuadamente caracterizada podría resultar de importancia. El intervalo de confianza para la misma incluyó al valor nulo (cero) por lo que por el momento la evidencia no tiene la fuerza suficiente para indicar una asociación significativa.



**Figura 6:** Gráfico tipo Forest plot, mostrando el estimador de proporción de ocurrencia de artralgia y/o artritis en relación al uso de Benznidazol (usando los datos sin comparador).

## Tabla de estimadores

Evento	Proporción	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Diarrea*	1%	0%	3%
Dolor abdominal	6%	4%	10%
Náuseas o vómitos	6%	3%	8%
Astenia	3%	2%	5%
Dolor generalizado*	2%	0%	6%
Edema	9%	1%	22%
Epistaxis*	1%	0%	4%
Leucopenia	3%	1%	7%
Neutropenia	3%	2%	5%
Angioedema*	7%	0%	35%
DRESS*	2%	0%	8%
Eosinofilia	7%	3%	13%
Petequias	4%	1%	9%
Fiebre	4%	1%	9%
Prurito	9%	3%	17%
Creatinina elevada*	1%	0%	4%
Hepatograma alterado	8%	3%	13%
Mialgias	4%	2%	7%
Cefalea	13%	4%	26%
Hiporexia/Anorexia	14%	1%	39%
Somnolencia	10%	7%	13%

\* Estimador no significativo

No puedo dejarse de mencionar un importante trabajo publicado recientemente por la Dra. Pereiro y colaboradores<sup>25</sup> (no incluido en el análisis previo), quienes, en una colaboración público privada, junto a una ONG con fuerte trabajo en esta patología, la Fundación Mundo Sano, y la Secretaría de Salud de la Provincia de Buenos Aires en Argentina, realizaron un trabajo de campo en la región del Gran La Plata, tratando 204 pacientes con Benznidazol. Recibieron un total de 62 reportes de EA, mayormente listados, encontrando como predictores significativos de ocurrencia de reporte la duración del tratamiento y la experiencia del equipo tratante en el manejo de la droga y sus EA, siendo mayor en equipos con menor experiencia. Esto sin duda, arroja luz acerca de las conductas humanas a la hora de detectar y notificar eventos.

### **Trabajo realizado como parte del PGR**

Durante un período de un año, entre los años 2012 y 2013, como parte del Plan de Gestión de Riesgo para el producto ABARAX<sup>®</sup>, se realizó un programa piloto con varias provincias de Argentina para evaluar la seguridad durante el uso del medicamento. Durante el mismo, se recolectó información de 104 tratamientos con seguimiento.

En esos tratamientos se obtuvo información de ocurrencia de algún evento adverso (EA) en 20, dando una frecuencia de ocurrencia de 19,2%. La edad promedio de los pacientes tratados fue de 15,4 años, con una mediana de 11 años, indicando una clara preponderancia de tratamientos en población pediátrica.

La mayor frecuencia de ocurrencia de manifestaciones por sistema fue en piel (46,7% de los EA) y gastrointestinales (30% de los EA).

No se observó ocurrencia de neuropatía, pero al tratarse de una manifestación que es más frecuente en población adulta es posible que sea difícil de observar con esta distribución etaria.

Durante este programa, fue esencial la colaboración con estructuras del estado que facilitaron la interacción con los diferentes nodos de la red de tratamiento de pacientes con Chagas. Esta colaboración se torna de vital importancia en cualquier sistema de vigilancia en el contexto de una enfermedad desatendida.

### **Interacción con el estado**

Como se mencionó previamente, a la hora de realizar cualquier actividad de vigilancia en Chagas u otra enfermedad desatendida, resulta fundamental el trabajo con organizaciones públicas que brinden soporte y conocimiento.

En Argentina, trabajando desde el sector privado, la articulación con la agencia regulatoria nacional ANMAT, el Instituto Nacional de Parasitología, el Programa Nacional de Chagas, y cada uno de los Programas Provinciales resultó fundamental a la hora de acceder a información proveniente de esos programas.

Es frecuente que los profesionales que se encargan de tratar a estos pacientes trabajen en zonas alejadas de las capitales y, para quienes trabajan en el sector privado resulten de dificultoso contacto por los canales habituales. Muchas veces los representantes comerciales de los laboratorios sirven de nexo importante para transportar información contenida en formularios, pero las regiones donde muchos de estos profesionales desempeñan su trabajo en general no son alcanzadas por estos representantes. Adicionalmente, muchas veces estos médicos tampoco cuentan con conexión a internet o computadora en su lugar de trabajo.

La información es aportada por los profesionales, recopilada en formularios y enviada a los centros de los programas provinciales, desde donde se eleva a las demás instancias. La relación con todos estos actores no puede soslayarse si se quiere obtener datos fluidos.

Además, cualquier sistema de vigilancia debe estar preparado para acopiar información que puede llegar en diversos formatos. Suele ocurrir que, a pesar de establecerse un diseño de formulario para recolección de información, cada región tenga un formato propio y los equipos estén habituados a utilizar más uno que otro. La falta de elasticidad para adaptarse a estas variaciones conduce, casi invariablemente, a la pérdida de datos.

En otros países la organización puede ser diferente y requerirá establecer redes específicas de circulación de información con estrategias variadas. Sin embargo, siempre los estados tienen un rol fundamental.

En México, por ejemplo, se estableció un PGR que se está ejecutando actualmente, para lo que intervinieron junto al laboratorio titular del registro, la autoridad regulatoria COFEPRIS y el Centro Nacional del Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE).

En los diferentes países los tratamientos se distribuyen con la participación del estado y la OPS o la OMS. Además de las ya nombradas, hay ONG que también participan activamente con acciones muy importantes y son importantes aliados, como son Mundo Sano<sup>26</sup> y la Iniciativa Drogas para las Enfermedades Olvidadas (DNDi)<sup>27</sup>.

## Evolución futura de la actividad

Como expresé previamente, es de esperar que tanto la actividad como la información en esta área de la farmacovigilancia se expandan en el futuro.

Esto es así tanto por el aumento del interés en nuevas regiones del mundo como por la investigación en nuevas alternativas terapéuticas para tratar la enfermedad de Chagas.

También, la inclusión de las drogas para tratamiento en los circuitos de aprobación regulatoria de los países conllevará a un aumento del registro en las bases de datos destinadas a detección de señales (FAERS o Vigibase) con el consiguiente aumento de alertas que conduzcan las pesquisas necesarias.

No puedo dejar de expresar, por un lado, el agradecimiento con las diferentes instituciones tanto públicas como privadas que facilitaron el acceso a la información y las relaciones necesarias. Pero, por otro lado, el deseo de que estas redes se fortalezcan y permitan la generación de repositorios centralizados con información pública que permita el mantenimiento de terapéuticas en un contexto cada vez más seguro.

## Bibliografía

1. WHO | *Neglected tropical diseases* [Internet]. WHO. Disponible en [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/). Consultado: junio 3 2018.
2. Datos Argentina [Internet]. Datos Argent. Disponible en <http://datos.gob.ar>. Consultado: junio 3 2018.
3. Deis | Dirección de Estadísticas e Información de Salud [Internet]. Disponible en <http://www.deis.msal.gov.ar/>. Consultado: junio 3 2018.
4. Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino [Internet]. Disponible en <https://sis.msal.gov.ar/sisa/>. Consultado: junio 3 2018.
5. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions - MeSH - NCBI [Internet]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=adverse%20drug%20events>. Consultado: junio 3 2018.
6. *Benznidazole Tablets* [Internet]. Disponible en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209570Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209570Orig1s000TOC.cfm). Consultado: junio 3 2018.
7. MSAL Arg. GUÍAS PARA LA ATENCIÓN AL PACIENTE INFECTADO CON *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) [Internet]. 2012. Disponible en [http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia\\_Nacional\\_Chagas\\_version\\_27092012.pdf](http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia_Nacional_Chagas_version_27092012.pdf). Consultado: octubre 5 2017.
8. Center for Biologics Evaluation and Research C for DE and R. Guidances - E2E



*Pharmacovigilance Planning* [Internet]. Disponible en <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129411.htm> Consultado: mayo 5 2011.

9. Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. [Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas' disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation]. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30(2):139–44.
10. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. *Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy*. *N Engl J Med* 2015;373(14):1295–306.
11. Sgambatti de Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida e Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. *Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection*. *The Lancet* 1996;348(9039):1407–13.
12. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. *Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease*. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(4):526–9.
13. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. *Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial*. *Ann Intern Med* 2006;144(10):724–34.
14. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. *Meta-analysis of prevalence*. *J Epidemiol Community Health* 2013;67(11):974–8.
15. Miller DA, Hernandez S, Rodriguez De Armas L, Eells SJ, Traina MM, Miller LG, et al. *Tolerance of benznidazole in a United States Chagas Disease clinic*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;60(8):1237–40.
16. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Martínez-Gallo M, Sala-Cunill A, Viñas L, García-Prat M, et al. *Evaluation of cytokine profile and HLA association in benznidazole related cutaneous reactions in patients with Chagas disease*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;61(11):1688–94.
17. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, et al. [Treatment of Chagas disease with benznidazole and thioctic acid]. *Medicina (Mex)* 2004;64(1):1–6.
18. Pinazo M-J, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. *Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4896–9.
19. Antinori S, Grande R, Bianco R, Traversi L, Cogliati C, Torzillo D, et al. *High frequency of adverse reactions and discontinuation with benznidazole treatment for chronic Chagas disease in Milan, Italy*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015;60(12):1873–5.
20. Navarrete MN, Gutiérrez-Gutiérrez B, de Arellano-Ramos R, Del Castillo S-F,

Domínguez-Castellano Á. *Low Incidence of Adverse Effects Using a Progressive Regimen of Benznidazole in Chagas Disease*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2016;62(8):1052.

21. Chippaux J-P, Salas-Clavijo AN, Postigo JR, Schneider D, Santalla JA, Brutus L. *Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: results of a randomised trial in Bolivia*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2013;107(1):1–7.

22. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. *Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution*. Rev Soc Bras Med Trop 2007;40(1):1–10.

23. Altech J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. *Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease*. Pediatrics 2011;127(1):e212–8.

24. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Sao Avilés A, et al. *Toxic Profile of Benznidazole in Patients with Chronic Chagas Disease: Risk Factors and Comparison of the Product from Two Different Manufacturers*. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(10):6125–31.

25. Pereiro AC, Lenardón M, Zeballos A, Chopita M, Abril M, Gold S. *Reporting of adverse reactions to benznidazole: does medical expertise matter?* PAHOWHO Institutional Repos [Internet] 2018 [cite. Disponible en <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34983>. Consultado: junio 3 2018.

26. mundosano. Mundo Sano [Internet]. Mundo Sano Disponible en <https://www.mundosano.org/> Consultado: junio 3 2018.

27. DNDi – Best Science for the Most Neglected [Internet]. Disponible en <https://www.dndi.org/> Consultado: junio 3 2018.



## 42 / FARMACOVIGILANCIA Y PROGRAMAS PÚBLICOS DE SALUD: LA EXPERIENCIA EN LA INTERACCIÓN CON EL PROGRAMA NACIONAL DE HEPATITIS VIRALES

JOSÉ IGNACIO CARRANZA - GABRIELA VIDIELLA

### **Farmacovigilancia en Programas de Salud Pública**

La farmacovigilancia (FVG) es una estrategia muy útil para garantizar la seguridad en la atención de los pacientes. Su objetivo radica en la utilización más racional y efectiva de los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades.

Esta tendrá como propósito identificar los riesgos y factores desencadenantes de reacciones adversas para de esta manera tomar las medidas regulatorias necesarias que permitan minimizar el impacto de estos eventos. La comunicación de estos riesgos es vital para la implementación y control de drogas potencialmente riesgosas. Pese a esto, la FVG no es tomada habitualmente como un componente del sistema público de salud.

La integración de la FVG a los programas públicos de salud es crucial para garantizar el éxito de estos últimos. Es una herramienta precisa que debe integrar a los mismos, debe facilitar la utilización efectiva de los recursos, así como también evitar potenciales riesgos que puedan poner en peligro la continuidad de las políticas públicas de salud<sup>1</sup>.

La aparición de potenciales eventos deletéreos sobre la salud de los pacientes puede poner en riesgo la credibilidad, adherencia y éxito de los programas de salud. Los rumores y los mitos sobre reacciones adversas en medicamentos pueden rápidamente difundirse e instalarse en la sociedad, haciendo difícil su reversión, si no se posee información clara y fidedigna. Así, la FVG será la encargada de brindar esta información, así como también información relacionada a fallas de tratamiento, falsificaciones de medicamentos, disminución en la efectividad, interacciones entre medicamentos, drogas y alimentos, y la utilización inadecuada de los recursos farmacológicos. La utilización de esta herramienta en programas de salud permitirá entonces generar la evidencia suficiente para inspirar en el público la confianza suficiente para seguir adelante con estos programas.

El paradigma actual relacionado a políticas públicas de salud para países en desarrollo presenta un enorme desafío: enfrentar enfermedades transmisibles con alto impacto en la morbimortalidad, con herramientas de tratamiento muy costosas.

La implementación de programas de salud implica grandes inversiones económicas en las partidas presupuestarias de los países. A los costos directos de los medicamentos, debe sumarse el costo indirecto generado por las reacciones adversas que estos generan. El total de estos costos puede ser lo suficientemente importantes para dificultar el acceso y la continuidad de los programas de salud.

Para contraponer esta situación, poco a poco, la FVG comienza a interactuar con el sistema de salud en diferentes lugares del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>5</sup> se encarga de liderar esta novedosa forma de trabajo para, de esta manera, crear, desarrollar y sustentar subsistemas de farmacovigilancia encargados de monitorear los recursos farmacéuticos utilizados en programas de salud. Algunos ejemplos de esta dinámica de trabajo podemos encontrarlos en los programas de farmacovigilancia relacionada a la utilización de drogas antimaláricas, antituberculostáticos, anti-retrovirales en pacientes viviendo con VIH/SIDA, y también, uno de los más importantes de todos, como es la vigilancia de eventos relacionados a las inmunizaciones (ESAVI)<sup>2,3,4</sup>.

## **Farmacovigilancia y reporte de pacientes**

Otra área, recientemente implementada por OMS, es el registro y notificación de las reacciones adversas por parte de los pacientes que se encuentran bajo algún tipo de terapéutica.

Esta iniciativa en su principio fue cuestionada, pero actualmente es tomada como una herramienta válida para recabar información. Esta nueva estrategia permite disminuir el subregistro de eventos que no son notificados por los profesionales de salud, ya sea por no tener la obligatoriedad de reportar como ocurre en nuestro país o porque es consecuencia de la práctica profesional individual, y muchas veces los profesionales pueden pensar que la notificación de un evento se relaciona con una práctica cuestionable en su criterio médico.

Esta herramienta, sumada a otras, como son los programas de Pacientes Expertos, ampliamente utilizados en diferentes países del mundo, permiten empoderar al paciente en su tratamiento, a partir de brindarle informa-

ción precisa sobre las implicancias y consecuencias de sus enfermedades, así como también en los riesgos de los tratamientos indicados, para así ellos, actuar precozmente ante situaciones de riesgos, consultando e ingresando más rápidamente al sistema de salud y, de esta forma, minimizar costos.

## **Farmacovigilancia y el Programa Nacional de Control de las Hepatitis Virales (PNCHV)**

Durante el año 2015 se fueron aprobando paulatinamente los antivirales de acción directa (AAD) para Hepatitis C (HCV) en la Argentina. El Ministerio de Salud tomó la decisión de adquirir antivirales de acción directa para tratar a los pacientes más críticos, tanto del sector público como privado, cambiando drásticamente la perspectiva y el pronóstico de los pacientes.

Desde el Programa se definieron los criterios de selección de los mencionados pacientes y los mismos fueron consensuados con las sociedades científicas de Argentina (AAEEH, SADI y Fundación Huésped).

Concomitantemente a esta decisión programática, en el mismo período, ANMAT aprobó en simultáneo dos marcas de sofosbuvir, antiviral revolucionario en el tratamiento de esta patología: Sovaldi® de laboratorios Gilead (Estados Unidos) y Probirase® de laboratorios Richmond (Argentina).

Esta cohorte de pacientes se definió como “hiperurgentes”.

Paralelamente a esto y con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Departamento de FVG de ANMAT, en conjunto con el PNCHV, diseñó un sistema de vigilancia para recabar información relacionada a variables epidemiológicas, clínicas, virológicas y de efectos adversos, con el objetivo de evaluar seguridad y eficacia, única en nuestro país y Latinoamérica.

Los criterios definidos por el Programa para seleccionar a estos pacientes fueron: cirrosis hepática o manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (Crioglobulinemia, Porfiria, Liquen grave, Glomerulonefritis, Poliarteritis nodosa y Linfomas asociados a HCV).

Se asignaron 1068 tratamientos, 63% de Probirase□ y 37% de Sovaldi□ y se asignó cada tratamiento de forma aleatoria.

Los efectos adversos se recabaron por medio de los canales habituales de ANMAT, el reporte en la plataforma on-line, específicamente diseñado para este programa y además se implementó, por primera vez, una encuesta diseñada para los pacientes recabando potenciales eventos durante el tratamiento, para evaluar la percepción de los efectos adversos desde la

perspectiva del paciente (este último punto se realizó exclusivamente en la ciudad de Buenos Aires).

Se pudieron relevar resultados de carga viral de fin de tratamiento en 907 pacientes y carga viral luego de 12 semanas de tratamiento en 411 pacientes. En relación de los eventos adversos, se recibieron 245 notificaciones por parte de los profesionales y 528 eventos del formulario de pacientes.

A continuación, compartimos algunos de los resultados de efectividad, que no es el propósito de este capítulo, y el perfil de seguridad notificado.

### ***1. Datos epidemiológicos***

Considerando los 1068 pacientes a los que se entregó tratamiento, el 58,5% tenía cobertura privada de salud (prepagas y obras sociales).

La ciudad de Buenos Aires (CABA) representó el 57% (618 tratamientos) de las solicitudes. Luego siguió la provincia de Santa Fe y en tercer lugar la provincia de Buenos Aires. La edad media de la población fue 54 años, el 63% fueron de sexo masculino. El 21% de los pacientes (n: 235) tenía coinfección con VIH. El 91% eran argentinos.

### ***2. Datos clínicos***

Entre los 1068 pacientes, el 2% presentaba manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (n: 22) y el 98% restante tenía cirrosis hepática.

### ***3. Datos virológicos***

#### ***a. Datos basales***

Sobre los 1068 pacientes a los que se entregó tratamiento, el Programa logró recabar datos de respuesta de fin de tratamiento (RFT) en el 84,9% (n: 907) y datos sobre respuesta viral sostenida (RVS) en el 38,4% (n: 411).

Entre los 1068 pacientes 80% presentaron genotipo 1, 7% genotipo 2, 10% genotipo 3 y 3% genotipo 4. Entre los pacientes con RVS el genotipo predominante fue el 1b (39,9%), luego el 1a (37,9%), genotipo 3 con un 12% y genotipo 2 con 7,8%.

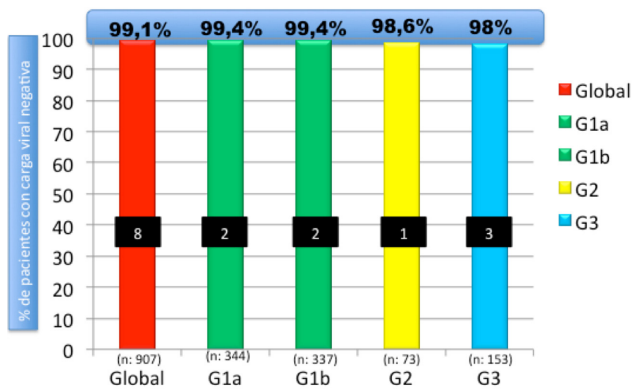
#### ***b. Datos de seguimiento***

La RFT disponible para los 907 pacientes fue de 98,7% para esquemas con sofosbuvir de Richmond y 99,5% para esquemas con sofosbuvir de Gilead/Gador. La distribución de RFT por genotipo se describe en el **Gráfico 1**.

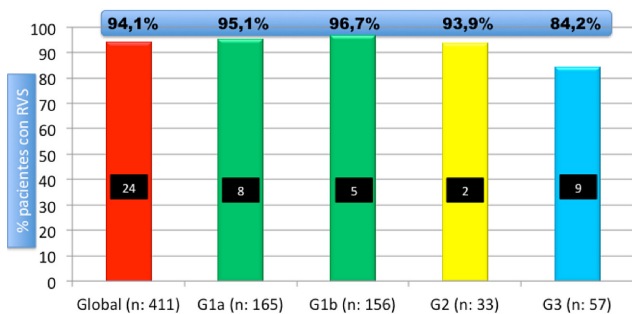
Sobre un total de 411 pacientes se obtuvieron datos de carga viral luego de 12 semanas de finalizado el tratamiento, lo que permitió analizar la tasa de RVS. La distribución de RVS en función del sofosbuvir que contenía el esquema de tratamiento fue 94,4% para sofosbuvir de Richmond y 93,9% para el sofosbuvir de Gilead/Gador.

La RVS global fue 94,1%, lo que representa por genotipo: 95,1% para genotipo 1a; 96,7% para genotipo 1b; 93,9% para genotipo 2, y 84,2% para genotipo 3 (**Gráfico 2**).

**Gráfico 1:** Tasa de RFT según genotipo (n: 907)



**Gráfico 2:** Respuesta viral sostenida según genotipo (n: 411)





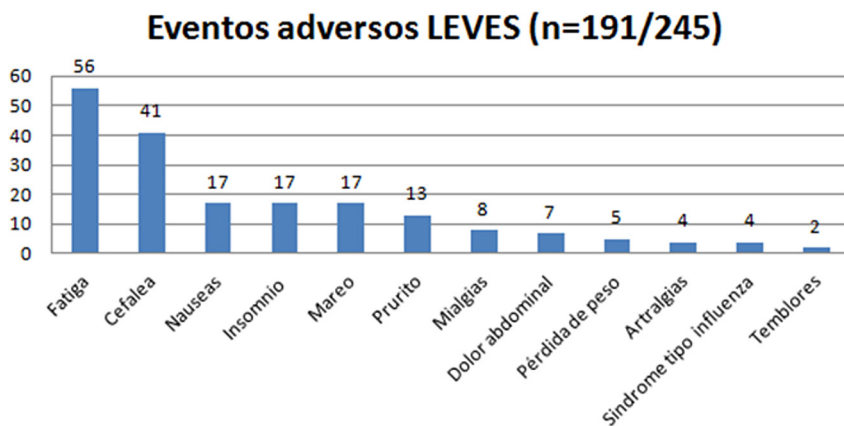
#### 4. Efectos adversos

Por medio de la base on-line y los reportes directos a ANMAT obtuvimos la notificación de 245 eventos adversos. De ellos 191 fueron leves y dentro de estos la fatiga (n: 54), cefalea (n: 41), insomnio (n: 17), náuseas (n: 17) y mareos (n: 17) fueron los más frecuentes (**Gráfico 3**).

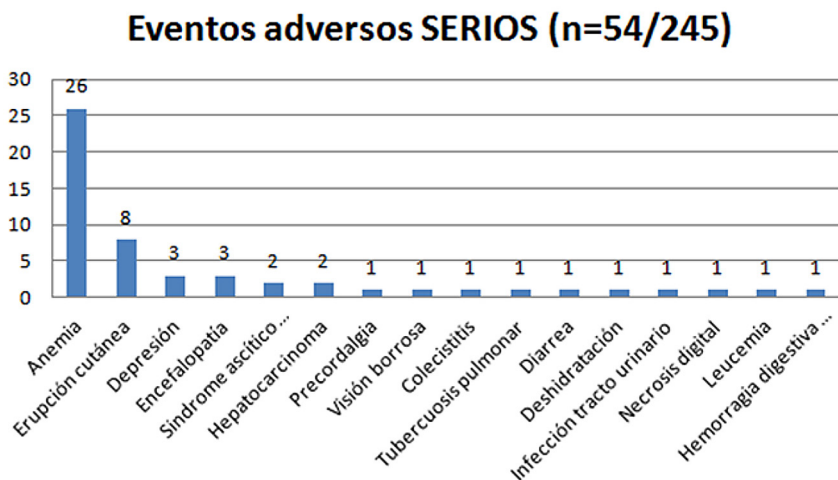
De los efectos adversos serios (n: 54): 26 fueron anemia, 8 erupción cutánea y luego siguieron encefalopatía y síndrome ascítico edematoso (**Gráfico 4**).

Se interpretó la anemia y la erupción como efectos adversos asociados a ribavirina y la encefalopatía, síndrome ascítico edematoso, sangrado digestivo y hepatocarcinoma como secundarios a la enfermedad de base. Cabe destacar que dos pacientes presentaron hepatocarcinoma de novo durante o luego del tratamiento.

**Gráfico 3:** Distribución de eventos adversos leves

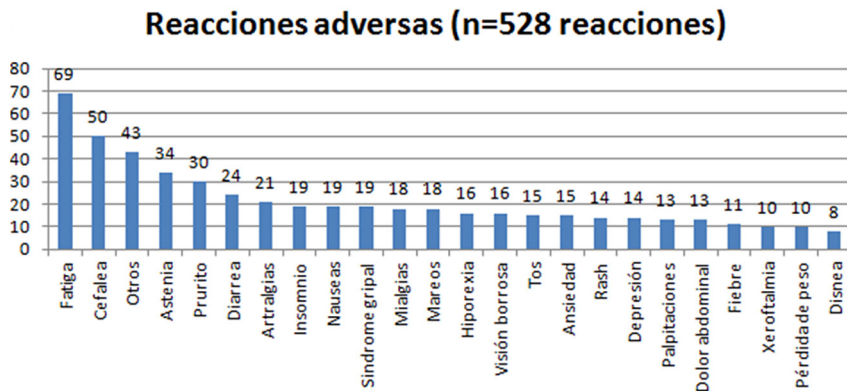


**Gráfico 4:** Distribución de eventos adversos serios



Respecto de la herramienta para pacientes, se recibieron 248 formularios, que reportaron 528 eventos (**Gráfico 5**). De estos, solo 3 fueron clasificados como serios por requerir hospitalización y los 3 fueron no relacionados con la medicación: vómitos y deshidratación, ascitis e infección urinaria con bronquitis.

**Gráfico 5:** Distribución de eventos adversos reportados por pacientes



## **Evaluación de la interacción entre programas**

La cohorte de pacientes evaluados es única en la región por sus características: más de 1000 pacientes en vida real, prácticamente todos los pacientes con cirrosis compensada, pacientes del sector público y privado de la Argentina.

Como fuera mencionado al inicio del trabajo, se dispuso de todas las herramientas posibles para lograr la mayor recolección posible de datos y a pesar de todas estas medidas los datos para analizar respuesta viral sostenida fueron menores a lo estimado.

La tasa de RFT y de RVS son las reportadas en otras series a nivel mundial. Debe tenerse en cuenta que esta es una cohorte de pacientes especialmente graves, por la necesidad de iniciar esta estrategia de tratamiento en pacientes con criterios avanzados de enfermedad, que los hacía potencialmente más susceptibles a la aparición de eventos adversos o situaciones que descompensaran su enfermedad de base.

La intención original de este trabajo no fue evaluar la efectividad de ambas moléculas comercializadas en Argentina de sofosbuvir, pero en un análisis secundario, podemos observar una clara tendencia a la igualdad. Esta similitud se mantiene tanto para la RFT, como para la RVS.

Finalmente, en relación a los efectos adversos reportados, y teniendo en cuenta la importante subnotificación pese a todas las herramientas implementadas, no se detectaron señales o situaciones de seguridad graves, que pudieran afectar o descompensar el estado de salud en estos pacientes con enfermedad avanzada, así como tampoco, complicaciones que incrementarían los gastos en salud por la presentación de eventos raros y peligrosos.

Como conclusión a este trabajo, podemos reforzar la importancia, tanto para la salud pública, como para los pacientes, de la interacción entre diversos componentes del sistema de salud en el cuidado de la población. Existen pocas experiencias en Argentina como esta, en pos de asegurar el máximo beneficio en la utilización de nuevos medicamentos registrados en el país.

Determinar de forma estratégica la implementación de estas drogas a aquellas personas con necesidades más urgentes, y recordar la importancia siempre en la comunicación de los resultados, tanto al sistema de salud, como la sociedad en general, permite fortalecer la confianza y dar continuidad a las políticas en salud pública.

## **Bibliografía**

1. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: Complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf.* 2013;36(2):75–81. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43384>
2. Pharmacovigilance in tuberculosis care Pharmacovigilance for TB is needed now more than ever. 2013. [http://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco\\_TB\\_web\\_v3.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/Pharmaco_TB_web_v3.pdf?ua=1)
3. World Health Organization. Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries. *Med Policy Stand* [Internet]. 2007; Disponible en [http://wwwlive.who.int/entity/medicines/publications/PhV\\_for\\_antiretrovirals.pdf](http://wwwlive.who.int/entity/medicines/publications/PhV_for_antiretrovirals.pdf)
4. WHO. A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. 2007. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria-pharmavigil.pdf?ua=1>
5. WHO. Essential medicines and health products <http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/publications/en/>



## 43 / FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES ÓSEAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

EMILIO J. A. ROLDÁN - CLAUDIA GÓMEZ ACOTTO

### Introducción

Una pregunta inaugural es por qué las enfermedades óseas primarias y secundarias ameritan una situación especial en farmacovigilancia. La cuestión puede responderse desde varias perspectivas. La primera de ellas es que el esqueleto humano, mejor dicho, el sistema de soporte y locomoción es un determinante esencial de la calidad de vida de las personas a lo largo de toda su vida. Las interrelaciones de este sistema con el resto de la economía biológica son múltiples y complejas y prácticamente no existen medicamentos, sin que a determinadas dosis terminen por impactar en la locomoción, y con ello al esqueleto mismo. Entonces en el caso particular de que existan enfermedades esqueléticas subyacentes se sensibiliza la vulnerabilidad a los medicamentos en general.

Las enfermedades primarias del esqueleto óseo como las osteoporosis, la osteítis deformante o Enfermedad de Paget, las displasias óseas, las osteodistrofias, el raquitismo y varias otras condiciones genéticas más o menos definidas, etc. ocasionan deformidades en alguna instancia de su evolución advirtiéndole al prescriptor de medicamentos acerca de un estado de fragilidad en el paciente. Las enfermedades secundarias, en cambio, pasan más inadvertidas durante un tiempo, suelen diagnosticarse tardíamente o complicar a la enfermedad de base. Son estas por inmovilizaciones prolongadas, discapacidad motriz y deficiencias neuromusculares, estados inflamatorios o inmunológicos crónicos, desórdenes hormonales o trastornos genéticos indefinidos.

Otro aspecto es el hecho de que, salvo las denominadas osteoporosis, las demás osteopatías médicas son casi todas condiciones médicas que se encuadran en la denominación de “enfermedades raras”. Es decir, padecimientos de los cuales existe muy poca información, y los profesionales de la salud de atención primaria no son especializados, tienen escasos recursos y tiempos para atenderla adecuadamente.

Además, muchas enfermedades raras son multisistémicas, es decir afectan a varios órganos a la vez y demandan la atención simultánea de varios espe-

cialistas no siempre disponibles en cercanías y a tiempo. También evolucionan hacia formas severas, incapacitantes y complicaciones. La mayoría no tiene tratamientos específicos y eso obliga a improvisar terapias bajo el mejor arte médico que sea posible, al tiempo que ocurren interacciones y eventos poco descritos. Esto implica también que por un lado se confunda eventos adversos de medicamentos con eventos propios de la evolución de una dolencia que no ha sido completamente estudiada. También sucede en la práctica que en pacientes con estas enfermedades se prescriben medicamentos que usualmente no se administran en conjunto. Entonces las interacciones son poco conocidas.

Un tercer aspecto, podemos llamarlo filogénico, es el hecho de que la especie humana tiene muy poca experiencia biológica en la sobrevivida más allá de los 40 años. Solo en los últimos 200 años se da la posibilidad de que exista una masa considerable de adultos mayores a esa edad y el esqueleto es un órgano naturalmente impactado por esta condición. Significa que la adaptación a la sobrevivida prolongada es precaria en la especie, y también lo es la forma en la que conocemos e interpretamos el estado de salud en los adultos muy mayores. Se entiende entonces que considerar la seguridad de un medicamento que impacta en un sistema donde las definiciones médicas están en construcción es también una situación especial. Luego, por la diversidad de expresiones médicas, la rareza de muchas condiciones patológicas y la situación evolutiva del esqueleto “normal” es que existe una situación específica a tener en cuenta para el desarrollo de la farmacovigilancia en este campo de la salud.

Sin la pretensión de contener toda la temática, en este capítulo resumiremos algunas características de las principales enfermedades óseas, las particularidades de seguridad de los fármacos específicos y algunos otros grupos de medicamentos que impactan en el esqueleto humano. Principalmente interesa conocer el mecanismo de acción de cada uno a efectos de vincular la interacción probable con los mecanismos patogénicos. Finalmente describiremos algunas guías para el monitoreo de seguridad de estos medicamentos en la práctica clínica. De este modo concentramos en un solo capítulo la información de base necesaria para la actividad de farmacovigilancia en pacientes con enfermedades óseas.

## **Principales mecanismos patogénicos de las enfermedades metabólicas del esqueleto humano**

Las enfermedades metabólicas del esqueleto humano son varias, diversas y complejas, aunque a veces la manifestación clínica suele ser común a varias

de ellas, por ejemplo, la aparición de dolor óseo o la producción de una fractura con traumatismo leve<sup>1</sup>. A su vez, esa misma manifestación puede ser consecuencia de un efecto no deseado de un medicamento. Resulta problemático para quien se ocupa de la farmacovigilancia o de los aspectos toxicológicos de un preparado, dilucidar una relación causal, si no se lo hace con conocimiento de los procesos mórbidos y los mecanismos de las drogas. Entonces, referiremos los grupos de enfermedades óseas con esa intención<sup>2,3</sup>.

Las osteoporosis son un conjunto de expresiones clínicas, de alta prevalencia, que tienen en común un estado de fragilidad esquelética provocado por la pérdida de material óseo (osteopenia) y daños en su microarquitectura. Las formas clínicas más comunes son la posmenopáusica y esencial, la secundaria a inmovilizaciones prolongadas o la derivada del consumo de ciertos medicamentos, típicamente los corticoides (ver punto 4 de este capítulo). Los tratamientos específicos de las osteoporosis consisten en moduladores del metabolismo óseo con efectos anti-catabólicos, anabólicos o ambos. La intención es modificar el metabolismo óseo hacia un estado que permita adaptar el esqueleto a las cargas mecánicas que está siendo expuesto. Con eso se procura minimizar las deformaciones y eludir las fracturas patológicas<sup>4</sup>.

Los resultados son muy variables, dependiendo de cómo interaccionan esos medicamentos con los mecanismos y determinantes naturales de la calidad mecánica ósea, que a su vez puede ser estimada en la clínica por variables indirectas.

El diagnóstico actual se orienta por el resultado de las densitometrías mineral ósea (DMO) de algunos sitios referentes del esqueleto (columna lumbar y cadera), con sistemas muy precisos para cuantificar los aspectos materiales, aunque informan resultados extrapolados por variables estadísticas (t-score o z-score). Significa que posicionan al valor del contenido mineral densitométrico del sitio esquelético estudiado en cada paciente dentro de un rango de valores de personas consideradas sanas. Los daños en la arquitectura ósea que definen a la condición, sin embargo, requieren de otros sistemas sofisticados para detectarlos y cuantificarlos, y estos equipos no siempre están disponibles en la práctica. Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son utilizados en la práctica como guías del efecto de las diferentes drogas sobre la resorción y/o formación ósea.

Las nuevas propuestas taxonómicas para las restantes enfermedades óseas primarias se basan en los procesos fisiopatológicos que las provocan y entonces resultan más prácticas para asociarlas a eventos atribuibles a medicamentos<sup>5</sup>. De este modo se distinguen grupos de enfermedades óseas consecuentes a:



- 1.** Una alteración en la actividad del osteoclasto, el osteoblasto o del osteocito con baja resorción ósea (ej. osteopetrosis, displasia ectodérmica).
- 2.** Una alteración en la actividad del osteoclasto, el osteoblasto o del osteocito con alta resorción ósea (ej. la angiomasia quística, la hiperfosfatasa familiar idiopática).
- 3.** Una alteración en la actividad del osteoclasto, el osteoblasto o del osteocito con alta formación ósea (ej. esclerostosis, enfermedad de Camurati-Engelmann).
- 4.** Una alteración en la actividad del osteoclasto, el osteoblasto o del osteocito con baja formación ósea (ej. osteogénesis imperfecta tipo IV y V, displasia cleido-craneal).
- 5.** Una alteración en la proteína de la matriz ósea por trastornos del colágeno (ej. osteogénesis imperfecta Tipo I a III, síndrome osteoporosis pseudo-glioma).
- 6.** Una alteración en las proteínas de la matriz ósea por trastornos de la fosfatasa alcalina (ej. hipofosfatasa, hiperfosfatasa).
- 7.** Mutaciones en los reguladores microambientales del hueso (citoquinas, factores de crecimiento), trastornos del sistema RANK/RANKL/OPG (ej. enfermedad de Paget juvenil, osteopetrosis severa).
- 8.** Mutaciones en los reguladores microambientales del hueso, trastornos de la vía de biosíntesis de glicocil-fosfatidil-inositol (ej. síndromes de hiperfosfatasa con retardo mental).
- 9.** Mutaciones en los reguladores microambientales del hueso, trastornos del LRP5 (ej. enfermedad de van Buchem, osteogénesis imperfecta tipo III).
- 10.** Mutaciones en los reguladores microambientales del hueso, trastornos del receptor de la proteína morfogénica (BMPPR) (ej. fibrodisplasia osificante progresiva).
- 11.** Actividad anormal por exceso o déficit de las hormonas calciotrópicas (ej. hiperparatiroidismo primario, síndrome del tumor maxilar).
- 12.** Actividad anormal por alteraciones en los receptores de las hormonas calciotrópicas (ej. pseudohipoparatiroidismo, síndrome de McCune-Albright).
- 13.** Actividad anormal de las hormonas calcio-trópicas por alteraciones en el metabolismo o la activación de la vitamina D (ej. raquitismo).
- 14.** Actividad anormal de las hormonas calcio-trópicas por alteraciones en la homeostasis del fosfato (ej. el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, la calcinosis tumoral).

A su vez, las enfermedades secundarias del metabolismo de esqueleto provienen de efectos indeseables sobre algunos de estos 14 sistemas intrínsecos del metabolismo óseo (ej. la apoptosis de los osteocitos por el exceso de corticoides o por la deficiencia de estrógenos), o de sistemas muy interrelacionados con la modulación mecánica del hueso (ej. la apoptosis de motoneuronas, el desuso prolongado del sistema locomotor por sedentarismo o vuelos espaciales, traumatismos neurológicos, etc.).

Debe tenerse en cuenta que muchas veces coexisten en una misma persona causas primarias y secundarias de alteraciones óseas y que dificultan la interpretación de un mecanismo de interacción con los medicamentos que se consumen. Principalmente las comorbilidades en pacientes con enfermedades raras del esqueleto deben siempre tenerse en cuenta, porque sus consecuencias clínicas están aún muy poco descriptas para la mayoría de las condiciones.

### **Cómo actúan y producen riesgos los medicamentos específicos de las enfermedades óseas**

Existen varios tipos de fármacos con indicaciones en enfermedades de los huesos por lo que es necesario agruparlos para su estudio. Los medicamentos activos sobre el metabolismo óseo pueden clasificarse por diferentes criterios, ya sean estos químico-farmacéuticos, de mecanismo de acción o terapéuticos. Independientemente de todos ellos aquí mencionaremos a los productos según su uso frecuente en la práctica siendo productos de síntesis, hormonales/enzimáticos, anticuerpos y vitaminas y minerales.

#### ***Productos de síntesis, bisfosfonatos:***

Constituyen un grupo de drogas sintéticas, de baja masa, generalmente usadas para inhibir la resorción ósea, aunque también se busca con ellas un efecto anabólico mejorando la calidad estructural del esqueleto en dosis moderadamente supresoras<sup>6</sup>. Ejemplos en comercialización desde los años 70 son etidronato, pamidronato, luego alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato. Todos salvo el último se administran por vía oral, aunque su biodisponibilidad sea muy baja, del 1 al 3%. Al inhibir la resorción ósea, desaceleran el proceso de formación también, por lo que dosis prolongadas o relativamente elevadas pueden producir un “congelamiento” del metabolismo óseo, perturbando el proceso de renovación, el de reparación ósea o el de re-tunelización de matrices óseas<sup>7-11</sup>. O sea que con el hueso envejecido,

no renovado, se acumulan microcracks (fractura por fatiga de material), con el no reparado aparecen fracturas iatrogénicas<sup>12</sup> y necrosis óseas con la tunelización insuficiente. El reservorio óseo del calcio en su homeostasis puede también estar afectado, produciéndose hipocalcemias transitorias no detectables y en consecuencia hiperparatiroidismo<sup>13</sup>. Aparte de este mecanismo, los bisfosfonatos tienen propiedades detergentes provocando la lisis de estructuras celulares, expresada como irritación de la mucosa gastrointestinal, de las paredes vasculares o tejidos en sitios de inyección<sup>14</sup>, de la retina<sup>15</sup>, de las encías (se eliminan por saliva) o de los túbulos renales<sup>16</sup>. Pueden quelar con minerales y proteínas, desnaturalizar proteínas (¿inhibiciones enzimáticas?), son muy poco solubles en general (a excepción del olpadronato<sup>17-19</sup>) y entonces pueden precipitar en cualquier medio que saturen (jugos intestinales, humor acuoso, túbulos renales, saliva y mucosas de la cavidad oral<sup>20,21</sup>, etc.), afectar el crecimiento de cristales mineralizados<sup>22,23</sup>, incluso de la propia matriz del hueso (osteomalacia). Se ligan a estructuras subcelulares activando moléculas proapoptóticas o antiapoptóticas. Muchas de estas acciones coexisten con las dosis terapéuticas y otras se dan en sitios en los que el compuesto puede circunstancialmente acumularse, por lo que las variantes son entre personas e intrapersonas<sup>24</sup>. Tienen efectos germicidas sobre bacterias y parásitos y presentan otros mecanismos de acciones aun no bien descritos que pueden participar tanto de acciones terapéuticas como adversas. Por ejemplo, el efecto sobre el anclaje óseo de las células tumorales que ha sido sugerido por varios investigadores. Dentro de las opciones osteológicas pueden considerarse de amplio rango de seguridad al tener una farmacocinética sencilla, no afectar órganos importantes existiendo ya una gran cantidad de pacientes expuestos, aun por tiempos prolongados.

### ***Hormonales/enzimáticos con efectos en el metabolismo fosfo-cálcico:***

Los estrógenos inhiben las citoquinas que reclutan a los osteoclastos y disminuyen la acción de resorción ósea por la PTH. Los estrógenos inhiben la resorción ósea aparentemente con mayor preferencia en los sitios biomecánicos menos estimulados. Tiene muy pocos efectos indeseados esqueléticos y como es conocido los riesgos se centran en el sistema cardiovascular, de coagulación y tejidos sensibles al estímulo estrogénicos, como mamas, útero. El raloxifeno y el bazedoxifeno son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, disminuyen el efecto de los osteoclastos y aumentan

el de los osteoblastos. Tienen pocos efectos colaterales, principalmente los relacionados con tromboflebitis o embolismo venoso y calambres en las piernas, en una incidencia mayor al placebo<sup>25</sup>. Por su parte la tibolona es un compuesto sintético que tiene efectos tipo estrogénicos y androgénicos predominantemente en los huesos. Asimismo, puede aumentar la proporción de tejido magros a expensas de los grasos en la composición corporal.

La dihidro-epi-androsterona y la nandrolona son esteroides anabólicos utilizados para revertir la osteopenia de pacientes postmenopáusicas, o la osteopenia inducida por corticoides. Son efectivas aun en dosis bajas y con pocos efectos colaterales. Se ligan a los receptores androgénicos en el hueso e inhiben la resorción ósea. Actualmente se encuentran casi en desuso.

La paratohormona (PTH, 84 aminoácidos) aumenta el reclutamiento de los osteoclastos, pero la administración exógena de bajas dosis estimula a los osteoblastos, y la teriparatida (la fracción 1,34 de PTH) tiene efecto anabólico sobre el hueso y es bien tolerada puede producir dolor en las articulaciones o hipercalcemia moderada. Se administra por vía subcutánea en dosis diaria de 20 ug. Está indicada para mujeres y varones con alto riesgo de fracturas<sup>26</sup>.

La alfa asfotasa se utiliza en el tratamiento de reemplazo enzimático en la hipofosfatasa congénita derivada del déficit de la fosfatasa alcalina sin especificidad tisular. Es una droga huérfana para una condición ultra rara y consecuentemente sus efectos adversos no son completamente conocidos. Los hasta ahora conocidos se limitan a reacciones de hipersensibilidad<sup>27</sup>.

### ***Anticuerpos moduladores del metabolismo óseo:***

Denosumab es un inhibidor de la activación de los osteoclastos (anticuerpo al receptor RANKL, inactivando así al factor nuclear kappa- $\beta$  diferenciador de los precursores osteoclastos), es también primariamente un inhibidor de la resorción ósea. Varios de los efectos indeseados son relacionados con este mecanismo como la osteonecrosis de los maxilares y las fracturas patológicas de huesos largos que se ha descrito en una proporción pequeña de casos, 721 necrosis en una serie de 26.216 casos, por lo que su rango riesgo/beneficio es amplio<sup>28</sup>. Comúnmente produce dolor en espaldas y músculos de brazos y piernas. Con menos frecuencia produce dolor en mandíbulas o articulaciones, calambres y rigidez en músculos. Rara vez se observa pérdida de dientes y sensaciones de pesadez o entumecimiento en mandíbulas o la boca. El romosozumab es también un anticuerpo, antiesclerostina. Esta es

una proteína codificada por el gen SOST capaz de inhibir la osteoblastogénesis<sup>29</sup>. De modo que aumentan la masa ósea al estimular la vía de señalización Wnt  $\beta$ -catenina, en pacientes con osteoporosis. Como toda medicación nueva los riesgos son menos conocidos. La esclerostina es una proteína presente en varias células y otros mecanismos de interacción no pueden descartarse. Actualmente los efectos indeseados cardíacos parecen limitar el uso del compuesto.

### ***Vitaminas y minerales relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico:***

Vitaminas: las vitaminas D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalfiferol), calcitriol es la forma activa (1,25 HO vitamina D), y alfacalcidol la forma parcialmente activa. Intervienen en el metabolismo del calcio y la estimulación de osteoblastos. La forma activa se asocia a hipercalcemia ya que carece de la retroregulación metabólica que naturalmente tienen las otras<sup>30</sup>.

Sales de calcio: el cuerpo humano contiene entre 1 y 2 kilos de calcio, el 98% en el esqueleto. Como suplemento se administran sales de carbonato, citrato, lactato y gluconato. Las sales tienen diferente grado de solubilidad e incluso existen importantes variaciones relacionadas con el fabricante<sup>31</sup>. Una de las formas más aceptables es el citrato. Los compuestos en forma de caramelo mejoran la tolerancia digestiva.

El estroncio como ranelato inhibe la resorción ósea y estimula la formación. Se utilizó para osteoporosis mejorando la densidad mineral ósea de los pacientes, pero fue retirado del mercado por su fabricante visto las alertas de seguridad (alergias, tromboembolismo y problemas cardíacos)<sup>32</sup>.

El cinacalcet es un compuesto calcimimético que estimula la sensibilidad de los receptores sensores de calcio. Mejora los niveles de PTH en el hiperparatiroidismo secundario en la osteodistrofia renal y se usa en el hiperparatiroidismo primario no operable<sup>33</sup>.

Las sales de flúor se incorporan al cristal de hidroxiapatita, inhiben a los osteoclastos y aumentan la mitosis de los osteoblastos. Se utilizó para la osteoporosis mejorando los niveles de la densidad mineral ósea, pero no mejoraba el riesgo antifracturario<sup>34</sup>.

### ***Otros productos***

La calcitonina, proveniente de los folículos tiroideos, la forma sintética del salmón, la salcatonina y la recombinante humana son opciones para el tra-

tamiento de condiciones esqueléticas, principalmente de las osteoporosis<sup>35</sup>. Rápidamente puede desarrollar taquiflaxia a las 48 horas y los estudios clínicos no han demostrado fehacientemente que disminuye el riesgo fracturario.

Los diuréticos tiazídicos que disminuyen la excreción de calcio y oxalatos.

### **Medicamentos con efectos secundarios en el esqueleto humano**

Muchas otras drogas tienen mecanismos de acción pasibles de afectar el metabolismo óseo. Como ejemplos los corticoides, la heparina y los anticoagulantes orales, las hormonas tiroideas, el acetato de medroxi-progesterona, varios inmunosupresores y agentes oncológicos<sup>35</sup>.

Los corticosteroides son conocidos factores de riesgo para el metabolismo óseo, en especial cuando la duración de consumo supera los 3 meses o la dosis supera los 7,5 mg. Estos medicamentos aceleran la apoptosis de los osteocitos, disminuyendo progresivamente su densidad en la matriz ósea. Estas redes de osteocitos censan el uso mecánico de los huesos y modulan el metabolismo en favor de los gradientes de utilización mecánica. Se comprende entonces que una red osteocitaria disminuida afecta la calidad de la remodelación mecánica-inducida fragilizando las estructuras esqueléticas<sup>36,37</sup>.

También se reconoce como “osteofragilizantes” a los inhibidores de la bomba de protones y a los inhibidores de la recaptación serotoninérgica<sup>38-40</sup>. Las células óseas contienen transportadores y receptores de 5-HT y su inhibición afecta la formación y actividad de osteoblastos y osteoclastos<sup>40,41</sup>. Así quienes usan antidepresivos en forma prolongada se encuentran en riesgo de tener un mecanismo modulador perturbado. De hecho, los consumidores de antidepresivos tricíclicos tienen mayor pérdida mineral anual que los controles y mayor riesgo de fractura<sup>42-44</sup>.

La heparina causa pérdida de hueso (de material óseo no solo de DMO) al disminuir los procesos de formación y/o aumentar los de resorción. El riesgo es más evidente en las mujeres embarazadas que consumen heparina en forma prolongada, reportándose fracturas de tipo osteoporótico (de baja energía o atraumáticas). También hay reportes de estos eventos adversos con usuarios de warfarina o acenocumarol<sup>45,46</sup>.

Las hormonas tiroideas en exceso aumentan el remodelamiento óseo con predominio de aumento de la resorción y decrecen la formación de osteoide y la actividad de los osteoblastos. De ese modo producen desmineralización y aumento de riesgo de fractura. Las vitaminas K son necesarias para la

gama-carboxilación de la osteocalcina<sup>47,48</sup>. La vitamina A en exceso *erosiona* el cartílago sin aumento de las células en la zona de proliferación<sup>49</sup>. Su deficiencia afecta la formación ósea. La ciclosporina, la rapamicina y el tacrolimus tiene efectos negativos sobre el remodelado óseo y las propiedades biomecánicas del hueso cortical principalmente<sup>50</sup>. Los diuréticos tiazídicos minimizan la pérdida de calcio urinario, pero los del asa como la furosemida y la bumetanida son calciúricos<sup>51,52</sup>. Agentes hipolipemiantes<sup>53,54</sup>, nitratos<sup>55,56</sup> y beta-bloqueantes también han sido asociados con eventos óseos<sup>57</sup>. La fenitoína, los barbitúricos, la goserelina, la leuprolida y otros agonistas de la GnRH y los inhibidores de la aromataasa como el anastrozol, las tiazolidindinoas como la pioglitazona y la rosiglitazona se relacionan con deterioros del material óseo y aumento de la porosidad. Los antirretrovirales como el tenofovir y los inhibidores de las proteasas producen pérdida de la densidad mineral ósea con aumento de riesgo de fracturas, es un factor de osteoporosis secundaria en pacientes muy jóvenes<sup>58</sup>.

### **Monitoreo poscomercialización de medicamentos en las enfermedades óseas**

Ante una situación conocida de riesgo ya sea dada por la condición esquelética conocida, el tratamiento o ambos el monitoreo anual de la densidad mineral por densitometría permite objetivar pérdidas de masa ósea en los sitios esqueléticos accesibles. En pacientes con enfermedades óseas primarias o secundarias tratados con bisfosfonatos o denosumab, que reciben medicaciones concomitantes por otras razones, el monitoreo es siempre aconsejable hasta descartar un impacto óseo eventual<sup>6</sup>.

Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea, Cross-laps, D-pyr y de formación fosfatasa alcalina ósea específica cuantifican efectos indeseables de los medicamentos tales como aceleración o inhibición del recambio óseo<sup>6</sup>.

Para todas las medicaciones, el laboratorio completo del metabolismo óseo que incluye el monitoreo del calcio, fosfato, 25HO-vitamina D, PTH, T3 y T4 detecta la influencia de factores asociados.

El interrogatorio al paciente es esencial para detectar las enfermedades concomitantes, el consumo integral de medicamentos, la dieta y hábitos locomotores (sedentarismo/ejercicios), antecedentes con relevancia genética.

En pacientes que reciben medicación osteotrópica, eventos tales como fracturas no traumáticas, osteonecrosis, dolor óseo, dolor en extremidades o maxilares, detección de hipo o hipercalcemia, síndromes de reacción in-

munológica (fiebre, inversión de la fórmula de células blancas, elevación de citoquinas), anemia, trastornos visuales, disfunción renal, son de reporte a los centros de farmacovigilancia institucionales o de la autoridad regulatoria del país. También los dolores gastrointestinales, esofagitis, ulceraciones u otro trastorno por irritación digestiva. Nótese que la mayoría de estos eventos adversos han sido relacionados con medicamentos osteotrópicos por sistemas de farmacovigilancia, en virtud de las limitaciones de los estudios preclínicos. En efecto, los estudios de toxicidad experimental se han realizado mayormente con administraciones de drogas solubilizadas, por lo que los inconvenientes de las formas sólidas no se previeron. Otras reacciones corresponden a sensibilidad de especie, concomitancia con otras enfermedades o condiciones predisponentes, envejecimiento, sobredosis relativas, etc. y que permiten destacar muy bien el valor de la farmacovigilancia en la evaluación de la seguridad de estos medicamentos.

Para los pacientes que no reciben medicación osteotrópica pero que tienen afecciones esqueléticas secundarias, cambios no esperables en las cifras de densitometrías o de marcadores bioquímicos del metabolismo óseo deben ser reportados. Así como casos de deformaciones importantes del esqueleto, dolor óseo, fracturas o trastornos del metabolismo fosfo-cálcico en general.

### **Precauciones especiales para la farmacovigilancia de drogas osteotrópicas huérfanas**

Las drogas huérfanas son aquellas desarrolladas con limitaciones en las fases de investigación clínica principalmente por los problemas propios de una condición que puede presentar dificultades para definir “end-points” (puntos de definición) clínicos significativos, por lo que puede estar aprobada por ser efectiva para objetivos subrogados solamente. Los estudios clínicos son discretos, ajustados a la prevalencia de la enfermedad, por lo que la descripción de eventos adversos aparece generalmente descrita sobre una muestra minoritaria. Muchas de las enfermedades raras tienen causa genética y/o epigenéticas importante y factores de polimorfismo genético o aspectos regionales pueden ser importantes para definir la seguridad de un tratamiento farmacológico. De este modo que la compilación de datos locales/regionales en la fase IV de investigación es un elemento esencial para estas drogas. Así, la farmacovigilancia, los planes de gestión de riesgo (PGR o RMP en inglés) o los estudios de seguridad de pos-comercialización



(PASS en inglés) son recursos importantes para monitorear la seguridad de toda condición cuya aprobación ha sido mediante procedimientos de droga huérfana, aprobadas luego de fase II por razones humanitarias (condiciones severas), o mediante estudios de fase II cuyos objetivos son subrogados<sup>59</sup>.

La interacción con las organizaciones de pacientes con actividad en la región, GEISER (Latinoamérica), ICORD (Internacional), Genetic Alliance (EE.UU. y Latinoamérica), entre otras, es importante para generar redes de información y compilación de datos. Así también la interacción con las redes internacionales de farmacovigilancia y agentes de colaboración como la OMS, Colaboración de OMS centro de Uppsala, CIOMS, etc. y bases de datos internacionales como Orphanet y la oficina de investigación de enfermedades raras del Instituto Nacional de Salud (NIH, EE.UU.)<sup>59</sup>.

No debe confundirse la clasificación de droga huérfana con la designación de droga huérfana. Mientras que la primera es un hecho médico social (medicamento con limitaciones de desarrollo, generalmente por la discreción de las muestras disponibles) y al que puede incluirse la nominación de droga ultrahuérfana a condiciones de muy baja prevalencia. La designación de droga huérfana es un acto regulatorio por el cual un fabricante solicita condiciones especiales y facilidades para registrar un producto. Este es un acto volitivo del desarrollista que puede ser solicitado y revocado en cualquier momento, afectando el trato regulatorio del producto que se intenta registrar. Pueden existir entonces medicamentos que no se han registrado como huérfanos, aunque se aplican a una enfermedad que es rara, poco conocida y entonces corresponde las mismas precauciones de farmacovigilancia que otro producto aprobado bajo esa designación.

También puede suceder que condiciones raras en un país no lo sean en otro, comúnmente sucede con las endemias regionales que, por cuestiones de las grandes corrientes migratorias de estos tiempos, aparezcan en sitios no bien preparados para su diagnóstico o tratamiento.

Drogas huérfanas específicas son la afostasa, los bisfosfonatos orales en dosis altas para el tratamiento de la osteítis deformante o Enfermedad de Paget.

Otras medicaciones se usan “off-label” (fuera de prospecto de envase) para las enfermedades raras (usos huérfanos de medicamentos comunes). El hecho no es infrecuente visto que la mayoría de estas enfermedades carecen de tratamientos específicos por razones comerciales. Como ejemplos, el pamidronato para la osteogénesis imperfecta, las sales de fosfato (enemas) para

el tratamiento de la hiperpotasemia, el etidronato para el tratamiento de las calcificaciones ectópicas. La tendencia a explorar segundas indicaciones de drogas conocidas para las enfermedades raras podría implicar que un producto con varios años en el mercado entre en un programa específico para farmacovigilancia en pacientes con indicaciones nuevas.

## Bibliografía

1. Mundy GR, Martin J. *Physiology and pathology of bone*. Springer Verlag, Berlin, 1993.
2. Davidge Pitts CJ, Kerans AE. *Update on medications with adverse skeletal effects*. Mayo Clin Proc 2011, 86: 338.
3. Watts NB. *Adverse bone effects of medications used to treat non-skeletal disorders*. Osteoporosis Int 2017, 28: 2741.
4. Appelman-Dijkstra N, Papapoulos SE. *Modulating Bone Resorption and Bone Formation in Opposite Directions in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis*. Drugs 2015, 75: 1049-1058.
5. Masi L, Agnusdei D, Bilezikian D, Chappard D, Chappurlat R, Cianferotti L, Devogelaer J-P, El Maghraoui A, Ferrari S, Jakob F, Javaid K, Kaufman J-M, Liberman U, Miller P, Napoli N, Roldán EJA, Papapoulos S, Watts N, Brandi ML. *Taxonomy of Rare Congenital Metabolic Bone Disorders*. Osteoporosis Int 2015. Doi:10.1007/s00198-015-3188-9.
6. Fleisch HA, Morales-Piga A, Roldán EJA. *Bisfosfonatos*. Capítulo 12.10; en Zanchetta JR, Talbot JR (eds.). *Osteoporosis, Fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento*. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 2001.
7. Roldán EJA, Los bisfosfonatos. *Estructura química, farmacología y toxicología de los bisfosfonatos de 1ra, 2da y 3ra generación*. Rev Arg Endocrinol Metab 1987, 24:2 8.
8. Ferretti JL, Cointy G, Capozza R, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A. *Biomechanical effects of the full range of useful doses of (3-amino-1-hydroxy-propylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) on femur diaphysis and cortical bone tissue in rats*. Bone and Mineral 1990, 11:111-122.
9. Zanchetta JR, Plotkin H, Roldán EJA. *Mineral density gain in vertebrae of osteoporotic women on oral pamidronate reverts a year after treatment discontinuance*. Calcif Tissue Intm 1996, 59: 70-72.
10. Zanchetta JR, Spivacow RF, Bogado C, Sarli M, Plotkin H, Roldan EJA. *Uso prolongado, hasta 6 años, de un amino-bisfosfonato oral en pacientes con osteoporosis establecida*. Medicina (Buenos Aires) 1997, 57 (supl 1): 37-44.
11. Spivacow R, Roldán EJA, Zanetti D, Piccinni E, Zanchetta JR. *Tolerabilidad de los bisfosfonatos orales en pacientes con osteoporosis y otras osteopatías médicas*. Medicina (Buenos Aires) 1997, 57 (supl 1): 114-118.

12. Roldán EJA, Pasqualini T, Plantalech L. *Bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta may improve bone mineralization but not bone strength. Report of two cases.* J Pediatr Endocrinol Metab 1999, 12: 555-559.
13. Roldán EJA, Kerzberg EM, Castelli A, Pérez Lloret A. *Efecto de bajas dosis de pamidronato (APD) oral sobre la calcemia de pacientes osteopénicas u osteoporóticas.* Medicina (Buenos Aires) 1996, 56: 133-137.
14. Sarli M, Spivacow R, Pedroarias V, Roldán EJA, Zanchetta JR. *Tolerability of intravenous pamidronate for the treatment of osteoporosis and other metabolic osteopathies. A retrospective analysis.* Curr Ther Res 2007, 68: 1-22.
15. Larroude MS, Roldán E, Zimmermann M, Moggia MS, Moggia F, Man Z. *Bisfosfonatos: efectos adversos oculares.* Rev Arg Osteoporosis 2006, 5: 12-16.
16. Spivacow FR, Zanchetta JR, Kerzberg EM, Frigeri A, Fiasché R, Roldán EJA. *Tolerability of oral pamidronate in elderly patients with osteoporosis and other bone diseases.* Curr Ther Res 1996, 57: 123-130.
17. García-Darderes G, Gómez-Acotto C, D'Alessio L, Roldán EJA. *Olpadronate retrospective compilation of adverse events: Determination of dose exposition (DOE) until the first adverse event occurrence.* Drug Safety, 2017, 40: 942.
18. Vega E, Mautalen C, Roldán EJA, Pérez Lloret A. *Preliminary study of increasing oral doses of Dimethyl APD on bone metabolism dynamics and safety profile.* Drugs Exptl Clin Res 1994, 20: 103-108.
19. Roldán EJA, Pérez Lloret A, Ferretti JL. *Olpadronate: a new amino-bisphosphonate for the treatment of medical osteopathies.* Exp Opin Invest Drugs 1998, 7: 1521-1538.
20. Kharazmi M, Persson U, Warfyng G. *Pharmacovigilance of oral bisphosphonates: adverse effects manifesting in the soft tissue of the oral cavity.* J Oral Maxillofac. Surg 2012, 70: 2793-2797.
21. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West D, Mehta J, Bennett CL. *Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.* Lancet Oncol 2008 9:1166-1172. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70305-X.
22. Roldán EJA, Araujo G, Quattrocchi O, Zanetti D, Piccinni E, Pérez Lloret A. *Influence of the particle size of oral pamidronate (APD) on digestive tolerability.* Acta Physiol Pharmacol et Therap Latino Am 1996, 46: 274, 1996.
23. Hein LE, Grassi RL, Roldán EJA, Gregori D, Varela ME, Piccinni E. *Efectos de diferentes dosis del pamidronato disódico sobre los cristales de hidroxapatita.* Medicina (Buenos Aires) 1997, 57(supl 1): 10-16.

24. Barreira JC, Messina OD, Maldonado Cocco JA, Roldán EJA. *Site-dependent bone mineral density response to oral pamidronate and calcium in postmenopausal osteoporosis: A preliminary report.* Clin Rheumatol 1997, 16: 346-352.
25. Caeiro Rey JR, Vaquero Cerviño E, Rentero ML, Crespo EC, Oteo Alvaro A, Casillas M. *Raloxifene: mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice.* Open Orthop J 2009, 3: 14-21.
26. Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. *La hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis.* An Med Interna (Madrid) 2007, 24: 87-97.
27. Millán JL, Whyte MP. *Alkaline phosphatase and hypophosphatasia.* Calcif Tissue Int 2016; 98: 398–416.
28. Ali AK, Bone Safety Profile of Denosumab Therapy: *A Pharmacovigilance Characterization Analysis.* Value in Health, 2015, 18: A190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1098>.
29. Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, Li Z, Wu J. *Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Climacteric 2018, 21:189-195.
30. Lips P, van Schoor NM. *The effect of vitamin D on bone and osteoporosis.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011, 25:585-91. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002.
31. Quesada Gómez JM, Blanch Rubió J, Díaz Curiel M, Díez Pérez A. *Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis.* Clin Drug Investig 2011, 31:285-98. doi: 10.2165/11584940-000000000-00000.
32. Reginster Y. *Strontium ranelate in osteoporosis.* Curr Pharm Des 2002, 8:1907-1916.
33. Dillon ML, Frazee LA. *Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism.* Am J Ther 2011, 18: 313-322.
34. Meunier PJ, Boivin G. *Fluoride salts for vertebral osteoporosis: the bene-to-risk ratio depends on the cumulative dose reaching bone.* Osteoporosis Int 1993, 3: 211-214.
35. Bangham DR, Zanelli JM. *“Side-effects of calcitonin’s.”* Lancet 1983, 1: 926-927.
36. Mitra R. *Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review.* Pub Med 2011, 3: 466-471.
37. Mushtaq T, Ahmed SF. *The impact of corticosteroids on growth and bone health.* <http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.2.93>
38. O’Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. *Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial.* Am J Med 2005; 118:778.
39. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. *Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies.* Am J Med 2011; 124:519.
40. Liu B, Anderson G, Mittmann N, et al. *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or*

- tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people.* Lancet 1998; 351:1303.
41. Brent R, Pappaioannou A, Adachi JD, Lawrence J, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D, and CaMos Group. *Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture.* Arch Intern Med 2007; 167:188-194.
42. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, et al. *Central nervous system active medications and risk for fractures in older women.* Arch Intern Med 2003; 163:949.
43. Rauma PH. *Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss. A 5-years longitudinal study from the OSTPRE cohort.* Bone 2016; 89: 25-31.
44. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyere O, Reginster J-Y. *Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis.* Osteoporosis Int 2013; 24: 121-137.
45. Van der Wiel HE, Lips P, Huigens PC, Netelenbos JC. *Effects of short-term, low dose heparin administration on biochemical parameters of bone turnover.* Bone Miner 1993; 22: 27-30.
46. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. *Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture.* Arch Intern Med 1999; 159:1750.
47. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, et al. *Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women.* J Bone Miner Res 1991; 6:1211.
48. Veronese N, Bano G, Bertozzo G, et al. *Vitamin K antagonists' use and fracture risk: results from a systematic review and meta-analysis.* J Thromb Haemost 2015; 13:1665.
49. Michaëlsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. *Serum retinol levels and the risk of fracture.* N Engl J Med 2003; 348:287.
50. Guañabens N, Parés A, Navasa M, et al. *Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis.* J Hepatol 1994; 21:24.
51. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. *Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide.* J Bone Miner Res 2006; 21:163.
52. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al. *Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls.* The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1993; 118:666.
53. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. *HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients.* JAMA 2000; 283:3211.
54. Scranton RE, Young M, Lawler E, et al. *Statin use and fracture risk: study of a US veteran's population.* Arch Intern Med 2005; 165:2007.
55. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. *Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study.* J Bone Miner Res 2006; 21:1811.
56. Wimalawansa SJ, Grimes JP, Wilson AC, Hoover DR. *Transdermal nitroglycerin therapy may not prevent early postmenopausal bone loss.* J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:3356.

57. Toulis KA, Hemming K, Stergianos S, et al.  *$\beta$ -Adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects*. Osteoporos Int 2014; 25:121.
58. Bregigeton S, Galinier A, Zaegel-Faucher O, Cano CE, Obry V, Laroche H, Trijau S, Saout A, Poizot-Martin. *Frailty in HIV infected people: a new risk factor for bone mineral density loss*. AIDS. 2017, 31:1573-157
59. Llera VA, Roldán EJA. *Farmacovigilancia de Drogas Huérfanas*. En Bignone I, Schiaffino S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Ed. Farmacológicas, Buenos Aires, Cap 22: 285-298, 2016.



## 44 / FARMACOVIGILANCIA DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS EN AMÉRICA LATINA

MARÍA FLORENCIA AMATO - ROSANA A. DI VITA  
ROBERTO A. DIEZ

*Aclaración: Todos los conceptos y opiniones que se emiten a continuación son exclusivamente personales y no reflejan ni pretenden reflejar la opinión de la UBA ni de Biosidus S.A.*

El concepto de farmacovigilancia, en especial aplicado a productos biológicos, ha experimentado una acelerada evolución en los años recientes. En sí mismo, el concepto de farmacovigilancia es relativamente reciente, formalizado esencialmente a partir de las reformas regulatorias de los años '60 del siglo pasado, particularmente como consecuencia de diversos accidentes en los años previos que impactaron en gran medida en la opinión pública, especialmente en los países desarrollados. En las casi seis décadas que han pasado, el concepto se reforzó en torno al concepto de seguridad de los medicamentos y expandió su campo a la información generada en diversos momentos del desarrollo del medicamento y requiriendo en muchos casos investigaciones específicas, incluso no clínicas. También evolucionó la metodología, pasando de un registro en gran medida pasivo a un enfoque proactivo y al creciente desarrollo de métodos centrados en la detección de señales, especialmente a partir de grandes bases de datos.

El conjunto de medicamentos biológicos estuvo siempre presente en el campo de la vigilancia, pero ha cambiado mucho y muy rápidamente. Es pertinente recordar que la primera normativa regulatoria en EEUU, antes incluso de la creación de la FDA, fue un problema grave de seguridad (contaminación de suero antidiftérico con esporas de *Clostridium tetani* que ocasionó varios casos de tétanos iatrogénico). Sin embargo, el desarrollo de medicamentos a partir de la biotecnología en los años '80 generó tal cantidad de información y de problemas particulares que requirió un importante esfuerzo de adecuación de las estructuras en los organismos regulatorios y en las empresas. Algunos de ellos todavía no están resueltos. La magnitud de avance en ese campo es grande, pero a partir de una primera serie de



productos basados en proteínas recombinantes producidas no sólo, pero en gran medida como “terapia de reemplazo”, para compensar faltantes causados por diversas enfermedades, en el estilo generado por el uso de la insulina en diabetes, el volumen más grande en este momento corresponde a los anticuerpos monoclonales, que plantean un desafío particularmente complejo. El caso de las infecciones diseminadas por micobacterias ante el empleo de inhibidores del TNF- $\alpha$  (varios monoclonales y el etanercept) ilustran efectos que hasta cierto punto eran esperables (la inactivación de una que nuestro organismo fabrica como parte de sus mecanismos defensivos es fácilmente asociable a que un patógeno cuyo control requiere esa citokina encuentra un terreno propicio para su crecimiento y diseminación). Sin embargo en esta categoría también se produjeron eventos inesperados, como el accidentado desarrollo del TGN1412, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el CD28 que en 2006 generó grave toxicidad en los voluntarios que estaban participando en un ensayo temprano de fase I y generó una importante revisión de los mecanismos necesarios para que el pasaje a humanos de este tipo de moléculas tuviera menos riesgos. Es interesante que la misma molécula, comprada por una empresa de biotecnología después de la quiebra de la empresa que originalmente la desarrollaba, continuó, en forma aparentemente exitosa, su desarrollo, aunque con otro nombre (pasó a llamarse TAB08 o, más correctamente, teralizumab). Una pieza crítica (Kenter & Cohen, 2015) fue el desarrollo de un ensayo *in vitro* que permitió estudiar el efecto del TGN1412/TAB08 en células T humanas y elegir así mejor la dosis inicial (que de hecho fue varios órdenes de magnitud menor que la usada en 2006).

Este tipo de efectos adversos plantean importantes desafíos y, consecuentemente, los cambios regulatorios para adaptarse a esas nuevas moléculas han sido y son importantes, especialmente en países desarrollados, cambios que son acompañados con diferente velocidad de adaptación por los países de otras áreas, por ejemplo de América Latina.

Conceptualmente, la regulación de medicamentos es una típica actividad indelegable de los estados. Sin embargo, diversas circunstancias determinan que no todos los países dispongan de las normas y personal que garantizan su cumplimiento eficiente. Dos tipos de normativas son aplicables en nuestra región y reconocen grados diferentes de aceptación. Por un lado, las guías ICH (International Conference on Harmonisation), que elaboradas y consensuadas por las agencias de los países más desarrollados, representan

en general un estándar alto de regulación y control. Como modelo, la mayoría de las agencias mira y tiende a inspirarse en esas guías. Un segundo conjunto de guías han sido elaboradas por el programa de medicamentos esenciales de la OMS, en líneas generales coincidentes con las guías ICH, pero asignando discrecionalidad a las autoridades nacionales en los aspectos más conflictivos o que requieren capacidades que no siempre están presentes. Para la región de las Américas, las guías de la OMS en general son adaptadas y distribuidas por la OPS, que propone a los diversos estados de la región un modelo adaptable y suele ofrecer apoyo adicional para aumentar la capacidad de cada agencia.

Ese esfuerzo, especialmente el de OPS, ha resultado en un rápido desarrollo de normativa específica de farmacovigilancia en la región, en algunos casos con especificaciones particulares para productos biológicos. Antes de ilustrar la normativa regional con algunos ejemplos, mencionaremos brevemente algunos requisitos y particularidades de la vigilancia de productos biológicos en América Latina.

## **Requisitos frecuentes**

### ***Información local***

Es requerida explícita o indirectamente en la mayoría de los países. El principal fundamento son las diferencias de la comunidad/es local/es con respecto a la población estudiada en los ensayos clínicos pivotaes y las comunidades en las que ya existe información de vigilancia.

Aunque pueden existir otras diferencias, las que más frecuentemente se mencionan tienen que ver con las características genéticas de la población latinoamericana y las patologías prevalentes en la región. Con menor frecuencia se alude a diferencias nutricionales. Siendo conceptualmente correcta, esa enumeración puede hacer suponer erróneamente que esos rasgos son constantes en América Latina, lo cual es una falacia, en gran parte debido a las enormes diferencias en corrientes migratorias que han contribuido en diverso grado a poblar nuestra región, aportando además culturas y hábitos particulares.

El componente genético está siendo actualmente evaluado a través de diversas iniciativas, ya que la información disponible es aún relativamente insuficiente. Por ejemplo (*Sosa-Macías et al., 2016*) en 2006 se creó la Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica (RIBEF) para promover la medicina personalizada y las investigaciones conjuntas en los

países iberoamericanos. Uno de los proyectos (el denominado MESTIFAR) intenta caracterizar los rasgos étnicos, el genotipo y el fenotipo metabólico de las poblaciones iberoamericanas, generando información necesaria para una adecuada estimación de muchos rasgos farmacocinéticos y de riesgo en ellas, base del concepto tan a la moda de medicina personalizada. Para 2016, al presentar sus datos en una reunión conjunta en Quito (Ecuador) ya habían estudiado más de 6000 voluntarios sanos, incluyendo una cantidad importante (el grupo más numeroso) de individuos con mezcla de orígenes, así como población caucásica, de pueblos originarios de América y otras comunidades menos abundantes (judíos y descendientes de africanos), lo que permitió advertir la enorme variabilidad genética de la población iberoamericana y reflexionar sobre su impacto regulatorio, incluyendo la necesidad de disponer de estudios locales y no meramente la extrapolación de datos extrarregionales.

### ***Información más detallada sobre materia prima***

El principio activo de cualquier medicamento y sus potenciales contaminantes siempre es crítico para determinar su perfil de eficacia y seguridad, actividad central de la farmacovigilancia. Sin embargo, en productos biológicos se agrega su mayor variabilidad, inherente al proceso biológico de producción, y la relativa dificultad de algunas valoraciones. Un caso relativamente reciente con heparina ilustra algunas de estas dificultades.

Hace una década (comienzos de 2008) se detectó un brote de reacciones que parecían alérgicas en pacientes tratados con heparina que se encontraban en diálisis en EEUU. En poco tiempo la suma de afectados creció, llegando a 81 casos fatales, lo cual determinó el retiro por el fabricante (Baxter) de los lotes de heparina involucrados y una investigación que determinó que el problema era que esos lotes se habían fabricado con materia prima de origen chino<sup>11</sup> adulterada (contaminada con 5 a 20% de condroitínsulfato polisulfatado, un producto mucho más barato). El incidente fue grave en muchos sentidos, pero además ilustra algunas facetas relevantes para este capítulo.

La heparina es aún un producto biológico, purificado usualmente a partir de intestino porcino (aunque existen fuentes alternativas, usadas en otra época). Según refiere la publicación oficial de actualidad epidemiológica del

---

<sup>1</sup> La situación era y es preocupante, ya que China provee aproximadamente 50% de la heparina que se utiliza en el mundo (Monneret, 2008).

CDC (Centers for Disease Control, del gobierno federal de EEUU), la primera notificación que llegó a su conocimiento se produjo el 7 de enero de 2008, realizada por el Departamento de Salud y Servicios para Adultos Mayores (Department of Health and Senior Services, MDHSS) del estado de Missouri y se refería a reacciones de tipo alérgico (*allergic-type reactions*) en niños en hemodiálisis en un hospital pediátrico y que habían comenzado el 19 de noviembre de 2007. La comunicación al MDHSS había sido efectuada por un agente sanitario del hospital y describía un cuadro rápido (minutos después de empezar la sesión de diálisis) con edema facial, hipotensión, urticaria, náuseas y taquicardia, que fueron interpretados como posibles reacciones anafilácticas o anafilactoideas (*“be consistent with anaphylactic or anaphylactoid reaction”*). La diferencia no es menor, ya que la primera involucra un mecanismo de reconocimiento inmunológico (y por ende, es parte del concepto de inmunogenicidad) en tanto que la segunda puede deberse a muy diferentes mecanismos, con implicancias a futuro para el paciente y para el producto. Aunque la conducta terapéutica frente a la persona afectada sea probablemente muy parecida, centrada en manejo sintomático y soporte vital, el impacto regulatorio es diferente, así como sus consecuencias. En este caso, en que el responsable del problema era un contaminante, presuntamente presente a partir de una adulteración, su presencia no es extrapolable a otros productos con el mismo principio activo.

Sin embargo, es evidente que realizar esa distinción no siempre es fácil y requiere como mínimo una enorme cantidad de capacidades técnicas en el regulador y en el fabricante.

## **Herramientas a emplear**

Aunque su análisis detallado excede la finalidad de este capítulo, no escapa al lector la enorme distancia entre las normas establecidas por las autoridades y su efectivo cumplimiento, particularmente en nuestros países. Aunque la reticencia a notificar es generalizada en el mundo, en nuestra región es particularmente evidente y es motivo de diversos intentos para promover la cultura de la vigilancia desde las instituciones educativas y profesionales, no con finalidad represiva, sino fundamentalmente preventiva, en un marco de capacitación profesional. Entre otras muchas variables, no existe un entramado de instituciones suficientemente funcional como para asegurar la detección adecuada y oportuna de muchos efectos adversos. Esto requiere

actividades importantes de los estados, de las compañías farmacéuticas y de los grupos de profesionales, con el desarrollo de herramientas compatibles con las actividades usuales de salud y capaces de tamizar la información de seguridad.

Una de las aplicadas en la región son los registros, que pueden tener incluso alcance extrarregional, con el apoyo de organismos regionales o internacionales, como la OPS o la OMS. Los registros cooperativos de efectos adversos particulares son un instrumento idóneo para recabar sistemáticamente información de casos puntuales en base a criterios consensuados y sostenidos en el tiempo. Este tipo de actividad, desarrollada inicialmente por centros y unidades de farmacovigilancia hospitalarios y/o universitarios se incrementó mediante mecanismos diversos de cooperación y asociación logrando potenciar la capacidad de detección del sistema de salud, además de promover la investigación en los efectos adversos que estudia, incluso en aspectos mecanísticos de los mismos.

Por ejemplo en 2011 (*Lucena et al., 2011*) propusieron la incorporación de Latinoamérica al Registro Español de Hepatotoxicidad. Originalmente, éste se estableció en parte como forma de identificar con razonable certeza la participación de drogas en casos particulares de daño hepático presuntamente tóxico, excluyendo causas alternativas, difícil tarea por la frecuencia de diversos tipos de daño hepático y la ausencia en muchos casos de marcadores específicos para identificar la participación de drogas en su producción. El ingreso de información al mismo se realiza a través de un centro coordinador con sede en Málaga<sup>22</sup> que recibe la información inicial del presunto caso, la procesa, requiriendo eventualmente información adicional, determina la imputabilidad, y en caso de corresponder, incluye el caso en el registro. A fines de 2011 se estableció finalmente como red el grupo hispano-latinoamericano para el estudio de las injurias hepáticas inducidas por drogas, con el apoyo de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), con registro de datos de Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Venezuela y Uruguay, coordinado actualmente por el Dr. Fernando Bessone, de la Universidad Nacional de Rosario en Argentina. Una evaluación inicial del trabajo de la red (*Bessone et al., 2016*) no

---

<sup>2</sup> El Centro, creado en 1994, funciona en la Unidad de Hepatología y Servicio de Farmacología Clínica, “Hospital Virgen de la Victoria”, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga y se puede acceder fácilmente a su sitio web (<https://www.spanishdili.uma.es>) donde hay información de utilidad.

identificó productos biológicos como causa de injuria hepática, lo cual era previsible, pero demostró la factibilidad del enfoque en Latinoamérica, lo cual, en opinión del autor de este capítulo, es promisorio y marca uno de los caminos posibles, tanto por la utilización de registros por daño de órgano blanco, como el ilustrado en el ejemplo precedente, como por tipo de producto a partir de registros de eventos de prescripción o similares. Un aspecto especialmente importante es la generación de mecanismos transparentes de financiación que eviten o hagan ostensibles los posibles conflictos de interés que pudieran existir.

Un ejemplo de registro centrado en el tipo de producto utilizado y orientado a la seguridad de los mismos es BIOBADASER, un registro creado por la Sociedad Española de Reumatología para detectar y estudiar la seguridad de los tratamientos con productos biológicos en el conjunto de las enfermedades reumáticas. En relación con ese registro se creó uno específico para América Latina, BIOBADAMERICA, que incluye información de la mayoría de los países de la región (*Carmona et al., 2014*), a partir de datos de cada una de las sociedades nacionales de reumatología, que a su vez los recaban de una red de prescriptores a lo largo de cada país. Por ejemplo, en la Sociedad Argentina de Reumatología funciona la plataforma BIOBADASAR III, para el “Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas”, y a tono con la reflexión de líneas más arriba, explícita en cuanto a patrocinadores, que “El soporte funcional y económico de BIOBADASAR estará dado por la Sociedad Argentina de Reumatología con fondos propios, lo cual garantiza la independencia del registro”.<sup>3</sup>

El caso de la reumatología es especialmente ilustrativo del potencial del sistema, ya que cubre un área terapéutica con numerosos pacientes, muchos de los cuales tienen un curso muy prolongado, lo que permite evaluar efectos a largo plazo, que frecuentemente son algunos de los más difíciles de detectar en farmacovigilancia. Por otro lado, el costo generalmente elevado de los productos biológicos hace que las medidas de control de su utilización sean frecuentes y que exista por lo tanto mayor facilidad para obtener la información relevante que para otros productos. En un análisis de los registros orientados a los productos biológicos en reumatología (no específicamente en América Latina) se detectaron las siguientes fortalezas y debilidades.

---

3 <https://biobadasar.ser.es/>. Consultado 01-07-2018.

## **Fortalezas de los registros**

- Muestran los ambientes de la vida real: reflejan adecuadamente la práctica clínica rutinaria, tienen buena capacidad de generalización, población no seleccionada, que refleja los pacientes del mundo real, permiten el análisis y la comprensión de lo que determina la efectividad en los pacientes del mundo real.
- Mayor potencia que los ensayos clínicos para detectar eventos raros: un gran número de pacientes, con un período prolongado de observación.
- Pueden ser usados para estudiar múltiples resultados y encarar simultáneamente varios puntos a investigar.
- Pueden conducir estudios add-on para examinar aspectos adicionales de la enfermedad o el tratamiento.
- Posibilidad de conexión a fuentes externas.
- Permiten el análisis predictivo: asociación entre características de los pacientes y de la enfermedad, y de resultados específicos a corto y a largo plazo.
- Permiten análisis comparativo a través de los tratamientos: cambio de un tratamiento a otro, sobrevida con la droga y tasas de suspensión de la droga.

## **Desafíos de los registros**

- Caros: frecuentemente se extienden durante varios años, pueden requerir sistemas basados en la web para ingresar información y captura de datos, necesitan altos niveles de soporte administrativo, requiere una recolección y registro meticulosos de los datos (difíciles de sostener) y sistemas de protección de alta seguridad informática, incluyendo encriptación de los datos.
- Menos confiables que los ensayos clínicos para monitorear eficacia: sometidos a confusión por indicación, debido a la falta de randomización, la validez del estudio puede ser amenazada por la falta de grupo control, faltan datos.
- Frecuentemente están “aislados” por lo que pueden requerir conexión a fuentes externas, o combinación con otros conjuntos de datos para aumentar la potencia.
- Riesgo de múltiples confusores que requieren tecnología analítica avanzada para una interpretación confiable de los resultados.
- Se pueden establecer asociaciones entre las variables de exposición y los resultados, pero no nexos causales.
- Los resultados podrían ser afectados por sesgos del canal de comunicación.
- El uso como control de cohortes seleccionadas o datos históricos en algunos registros es una debilidad al estudiar seguridad de drogas.

## **Particularidades generales de la región**

Los países latinoamericanos comparten muchas características, desde la historia hasta los problemas comunes del presente, pese a lo cual existen importantes diferencias en el porte y estilo de funcionamiento de sus instituciones sanitarias. En los últimos años, a tono con el creciente grado de integración a nivel global, es evidente un fuerte impulso a acordar a nivel regional modelos y estándares comunes en varias actividades, por ejemplo la regulación de medicamentos. Una buena revisión de ese proceso en América Latina se puede encontrar en Silva y Tagliari (2016), que se puede resumir mencionando que existe una creciente convergencia en las normas regulatorias, con una fuerte presencia de la Organización Panamericana de la Salud y redes vinculadas con ella, un elevado reconocimiento de la mayoría de las autoridades nacionales a las agencias acreditadas como autoridades de referencia (las de Argentina, Brasil, Colombia, Cuba y México) y mecanismos crecientes de equivalencia y reconocimiento mutuo.

Ese marco general se aplica en forma diferente a diversos tipos de productos y actividades, y un buen ejemplo es justamente lo referido a los productos biológicos y la farmacovigilancia, ya que pese a que no existe una distinción puntual con respecto a productos biológicos o de otro tipo en cuanto a la condición de autoridad regulatoria de referencia regional, varias autoridades no reconocen que ese concepto se aplique a los productos biotecnológicos. Es un concepto que excede el objetivo de este capítulo y donde el autor tiene conflicto de intereses, de modo que no avanzaremos en él, pero claramente hay un debate regional aún pendiente. El caso de la farmacovigilancia tiene otras facetas: por un lado, las actividades de farmacovigilancia han sido tradicionalmente escasas en la región, y por otro, como ya se mencionó, es lógico solicitar información local en comunidades que tienen en su seno enormes heterogeneidades. El problema es cómo evaluarlas y en los casos que así lo ameriten, resolverlas.

## **Países**

Dada la restricción de espacio, sólo presentaremos algunos países ilustrativos de los modelos más usuales. Los países que son reconocidos como autoridades de referencia en general tienen estándares similares de farmacovigilancia y muy alineados con el marco regulatorio de países centrales, que ilustraremos con el caso de Brasil. Una cantidad de países están reali-



zando una rápida adaptación a la guía de la OPS, creando estructuras específicas que previamente no existían, modelo que analizaremos con el caso de Ecuador. Algunos países, dentro de una lógica de adecuación pero con una perspectiva e impronta fuertemente locales/regionales, buscan caminos alternativos, situación que veremos con el caso de Bolivia.

### ***Bolivia***

En este país la normativa general de medicamentos (un Decreto Supremo de 1998) establece un marco complejo, que ya entonces establecía normas para la farmacovigilancia para los diversos tipos de medicamentos. En su artículo 97º describía la Comisión Farmacológica Nacional como “un organismo asesor técnico-científico del Ministerio de Salud y Previsión Social, constituido con el fin de coadyuvar en la elaboración de normas farmacológicas y farmacoterapéuticas y en la consideración de productos nuevos para su Registro Sanitario”. Esa comisión de acuerdo con el mismo artículo cumplía “las funciones de farmacovigilancia”, con una descripción de diversas funciones y características de la farmacovigilancia en ese país. Dedicaba un capítulo completo, consistente en cinco artículos (aproximadamente una carilla) a describir sus finalidades y la modalidad de funcionamiento.

En los años siguientes (2011) se establecieron (mediante Resolución Ministerial 0170, de 2011) el Sistema Nacional de Farmacovigilancia y las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, para lo cual se contó con una importante colaboración de expertos argentinos de la ANMAT, resultando un documento mucho más extenso (unas 100 páginas), que describe el marco normativo, los diversos tipos de actividades, los centros hospitalarios de farmacovigilancia, los formularios a utilizar, etc. Sin embargo no hay una normativa específica para productos biológicos y biotecnológicos, que deberían cumplir la normativa general.

En paralelo con estos desarrollos regulatorios existió un intento de coordinación subregional, con las autoridades de Cuba, Ecuador, Nicaragua y Venezuela, en el marco de la Alianza Bolivariana (Sánchez González, 2016), con fuerte influencia y presencia cubanas, que entre otras funciones regulatorias a armonizar incluía la farmacovigilancia. Probablemente este proyecto avance al presente con menor velocidad, acorde con los vaivenes de la política general en la región.

## ***Brasil***

En la resolución de registro de productos biológicos (Resolução RDC<sup>44</sup> 55, de 2010) los requisitos de farmacovigilancia son bastante similares a los de países desarrollados, incluyendo, para cualquier producto, la presentación de un plan de farmacovigilancia y un plan de minimización de riesgo.

Una situación adicional está prevista en esa reglamentación para productos registrados por un mecanismo de excepción, en cuyo caso el sistema de farmacovigilancia de la empresa que obtiene el registro deberá monitorear y evaluar continuamente su eficacia y seguridad (inciso 1 del artículo 34). El concepto se aplica a productos biológicos nuevos que están destinados al tratamiento o prevención de condiciones particularmente graves. El requisito es que hayan concluido satisfactoriamente los ensayos clínicos de fase II (permitiendo presuponer que su eficacia es elevada) y que los de fase III estén en curso, por lo que se sobreentiende que es esencialmente un mecanismo acelerado para situaciones graves, donde el beneficio parece ser altamente probable, aunque se requiere prudencia en su empleo y estrecha supervisión para acercarse lo más rápida y eficientemente posible a una verificación o no de su eficacia y seguridad.

Al enumerar la documentación que se debe presentar para el registro de un producto biológico menciona que en un registro nuevo deben presentarse los datos de vigilancia obtenidos de los estudios clínicos y, cuando es posible, a partir de su comercialización (por ejemplo en otros países), junto con un informe (*relatório*) de farmacovigilancia. Por su parte, en la solicitud de renovación, donde es esperable que exista ya información de vigilancia en Brasil, se debe incluir un informe de farmacovigilancia de acuerdo con la RDC 3/2009 y sus posteriores actualizaciones.

## ***Ecuador***

Desde 2016 Ecuador cuenta con una norma específica para farmacovigilancia (Resolución 20, de octubre de ese año), dictada por el Ministerio de Salud Pública de ese país, asignando la ejecución de las tareas específicas a la agencia regulatoria de medicamentos (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, ARCSA) o al organismo que ejerciere sus

---

<sup>44</sup> RDC es la abreviatura de RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA, como las emitidas por el directorio de ANVISA.

funciones. La eventualidad de que otro organismo ejerciera esas funciones es probablemente consecuencia de una cantidad de cambios y reacomodamientos que por entonces tenían lugar en ese país y que incluyeron, en tiempos recientes, el cambio de sede de algunas actividades que se ejecutaban en Quito (la capital) a Guayaquil.

Esa resolución crea el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, con componentes públicos y privados, y dentro del público, diferenciando el ente de control central (ARCSA) del resto.

Ese nivel central tiene como estructura principal el Ministerio de Salud Pública y la ARCSA, e inmediatamente por debajo, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (a funcionar en el seno de ARCSA), las Unidades Zonales de Farmacovigilancia (analistas locales de farmacovigilancia radicados en las coordinaciones regionales de la ARCSA) y el Comité de Expertos Externos de la ARCSA. El principal responsable de planificar y ejecutar el control regulatorio es el Centro, una de cuyas funciones es “realizar la evaluación continua de la relación beneficio-riesgo durante el período posterior al registro sanitario de los medicamentos en general, medicamentos biológicos...”, dejando explícito que el régimen se aplica de lleno a los productos biológicos. También explicita la obligatoriedad de cumplir la guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas (el documento de OPS).

En cuanto a las compañías farmacéuticas, establece que deben tener una Unidad de Farmacovigilancia y seguir también la guía de OPS, lo cual requiere documentos como el Plan de Farmacovigilancia o los informes periódicos de actualización de seguridad. Dando cuenta del estado evolutivo del proceso regulatorio local, menciona que “...En caso de que el producto sea ecuatoriano y hasta que se expida normativa al respecto, el titular del Registro Sanitario presentará este Plan de Farmacovigilancia aprobado por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, o quien ejerza sus competencias”.

## **Comentario final**

A modo de resumen, el empleo de farmacovigilancia como soporte o complemento imprescindible del registro de productos biológicos en Latinoamérica, así como el alineamiento con las normativas internacionales y regionales, es creciente y avanza aceleradamente.

## Bibliografía

- . Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, Andrade RJ; Latin Dili Network. Latindilin And Spanish Dili Registry. The Latin American DILI Registry Experience: A Successful Ongoing Collaborative Strategic Initiative. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 29; 17(3):313. doi: 10.3390/ijms17030313.
- . Carmona L, De la Vega M, Ranza R, Casado G, Tittton DC, Descalzo MÁ, Gómez-Reino J. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32(5 Suppl 85):S-163-7.
- . Kenter MJ, Cohen AF. The return of the prodigal son and the extraordinary development route of antibody TGN1412 - lessons for drug development and clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79:545-547.
- . Lucena MI, Cohen H, Hernández N, Bessone F, Dacoll C, Stephens C, Borraz Y, Ulzurrun E, Bruguera M, Andrade RJ. Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34:361-368.
- . Monneret C. Les héparines contaminées *Ann Pharm Fr*. 2008; 66:212-5.
- . Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13:503-510.
- . Sánchez González CA. Centro regulador de medicamentos de la Alianza Bolivariana de Nuestros Pueblos de América (ALBAMED): nueva iniciativa de integración reguladora. *Rev Panam Salud Pública*. 2016; 39:232-237.
- . Silva AP, Tagliari PO. Iniciativas de convergência regulatória em saúde nas Américas: histórico, evolução e novos desafios. *Rev Panam Salud Pública*. 2016; 39:281-287.
- . Sosa-Macías M, Teran E, Waters W, Fors MM, Altamirano C, Jung-Cook H, Galaviz-Hernández C, López-López M, Remírez D, Moya GE, Hernández F, Fariñas H, Ramírez R, Céspedes-Garro C, Tarazona-Santos E, Llerena A. Pharmacogenetics and ethnicity: relevance for clinical implementation, clinical trials, pharmacovigilance and drug regulation in Latin America. *Pharmacogenomics*. 2016 Oct 28. [Epub ahead of print]



### Introducción

La prescripción de especialidades medicinales es un acto médico, es decir solo puede ser ejecutado por profesionales debidamente acreditados. Además es complejo ya que está atravesado por múltiples circunstancias y distintos intereses: la ilusión social y el creciente afán de consumo, el impacto en los costos sanitarios, el interés de la industria farmacéutica y la integridad profesional, entre otros. El concepto de “recetabilidad” de un medicamento resulta, entonces, inherente a la responsabilidad del prescriptor, quien deberá considerar no solamente la eficacia del medicamento sino también la efectividad y la eficiencia de la prescripción<sup>1</sup>.

La prescripción de medicamentos debe realizarse a partir de conocimientos adecuados sobre el perfil farmacológico, la seguridad, eficacia, calidad, conveniencia y costos de las distintas alternativas aprobadas por las autoridades regulatorias. La OMS (Organización Mundial de la Salud) recomienda priorizar los fármacos cuya seguridad y eficacia se hayan comprobado, seleccionar aquellos con criterios suficientes de calidad y sobre los que la información científica disponible mediante ensayos clínicos o estudios epidemiológicos es suficiente<sup>1</sup>. Sin embargo, existen diversas circunstancias clínicas en las cuales un paciente puede verse beneficiado con la prescripción de un medicamento por fuera de las condiciones de autorización aprobadas por la Autoridad Regulatoria competente.

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica o prospecto interior del envase (cuyo término análogo en inglés es “*labeling*” o SmPC “*Summary of Product Characteristics*”), elaborado por el TARC (Titular de Autorización de Registro y Comercialización) que ha decidido comercializar un medicamento en un país determinado y que ha de ser evaluado y aprobado por las Autoridades Sanitarias competentes para obtener el registro con la correspondiente autorización de comercialización<sup>5</sup>.

La información que contiene este documento oficial debe ser congruente con los resultados de los estudios preclínicos y clínicos (forma de dosificación, estabilidad, excipientes, etc.) presentados durante la etapa de registro. Cuando se autoriza la comercialización de un medicamento, ello significa que luego de un minucioso procedimiento de verificación y control de la documentación presentada por el TARC y de las pruebas farmacéuticas realizadas, la Autoridad Regulatoria competente consideró que el mismo cumple con las exigencias básicas de calidad, eficacia y seguridad como para ser administrado a los pacientes que cumplen alguna de las condiciones clínicas especificadas en el prospecto. Por los motivos antes descriptos, el uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica del producto asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente por la autoridad regulatoria que aprueba su comercialización. Tomando esto en consideración podría decirse que, cuando se prescribe y/o se dispensa un producto fuera de lo concretamente especificado (uso *Off-Label*), ni la eficacia ni la seguridad de este uso pueden garantizarse por parte de las Autoridades Regulatorias competentes.

En forma general el uso por fuera del prospecto o uso *Off-Label* ha sido definido como “la prescripción de un fármaco en una **manera diferente** a la aprobada por la agencia regulatoria”. De esta amplia definición se desprende que dicho uso contempla al menos tres circunstancias diferentes:<sup>4</sup>

- a) Uso del fármaco en una **indicación totalmente distinta** a la aprobada en ficha técnica.
- b) Uso del fármaco en la **misma indicación aprobada pero en distintos subgrupos de pacientes** (pacientes pediátricos o mujeres embarazadas por ejemplo).
- c) Uso del fármaco en **condiciones distintas a las aprobadas**, por ejemplo a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta o por una vía de administración diferente de la autorizada.

Generalmente estos usos *Off-Label* provienen de un presunto efecto de clase terapéutica, de la extensión de severidad de una indicación aprobada y/o de condiciones relacionadas, de la expansión a alguna condición fisiológica similar o por extensión de condiciones cuyos síntomas se solapan con los de las indicaciones previamente aprobadas por la autoridad regulatoria.

La EMA (*European Medicine Agency*) define al uso *Off-Label* como a **cualquier uso intencional** de un producto aprobado por fuera de lo detallado

en la ficha técnica del producto, esto puede ser por ejemplo el uso para una indicación diferente, en dosis, vía de administración o el uso en una población distinta a la aprobada<sup>16</sup>.

Las prescripciones *Off-Label* constituyen un tema de vasta importancia para todos aquellos que se encuentran involucrados de algún modo en el sistema del cuidado de la salud. En efecto, según diversas publicaciones<sup>6,7</sup>, esto constituye una práctica muy habitual durante el ejercicio de la medicina. En 2006 en una serie<sup>12</sup> de medicamentos de *primary care* hasta el 21% de las prescripciones eran por un uso *Off-Label*. Cabe destacar que en ciertas subpoblaciones de pacientes, este porcentaje puede ser aun mayor como va a ser detallado más adelante en este capítulo<sup>8</sup>.

Existen varios motivos por el cual un profesional de la salud decide efectuar una prescripción *Off-Label*, teniendo siempre presente que las mismas pueden ser tanto conscientes como inconscientes. Este tipo particular de prescripciones pueden estar destinadas a responder a necesidades médicas no satisfechas, necesidades de poblaciones poco estudiadas o no incluidas en absoluto en los ensayos clínicos (pero que resulta razonable extrapolar su uso) y, adicionalmente, a necesidades urgentes de salud pública. Todas estas prescripciones merecerían ser estudiadas en detalle para obtener una autorización regulatoria potencial pero lamentablemente esto no siempre se logra por múltiples razones. Por el contrario, hay prescripciones *Off-Label* que deberían restringirse o incluso sancionarse ante, por ejemplo, el caso de prescripciones para uso compasivo que no estén basadas en fundamentos científicos.

Debido a que los médicos no están siempre obligados a documentar las indicaciones de prescripciones *Off-Label*, lamentablemente éstas no son sencillamente trazables. Rastrear el uso *Off-Label* es un desafío ya que, ni el farmacéutico que dispensa la droga ni la Seguridad Social que lo reembolsa cuentan siempre con acceso al diagnóstico (o a la indicación para la cual se usará) lo que dificulta mucho su estudio en profundidad<sup>11</sup>.

### **Motivos de prescripción *Off-Label***

La necesidad de considerar un especial cuidado es claramente importante en poblaciones pediátricas, mujeres embarazadas, pacientes ancianos, pacientes con IMC (Índice de Masa Corporal) >25 y en pacientes que sufren falla renal o hepática. Según diferentes estudios<sup>11,12</sup>, la práctica *Off-Label* corresponde a alrededor del 15 al 20% de todas las prescripciones e incluso



con una mayor proporción en pediatría, gerontología, cardiología y en pacientes oncológicos. A pesar de las grandes diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre niños y adultos, lamentablemente las evaluaciones farmacológicas en la población pediátrica siguen siendo escasas. Esto ha llevado a que solo unos pocos medicamentos estén aprobados actualmente para su uso pediátrico determinando de esta manera un uso *Off-Label* inevitable para un importante porcentaje de medicamentos utilizados en este grupo etario. En un entorno hospitalario, según el estudio realizado por Benjamin Horen<sup>9</sup>, el 36-67% de los niños reciben al menos una prescripción *Off-Label*. Esta proporción aumenta en niños con enfermedades complejas (renales o neoplásicas) y especialmente en la unidad de cuidados intensivos donde alcanza a alrededor del 90% de los niños. En pacientes ambulatorios pediátricos, el 10-33% de las prescripciones son *Off-Label*.

Indudablemente la prescripción *Off-Label* es necesaria e indispensable ante determinadas situaciones clínicas específicas. Existen muchos escenarios para las cuales no ha sido validada ninguna opción terapéutica por medio de un producto comercialmente disponible, por este motivo ante esas situaciones, el médico prescriptor debe elegir la solución terapéutica más apropiada basándose en el arsenal terapéutico a su alcance. Usualmente, para el registro de un producto, se realizan estudios clínicos en pacientes estrictamente seleccionados de acuerdo con criterios de inclusión/exclusión. Dichos estudios no proveen un análisis de relación riesgo-beneficio en poblaciones especiales como geriátrica o pediátrica, pero, sin embargo, el 60% de las drogas reembolsadas por los sistemas de salud pública o privada son prescritas en pacientes mayores a 65 años.

Afortunadamente para los pacientes, en otras situaciones, frecuentemente existe disponible información robusta para una extensión de la autorización comercial que aún no ha sido sometida o aprobada por parte de la Autoridad Regulatoria para su comercialización por diferentes razones.

La prescripción *Off-Label* es una práctica clínica potencialmente riesgosa por diversas cuestiones:

## 1.

En primer lugar por el paciente, porque la relación riesgo-beneficio es desconocida, particularmente por razones de seguridad exponiendo a los pacientes a medicamentos no estudiados para su condición clínica.

## 2.

En segundo lugar, para el profesional de la salud quien asume finalmente la responsabilidad legal. Cabe destacar que médicos han estado involucrados en reclamos legales debido al desarrollo de una reacción adversa relacionada con un medicamento prescrito para un uso no aprobado. Los recursos legales utilizados en estos juicios incluyen varios aspectos entre los cuales se listan el uso no regulado de un fármaco de investigación, la falta de un consentimiento informado adecuado para su uso y la posible negligencia médica. Para limitar la responsabilidad, los médicos deben prescribir medicamentos solo para las indicaciones que consideren que son del mejor interés para el paciente sobre la base de la evidencia más confiable disponible.

## 3.

En tercer lugar para la compañía farmacéutica que comercializa la medicación pero que no es sistemáticamente informada de estas prescripciones. Es importante remarcar que las empresas farmacéuticas no tienen permitido promover sus medicamentos para un uso *Off-Label*. Dos disposiciones puntuales de la FDA (Food and Drug Administration) prohíben la promoción de usos *Off-Label* de medicamentos por parte de los TARC. En primer lugar, la FDA exige la aprobación antes de la distribución en el comercio interestatal de todas las fichas técnicas de los medicamentos (incluidos los prospectos, los anuncios publicitarios impresos y transmitidos, los folletos y los materiales educativos para los pacientes). En segundo lugar, la FDA prohíbe la “rotulación incorrecta” de medicamentos. La rotulación errónea incluye etiquetar un medicamento con información engañosa, incluyendo entre otros a los usos *Off-Label*.

## 4.

Las respuestas a las preguntas relacionadas con el uso *Off-Label* deben ser respondidas por el Departamento Médico del TARC y no por sus representantes de ventas y/ o departamento de marketing, y las interacciones con el paciente o profesional que realiza la consulta sobre el uso *Off-Label* deben estar documentadas.

## 5.

Finalmente para la seguridad social dado que el riesgo finalmente se vuelve financiero debido a que el costo (muy alto en algunas ocasiones) de las dro-

gas prescritas *Off-Label* habitualmente es reembolsado aunque la prescripción médica no sea necesariamente justificada.

Es fundamental destacar que la prescripción *Off-Label* puede ser motivada por diferentes factores. Primero, una medicación puede no haber sido estudiada y aprobada para una población específica. Segundo, una condición que amenaza la vida o médicamente terminal puede motivar a un profesional de la salud a brindar cualquier tratamiento lógico y disponible, esté aprobado por la Autoridad Regulatoria o no. Tercero, si una medicación de una clase terapéutica tiene la aprobación de la Autoridad Regulatoria, los médicos comúnmente usan otras medicaciones de la misma clase sin aprobación para el uso en la misma indicación. Además, si las características patológicas o fisiológicas de las dos condiciones son similares, un médico puede emplear una medicación aprobada para una de esas condiciones para el tratamiento de ambas<sup>7</sup>.

La prescripción *Off-Label* puede ser ampliamente arraigada a la práctica médica y convertirse en tratamientos predominantes o de referencia para una condición clínica dada. Por supuesto que existen muchos ejemplos de usos *Off-Label* apropiados y, en algunas situaciones, puede ser el tratamiento estándar. Por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos no tienen aprobación de la FDA como tratamiento para el dolor neuropático, aun así, esta clase de drogas son consideradas una opción de tratamiento de primera línea. Además es importante destacar que el uso *Off-Label* puede preceder en algunas oportunidades a la aprobación de una indicación determinada. La talidomida fue aprobada para tratar la lepra en 1998. En 1999, se informó que era efectiva para el mieloma múltiple; en 2003, el TARC de talidomida informó que el 92% de sus ventas provenían de la indicación *Off-Label*. Posteriormente en 2006, la indicación de mieloma múltiple se agregó al prospecto.

Sin embargo, por lo contrario, a menudo se prescriben medicamentos con evidencia clínica pobre o incluso ausente. Radley et al<sup>12</sup> informaron que el 73% de los medicamentos prescritos para un uso *Off-Label* tenían poco o ningún respaldo científico. En su trabajo, en pacientes críticos, los medicamentos prescritos no contaban con evidencia adecuada el 48,3% de las veces. Debido a que las prescripciones *Off-Label* normalmente se evalúan menos críticamente que el uso de medicamentos On-Label, esta práctica puede asociarse con un aumento en los errores de medicación.

La FDA ha intentado disminuir la brecha entre la aprobación y las prácticas contemporáneas de prescripción de medicamentos en pediatría a través de la Ley de modernización de la FDA de 1997. Esta ley creó incentivos, incluyendo marketing exclusivo y extensión de patentes, para compañías farmacéuticas que estudien medicamentos en niños.

Los medicamentos para trastornos psiquiátricos también se usan frecuentemente para indicaciones no aprobadas. Los pacientes que sufren estas condiciones clínicas a menudo son excluidos de los ensayos clínicos, y además estos trastornos son inherentemente difíciles de estudiar. A menudo existe un entrecruzamiento de los síntomas de una etapa de la enfermedad a otra, lo que ha llevado a los médicos a utilizar medicamentos psiquiátricos aprobados para una afección psiquiátrica para indicaciones adicionales no aprobadas.

Obtener una nueva aprobación por parte de las autoridades regulatorias suele ser costoso y llevar mucho tiempo. Agregar indicaciones adicionales para un medicamento ya aprobado requiere que el TARC presente una solicitud suplementaria e incluso si finalmente se aprueba, los ingresos por la nueva indicación suelen no compensar económicamente el gasto y el esfuerzo de obtener la aprobación. Finalmente, es posible que los medicamentos genéricos no tengan los fundamentos financieros necesarios para llevar a cabo los estudios de aprobación de la FDA. Por estas razones financieras, los TARC tal vez nunca soliciten la aprobación de la autoridad regulatoria correspondiente para una nueva indicación.

El desconocimiento entre los profesionales de la salud sobre las implicancias del uso *Off-Label* es notable. Durante el año 2006, una encuesta a nivel nacional realizada en EE.UU. arrojó como resultados que la mitad de los profesionales de salud encuestados creía falsamente que un medicamento podría prescribirse solo para su uso primario aprobado por la FDA. Un porcentaje casi similar consideró que los médicos deberían estar prohibidos de recetar medicamentos para un uso no indicado en el prospecto<sup>2</sup>.

Algunos acercamientos interesantes para abordar la prescripción *Off-Label* propuestos por Edwards y van Grootheest<sup>3</sup> son los siguientes:

Es fundamental reforzar la formación de los profesionales de salud: los médicos necesitan conocer los méritos comparativos de la efectividad y el riesgo de los medicamentos, así como también cómo funcionan farmacológicamente y toxicológicamente y qué interacciones presentan entre sí. Los autores reconocen que, con frecuencia, los médicos no consultan la Ficha

Técnica del Producto por tal motivo sugieren que se mejore la accesibilidad de los prospectos para médicos y farmacéuticos, alertando específicamente sobre cualquier cambio. Desviarse de la ficha técnica siempre debe ser una decisión meditada y los profesionales de la salud deben conocer las responsabilidades adicionales asociadas con dicha decisión.

Cuando los médicos amplían la prescripción más allá de los límites cuidadosamente determinados de la indicación aprobada, en muchos casos entran a la arena de lo desconocido. Aunque en algunas circunstancias clínicas la prescripción *Off-Label* está claramente dentro del mejor interés del paciente, este escenario suele ocurrir con poca frecuencia. Incluso en situaciones donde se ha estudiado una indicación *Off-Label*, es poco probable que la farmacocinética, las interacciones fármaco-enfermedad y otras consideraciones de seguridad se hayan estudiado sistemáticamente al nivel requerido durante el proceso de aprobación de medicamentos. Del mismo modo, pocos médicos tienen el tiempo o la motivación para revisar las pruebas de las indicaciones *Off-Label* para llegar a una evaluación equilibrada de los riesgos y beneficios para respaldar el uso apropiado de ese medicamento. Debido a que los médicos con frecuencia cometen errores con respecto a las indicaciones aprobadas de medicamentos, es poco probable que los pacientes reciban asesoramiento cuando se les prescriban medicamentos para uso *Off-Label* en la mayoría de las situaciones. Estas circunstancias amenazan el uso seguro, efectivo e informado de los medicamentos por parte de los pacientes.

### **Usos *Off-Label* y farmacovigilancia**

El uso *Off-Label* de medicamentos y, particularmente, el uso sin evidencia científica sólida, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos). Por lo tanto, los médicos y las organizaciones médico-científicas deberían reconocer la dimensión real del problema y ser partícipes activos en la promoción de la prescripción consciente de medicamentos y desalentar los usos *Off-Label* que carezcan de evidencia científica sólida<sup>2</sup>.

Para poder conocer el real impacto de esta problemática, las historias clínicas electrónicas deberían diseñarse para permitir la vigilancia posterior a la comercialización de las indicaciones y los resultados del tratamiento indicado para monitorear así la seguridad de los usos de los medicamentos en línea y por fuera de la ficha técnica aprobada de los productos medicinales<sup>2</sup>.

Durante una investigación realizada sobre las bases de datos de salud, Ralph Edwards concluye en su editorial que no siempre está claro cuál es realmente la indicación para el uso de un medicamento y que a veces se menciona la indicación detallada en la ficha técnica cuando aquello no parece alineado con el entorno clínico del paciente que recibió la medicación<sup>3</sup>.

Aunque la evidencia de la seguridad general de la prescripción *Off-Label* es limitada, existen muchos informes individuales de daño al paciente asociado a esta práctica. Una investigación de Knight Ridder<sup>14</sup> durante 2003 alegó que la prescripción *Off-Label* era rutinaria y ocasionaba la muerte o lesiones graves a muchos pacientes. El informe final de esta investigación documentó varios ejemplos de eventos adversos asociados con el uso *Off-Label* de antipsicóticos para tratar problemas de conducta en pacientes de edad avanzada con demencia, anticonvulsivos para tratar el trastorno bipolar, terbutalina para el trabajo de parto prematuro y clorhidrato de fluoxetina para el dolor.

Otros usos *Off-Label* comunes pueden ocasionar resultados adversos menos severos pero de todas maneras indeseables para el paciente que recibió la medicación. Por ejemplo, los hipnóticos aprobados solamente para el tratamiento a corto plazo del insomnio, se suelen prescriben a largo plazo, lo que genera tolerancia y disminución del efecto deseado en los pacientes. Los estimulantes, como el modafinil, se usan para mejorar la vigilia y el estado de alerta, lo que expone a los estudiantes universitarios a la dependencia de estos medicamentos. En consecuencia, la escasez de literatura que compare las tasas de eventos adversos con la prescripción *Off-Label* en relación con la prescripción *On-Label* es notable. En esta serie los pacientes que recibieron prescripciones para indicaciones *Off-Label* que carecían de pruebas sólidas tuvieron un 54% más de probabilidades de experimentar un evento adverso suficientemente importante como para justificar la interrupción de ese tratamiento. La edad, el aumento de las comorbilidades y la polifarmacia aumentaron significativamente la probabilidad de presentar eventos adversos relacionados con los medicamentos<sup>11</sup>.

La falta de aprobación por parte de un organismo regulador implica la falta de rangos de dosis seguras e información inadecuada sobre las contraindicaciones, que en conjunto hacen que las RAM sean más probables.

Aproximadamente el 80% de las prescripciones *Off-Label* carece de evidencia científica sólida<sup>2</sup>, y este grupo presenta las más altas tasas de RAM. Sin embargo, el uso *Off-Label* puede ser clínicamente apropiado dada la com-

plejidad del estado del paciente, la falta de fármacos alternativos efectivos o después de haber agotado los medicamentos aprobados. Cabe destacar que la falta de conocimiento médico de las indicaciones aprobadas demostró ser un factor clave para la prescripción *Off-Label*. Los médicos tienen dificultades para mantenerse al día con la información de medicamentos que se actualiza rápidamente, y esta falta de conocimiento está afectando el adecuado tratamiento de los pacientes. Los estudios han demostrado que la cantidad de medicamentos utilizados por un paciente influye fuertemente en el riesgo de RAM debido a un mayor riesgo de prescripción inadecuada, interacciones fármaco-fármaco e interacciones fármaco-enfermedad. De forma similar a otros estudios, Claire Le Jeune et al.<sup>17</sup> encontraron que las tasas de RAM fueron significativamente más altas entre los pacientes que usan medicamentos de las clases terapéuticas de fármacos antiinfecciosos, cardiovasculares y del sistema nervioso central.

Pocos estudios han investigado las consecuencias de este uso *Off-Label* de medicamentos. Gillick et al.<sup>6</sup> y Turner et al.<sup>15</sup> han demostrado que entre un tercio y la mitad de las reacciones adversas a los medicamentos que se producen en el hospital pediátrico involucran el uso *Off-Label* de medicamentos. En un Centro de Monitoreo Regional Pediátrico piloto en la región de Trent (Reino Unido), el 25% de las prescripciones involucradas en reacciones adversas entre octubre de 1998 y octubre de 1999 eran *Off-Label*.

Egualé y colaboradores<sup>2</sup> proporcionaron evidencia convincente de que la prescripción *Off Label* es frecuentemente inapropiada y que la prescripción en estas circunstancias aumenta sustancialmente el riesgo de un evento adverso.

Según Edwards, usualmente algunos profesionales reportarán éxitos con el uso *Off-Label* de medicamentos, pero no los fracasos. Sin duda, este es otro papel importante para la farmacovigilancia, ya que no hay otra forma para que los profesionales de la salud informen sus experiencias con los medicamentos de una manera que pueda proporcionar un vínculo formal y eficiente a la regulación, y también podría conducir de manera expeditiva al desarrollo de ensayos controlados muy necesarios para comenzar un proceso de análisis de efectividad / riesgo objetivo<sup>3</sup>.

### **Marco normativo en Europa, Estados Unidos y algunos países de la región**

La cuestión bajo estudio ha cobrado especial relevancia en los últimos años en el ámbito europeo tal como se aprecia en el “Estudio sobre el uso

*Off-Label* de productos medicinales en la Unión Europea”<sup>16</sup>, encomendado por la Comisión Europea en 2017. Si bien el marco regulatorio comunitario no regula dicho uso, dejando librada esa facultad a las normativas nacionales, sí se obliga a los Estados Miembros a llevar a cabo la farmacovigilancia de los productos farmacéuticos tanto en sus condiciones de aprobación como fuera de ellas (Directiva 2010/84/EU).

De tal modo, en España, el Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales considera, junto con el uso compasivo y la prescripción de medicamentos no autorizados en España, a la utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas. El Capítulo III, en su artículo 13 establece los requisitos para el acceso a dichos medicamentos, entre los que cabe mencionar el carácter excepcional de la utilización, la ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas, el seguimiento de un protocolo terapéutico asistencial, la justificación por el médico tratante y el consentimiento informado del paciente. Se faculta además a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a elaborar recomendaciones de uso, revisarlas, desarrollar sistemas de intercambio de información y realizar actividades de farmacovigilancia. Se establecen además obligaciones para el médico tratante y el titular de la autorización de comercialización del medicamento, entre las que se encuentra la notificación de las reacciones adversas detectadas.

Francia también ha legislado sobre la temática a través del art. L5121-12-1 del Código de Salud Pública, en su última enmienda por el art. 10 del Decreto 2014-892. Para realizar una prescripción no conforme con la autorización de comercialización, la Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) debe, salvo excepciones debidamente justificadas, emitir previamente una “recomendación temporal de uso”. Dichas recomendaciones son renovables y poseen 3 años de duración. Se debe también implementar el consentimiento informado y realizar el asiento en la historia clínica, además de un protocolo para el monitoreo de la eficacia y seguridad en las condiciones de uso, con el compromiso del titular del producto de realizar la modificación del registro dentro de un plazo determinado.

En el caso de los Estados Unidos de América, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) contempla el “uso no aprobado de medicamentos aprobados” (patología, vía de administración o dosis) deslindando la responsabilidad de la Agencia por la seguridad y eficacia en tales condi-



ciones. La Autoridad Sanitaria recomienda tener en cuenta la aprobación original, la existencia de tratamientos alternativos, los estudios científicos disponibles, los potenciales beneficios y riesgos, la cobertura por el seguro de salud y los ensayos clínicos en donde el paciente podría enrolarse. También se señala la responsabilidad del médico tratante de estar bien informado sobre el producto, poseer una sólida base científica sobre el uso propuesto y mantener los registros correspondientes.

Por otro lado, en Latinoamérica, la regulación de la prescripción *Off-Label* no posee un alcance normativo consolidado. Su aproximación debe realizarse a través de otras reglamentaciones tales como el ejercicio profesional médico, las actividades de promoción de los medicamentos u otras recomendaciones de las autoridades regulatorias competentes.

En efecto, en Argentina dicha modalidad de prescripción no se encuentra legislada. Sin embargo, es uniforme la aceptación de que los profesionales médicos están facultados para realizarla acorde con la Ley 17.132 de Ejercicio Profesional de la Medicina, art. 2, inc. a) y art. 20, numerales 7 y 8, sumado al aval deontológico brindado por Códigos de Ética tales como el de la COMRA (Confederación Médica de la República Argentina) o la AMA (Asociación Médica Argentina). Por su parte, la prohibición de promocionar tal uso se encuentra en el artículo 3, inc. b) de la Resolución del Ministerio de Salud de la Nación 627/2007 sobre “Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta”. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) también ha emitido, en marzo de 2016, un comunicado oficial en armonía con estos lineamientos, señalando que dicho organismo no prohíbe el uso *Off-Label*, pero que tales indicaciones médicas fuera de prospecto “son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, los mismos sean de muy difícil acceso”.

Colombia tampoco posee un marco regulatorio específico para el uso *Off-Label* de medicamentos y también establece la prohibición de realizar la promoción de dicha práctica en el art. 79 del Decreto 677/1995. Por otro lado, el artículo 71 de la Ley 1753 de 2015 del Plan Nacional de Desarrollo 2015-2018 modifica el artículo 88 de la Ley 1438 estableciendo que “el

INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) podrá modificar a solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, las indicaciones, contraindicaciones e interacciones de un medicamento, con base en la evidencia científica y por salud pública”.

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) tampoco regula explícitamente la situación, aunque realiza un elenco completo de los supuestos usos *Off-Label* en el art. 2 de la Resolución RDC 09 de 2015 y, a la vez, hace referencia en el artículo 32 del Código de Ética Médica del Consejo Federal de Medicina a la facultad de los médicos para utilizar todos los medios disponibles y científicamente reconocidos a favor del paciente.

## Conclusiones

El uso *Off-Label* de medicamentos no es ilegal, no consiste en un estudio experimental, y es bastante frecuente en algunas especialidades aportando en muchos casos soluciones ante el fracaso o falta de disponibilidad de fármacos aprobados. Son precisamente la falta de opciones terapéuticas aprobadas efectivas o la falta de accesibilidad a las mismas las principales razones que motivan a los profesionales a incursionar en nuevas opciones, trayendo en algunos casos beneficios para los pacientes.

Sin embargo, la falta de regulación específica de esta práctica expone a profesionales, instituciones y pacientes a mayores riesgos y costos, que puede traer consigo una disminución en el acceso, la efectividad y la seguridad de los tratamientos.

Este tipo de problemas deberían ser abordados por la autoridades sanitarias en cuestión a quien correspondería expedirse respecto a esta práctica y, en caso de avalarlas, establecer un marco de control sobre cómo debe realizarse, quién debe realizar por ejemplo los fraccionamientos y bajo qué marcos de la calidad, reglamentar la información mínima que debe ser brindada al paciente al momento de la decisión y también regular los precios y coberturas de dichos medicamentos, para poder de esta forma asegurar el acceso y la seguridad de toda la población.

Esto lleva directamente a la pregunta de si debe elegirse un enfoque más directo y activo para satisfacer la demanda ética y legal de medicamentos seguros y probados para todos los grupos de pacientes. El uso no aprobado de medicamentos plantea en todos los países un gran problema en el suministro de tratamientos médicos a los pacientes. Los países han tomado

diferentes caminos para manejar el problema y moderar sus posibles efectos negativos. Debido a que el escenario de la prescripción *Off-Label* puede ser diferente de un país a otro en su regulación nacional de medicamentos (un medicamento puede tener un estado de autorización diferente en distintos países) es necesario que los diferentes países encuentren una solución nacional, especialmente en las áreas de derecho farmacéutico y cobertura de seguro de salud.

Podría haber varios tipos de soluciones que pueden implementarse como una disposición provisional. En primer lugar, una lista consensuada de usos no aprobados aceptados, respaldados por evidencia científica, aliviaría al menos parcialmente el trabajo de los médicos en sus consultas diarias. Tal lista también podría ser administrada por el Ministerio de Salud con el apoyo científico de los diferentes actores involucrados. La segunda solución, tal como se practica por ejemplo en Francia, es la evaluación y aprobación de usos específicos no aprobados por un grupo oficial de expertos por tiempos determinados.

Ambas soluciones tendrían el efecto de ayudar a los médicos a manejar las paradojas éticas y legales asociadas con el uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas. Al mismo tiempo, esto probablemente conduzca a indicaciones médicas más seguras, homogéneas y racionales para los pacientes afectados. Sin lugar a dudas, para los ciudadanos y pacientes un enfoque armonizado sería probablemente de mayor valor.

“Buena fe, en el mejor interés del paciente, y sin intención fraudulenta” es un enfoque tridimensional que siempre debería seguirse para prescribir adecuadamente medicamentos; específicamente, los médicos que prescriben medicamentos para el uso *Off-Label* deben estar bien informados sobre el producto, basar su uso en razones científicas firmes y en pruebas médicas sólidas, y mantener registros del uso y los efectos alcanzados (adversos o beneficiosos) con el producto utilizado.

## Bibliografía

1. Maglio, I. *Prescripción de Medicamentos Para Indicaciones no Aprobadas*. Revista Argentina de Infectología Dr. Francisco J. Muñiz 16(4):86-94, Nov 2013.
2. Egualé T, et al. *Association of Off-Label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population*. JAMA Intern Med. 2016;176(1):55-63.
3. Ralph Edwards. Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden. *Pharmacovigilance*. Drug Saf 2011; 34 (10): 795-797.
4. J.P. Real, and S.D. Palma Haya de la Torre y Medina Allende. *Implicancias farmacoterapéuticas y legales del uso Off-Label de medicamentos: el caso del uso oftálmico de los anti-VEGF en Argentina - Ciudad Universitaria Edificio Ciencias II*.
5. Noelia Speranza, Gustavo Tamosiunas. *Boletín Farmacológico: Uso de medicamentos fuera de prospecto - Uso Off-Label de medicamentos: ¿un mal necesario?*  
[http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=185&Itemid=77](http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=185&Itemid=77)
6. Gillick M et al. *Controlling Off-Label Medication Use*. Ann Intern Med. 2009; 150:344-347.
7. García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. *Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica*. Farm Hosp. 2011. doi:10.1016/j.farma.2010.06.011.
8. Carmen González Vázquez, José López Guzmán. *Medicamentos Off-Label: cuestiones terminológicas y conceptuales*. Index Enferm vol.26 no.4 Granada oct./dic. 2017.
9. Benjamin Horen, Jean-Louis Montastruc & Maryse Lapeyre-Mestre. *Adverse drug reactions and Off-Label drug use in paediatric outpatients*. Clin Pharmacol, 54, 665-670.
10. van Grootheest AC, Edwards. *Labelling and Dear Doctor letters: are they noncommittal?* IV. Drug Saf 2002;25 (15):1051-5.
11. Chester B. Good, MD, MPH; Walid F. Gellad, MD, MPH. *Off-Label Drug Use and Adverse Drug Events -Turning up the Heat on Off-Label Prescribing*. JAMA Internal Medicine January 2016 Volume 176, Number 1.
12. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. *Off Label prescribing among office-based physicians*. Arch Intern Med.2006;166(9):1021-1026.
13. Lenk C, Duttge G. *Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective*. TherClin Risk Manag. 2014;10:537-46.
14. Knight Ridder/Tribune News Service, November 2003  
<https://www.highbeam.com/publications/knight-riddertribune-news-service-p4331/november-2003>
15. Turner S1, Nunn AJ, Fielding K, Choonara. *Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study*. Acta Paediatr. 1999 Sep;88(9):965-8.

16. Weda, Joëlle Hoebert, Marcia Vervloet, Carolina Moltó Puigmarti, Nikky Damen, Sascha Marchange, Joris Langedijk, John Lisman, Liset van Dijk. *Study on Off-Label use of medicinal products in the European Union. Marjolein*  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use.pdf)
17. Claire Le Jeune et al. *Off-Label Prescriptions: how to identify them, frame them, announce them and monitor them in Practice?* Therapie 2013;68(4) 233-239.

## 46 / LA IMPORTANCIA DE UNA COMUNICACIÓN EFICAZ EN FARMACOVIGILANCIA

BRUCE HUGMAN

### Introducción

La comunicación eficaz y competente es vital en todos los aspectos de la farmacovigilancia. Si no se logra la mejor comunicación:

- No es posible motivar a los profesionales de la salud ni a los pacientes a informar presuntos efectos perjudiciales causados por los medicamentos.
- No es posible recopilar la amplitud y la calidad de información que se requiere para proteger a los pacientes y salvar vidas.
- No es posible informar a los profesionales de la salud y a los pacientes ni ejercer ninguna influencia para ayudarlos a tomar buenas decisiones y que puedan contar con tratamientos más seguros.

La calidad de las comunicaciones influye en cada faceta de nuestra vida profesional (y privada):

- El desempeño y la confianza en todos los ámbitos laborales (reuniones, planeamiento, relaciones públicas, capacitación, retroalimentación y relaciones tanto internas como externas).
- El prestigio y la eficiencia como individuos, equipos y organizaciones.

La farmacovigilancia corre el riesgo de convertirse en un sistema estéril y burocrático cuando la visión de la seguridad del paciente se ve afectada por la rutina de oficina, el papeleo y las obsesiones administrativas. La FVG debe ser un emprendimiento ágil, dinámico y ambicioso en el que la creatividad en las comunicaciones sea el propósito fundamental, así como la firme determinación por lograr una diferencia real en la salud y el bienestar a nivel mundial.

En este capítulo encontrará

1. Habilidades y conocimientos básicos que sirven para todos los aspectos de la comunicación en materia de farmacovigilancia y todas las facetas de la vida profesional (y, en muchos casos, privada).
2. Orientación para comunicaciones en un rango específico de actividades, proyectos y tareas de farmacovigilancia.

## 1. Habilidades y conocimientos básicos

### ***La interacción y el circuito de la comunicación:***

Se logra una comunicación completa y eficaz cuando un mensaje:

- se adaptó al público (preferentemente a partir de la investigación y la interacción con el público)
- se envió y se cuenta con pruebas de que se ha recibido adecuadamente
- logró el efecto deseado (algún tipo de cambio o acción)
- generó alguna clase de retroalimentación sobre el proceso (¿Funcionó? En caso de haber funcionado, ¿de qué manera? En caso negativo ¿por qué?)
- contribuyó a perfeccionar futuros mensajes

La simple transmisión de un mensaje en una única dirección (generalmente desde el centro hacia afuera) no es comunicación, sino que es básicamente un gesto azaroso e irresponsable que cuenta con pocas probabilidades de éxito. La comunicación es un proceso *interactivo, recíproco y continuo*. Es necesario asegurarse de que, desde un comienzo, todas las comunicaciones estén destinadas a formar una relación de *cooperación* a largo plazo con el público.

En el ciclo de las comunicaciones eficaces, estas son algunas de las cuestiones que requieren de preguntas y respuestas (muchas de las cuales se exponen a continuación):

- ¿Quiénes forman exactamente el público y cuáles son sus necesidades?
- ¿Cuáles son los mejores métodos para llegar a este público?
- ¿Cómo se puede comprobar si el mensaje se recibió y de qué manera se interpretó?
- ¿Cómo se puede saber qué efecto tuvo el mensaje?
- ¿De qué manera se puede establecer algún tipo de interacción beneficiosa con el público?
- ¿Cómo se puede aprender a comunicar en forma más eficaz la próxima vez?

### ***La empatía:***

Esta cualidad es la base de una buena comunicación en todos los ámbitos de la vida.

La empatía es la habilidad de captar, entender y sentir qué significa ser otra persona, aunque solo sea brevemente o en forma parcial:

- sus pensamientos y prioridades
- sus sentimientos y lealtades

- sus preocupaciones y problemas
- su visión del mundo

Si se tiene un mensaje para transmitir a otro (un niño, un anciano, médicos o farmacéuticos, por ejemplo), se debe conocer entonces quién es ese otro, sus circunstancias en el momento de recibir el mensaje, las formas en que probablemente lo comprenda y reaccione y sus actitudes y valores. Debe sentir que se lo comprende; que la comunicación *reconoce* exactamente *quién* es.

**Ejemplo:** si enviamos formularios o documentos largos y complejos a médicos ocupados que tienen muchos pacientes en la sala de espera, se nos verá como irritantes y desconsiderados; “¿No saben que estamos muy ocupados y que no tenemos tiempo para este tipo de cosas?” podrían decir. La comunicación podría fallar por no haber reconocido ni tenido en cuenta la situación real de profesionales ocupados; *no les habremos mostrado empatía*. Gran parte del material que se encuentra a continuación se centra en responder este desafío fundamental.

La empatía es esencialmente el acto maduro de tender una mano en forma emocional e imaginativa. Surge de la escucha y la observación y, por supuesto, de la investigación (véase más abajo), pero también de una disposición a la humildad: mi necesidad urgente de comunicar es secundaria a –y debe estar determinada por– mi comprensión de la naturaleza del público, el nivel de atención que pueden brindar y sus necesidades.

### ***Tipos de público:***

Cada público tiene características y necesidades distintivas. La comunicación debe adaptarse, moldearse y orientarse a un público específico. Es evidente que un mensaje destinado a un pediatra será distinto de uno dirigido a los padres de niños enfermos. Sin embargo, dentro del grupo objetivo de padres, por ejemplo, también habrá distintos grupos con necesidades diferentes; entre ellos, se encontrarán padres que:

- serán ciegos o tendrán visión reducida
- serán analfabetos o semianalfabetos
- tendrán poca educación sobre salud



- hablarán otros idiomas
- estarán alfabetizados, tendrán conocimientos matemáticos y estarán instruidos
- contarán con poca motivación o carecerán de confianza
- serán jóvenes o mayores

Por supuesto que el material impreso no servirá de mucho en el caso de los padres ciegos o con visión reducida; el lenguaje adecuado para las personas instruidas no significará nada para quienes cuentan con un bajo nivel de alfabetización y el idioma de un país no será de utilidad ante grupos numerosos de inmigrantes. Por lo tanto, un mensaje enviado de una sola manera y mediante un único método es probable que no llegue a una gran cantidad de personas. No hay una receta válida para todos.

Es probable que se crea más fácil dirigirse a una categoría de público, como “médico” o “enfermero” pero, incluso de esta manera, se encontrarán grandes diferencias en las características de los individuos. Entre ellas se incluyen:

- nivel de educación y alfabetización
- antigüedad y experiencia
- especialidad e intereses
- motivación y confianza
- condiciones laborales
- compromiso de la organización con (por ejemplo) la seguridad del paciente

Por consiguiente, un profesional de la salud con un alto nivel de motivación y comprometido con el desarrollo de sus conocimientos y su carrera responderá de manera muy diferente de alguien que se encuentra cansado, desmoralizado y sufre una gran presión. En estos casos se requiere de enfoques diferentes o enfoques que implícitamente reconozcan y aborden sus diferencias.

### ***Segmentación del público:***

Por lo tanto, si se deben comunicar las nuevas contraindicaciones o las reacciones adversas de un medicamento, por ejemplo, es necesario considerar todo el público y segmentarlo –fragmentarlo– de manera racional y realista:

- ¿A quiénes se desea llegar o influenciar con este mensaje?
- ¿Cuántos grupos mayoritarios hay en el público?
- ¿Cuántos subgrupos conforman esos grupos más grandes?

- ¿Cuáles son las necesidades de los grupos y los subgrupos identificados?
- De acuerdo con el análisis, ¿cuántas versiones del mensaje se necesitan?

En este tipo de comunicación, es posible identificar las siguientes grandes categorías:

- todos los profesionales de la salud
- los pacientes que consumen, consumieron o probablemente consumirán el medicamento
- el Ministerio de Salud
- los TARC
- los medios

Para cada uno de esos cinco grupos se necesita formular un mensaje distinto (así como utilizar diferentes métodos, véase abajo) pero, dentro de cada uno de los grupos principales, hay varios subgrupos que también requieren distintas versiones del mensaje.

### ***¿Cuál es el error más común e importante en la mayor parte de los comunicados oficiales?***

Es simplemente que los funcionarios se sientan en sus oficinas y transmiten mensajes desde el centro en los que expresan sus deseos y prioridades, pero en realidad no tienen en cuenta al público. Por lo general, utilizan el enfoque de “modelo único”. No es más que una gran pérdida de tiempo porque el impacto de la comunicación resulta casi totalmente imprevisible, en vez de ser consecuencia de la investigación, la selección y el cálculo minucioso. Los comunicados oficiales suelen ser demasiado largos y complicados y depender excesivamente de las palabras (en lugar de utilizarse imágenes y gráficos, videos y otros medios).

### ***¿Cómo saber qué necesita el público?***

Es fácil en la teoría, pero es difícil de lograr: mediante la investigación del público. Todas las organizaciones que ambicionan el éxito lo investigan especialmente las empresas comerciales y los partidos políticos. Si no conocen en detalle a su público, no podrán vender sus productos ni obtener votos. En el caso de FVG y de la seguridad de los pacientes, se debe aspirar al éxito y seguir el ejemplo de quienes saben lo que hacen.

Entonces, ¿qué se debería hacer?

- conversar, preguntar y escuchar permanentemente
- reunirse con grupos representativos del público objetivo (por ejemplo, organizaciones de pacientes) en su ámbito
- encargar una investigación del público
- realizar encuestas (y esta es una especialidad en sí misma)
- evaluar activamente el impacto de nuestras comunicaciones

Esto es de suma importancia en los sistemas de información espontánea (véase a continuación), las advertencias de seguridad y la información sobre beneficios y efectos perjudiciales; de hecho, todas las actividades del área. A quienes dicen: “No contamos con tiempo ni recursos”, se les debe preguntar si las rutinas ineficientes no implican una pérdida de recursos de todos modos. El aprovechamiento de esos mismos recursos podría significar hacer el trabajo de manera eficaz.

Esta interacción con el público es especialmente importante cuando se planea el diseño de nuevos formularios, folletos o comunicaciones de cualquier clase. Es recomendable probar estos materiales con las personas que los recibirán (no con colegas o familiares, ya que no son testigos confiables). Se debe dialogar, escuchar y seguir los consejos que se reciban. Los materiales deben adaptarse a las sugerencias del público. Esto también es válido cuando se proyectan los métodos y canales de comunicación.

### ***Métodos:***

En el siglo XXI, la palabra impresa no es el medio principal con el que la población mundial se informa o forma opinión. Sin embargo, en asuntos regulatorios y FVG aún se depende en gran medida de la palabra impresa; esto reduce significativamente los posibles efectos de las comunicaciones. Las comunicaciones modernas son breves, inmediatas, generalmente electrónicas e interactivas.

Cuando se conoce en detalle al público, se puede tener una idea precisa sobre los medios que les resultarán más accesibles y atractivos. Entre estos se incluye:

- aplicaciones para teléfonos móviles
- redes sociales (Twitter, Facebook, YouTube, etc.)
- internet, correos electrónicos y archivos RSS
- publicaciones profesionales o de interés general

- TV y radio
- folletos impresos
- pósteres
- publicidades
- actividades entre pares (por ejemplo, organizaciones con el interés de una enfermedad específica o reuniones comunitarias)
- coloquios o programas de capacitación
- visitas o asesoramiento individual

Es posible que se necesiten utilizar algunos de estos métodos en forma simultánea o distintos métodos a lo largo del tiempo.

¿Y cuál es la forma más eficaz de comunicarse con alguien y lograr ejercer influencia? Es, por supuesto, mediante el contacto personalizado. Cuanto más cerca del contacto individual (en grupos reducidos, por ejemplo), más probabilidades de éxito tendrá la comunicación. En general, cuanto más lejos del contacto individual (un público numeroso y remoto, por ejemplo), más problemática es la comunicación y mayor es el nivel de creatividad y energía necesario para llegar tan solo a una parte del público total.

Se debe consultar al público sobre sus hábitos y preferencias en cuestiones de comunicación, prestar atención a sus comentarios y seguir sus consejos.

### ***Repetición y variedad:***

A fin de llegar a un pequeño segmento del público y lograr ejercer influencia, se puede necesitar hacer uso de varios canales y repetir el mensaje durante un largo período de tiempo. *Una única comunicación no es comunicación.* ¿Cuántas veces, en la primera oportunidad, nos perdemos los detalles sobre algún tema que alguien nos comunica o nos distraemos cuando leemos? La repetición es esencial.

Para llegar a los demás y ejercer influencia, se debe ser creativo y variar los métodos utilizados, así como continuar la comunicación hasta asegurarse de que el mensaje ha resultado eficaz. Aun así, es necesario seguir recordando el mensaje a las personas porque una vez que se interrumpe la comunicación, el mensaje se disipa. (Esto resulta más evidente en las campañas de salud pública, por ejemplo, sobre sexo seguro; mientras una campaña está activa, los comportamientos cambian y disminuyen las enfermedades de transmisión sexual. Una vez que termina, los comportamientos se revierten y los contagios se incrementan nuevamente.)

La repetición de un mensaje con un mismo formato durante un largo período de tiempo genera, por supuesto, cansancio y falta de atención en el público; por consiguiente, se debe actualizar y renovar el mensaje constantemente (en ningún otro ámbito resulta más evidente que en el de la estimulación de la comunicación de RAM; véase a continuación).

### ***Presentación y diseño:***

En el mundo abundan los diseños impactantes y atractivos –muchas veces memorables– que se promocionan por todos los medios imaginables. Los encontramos en todos los aspectos de la vida: la publicidad, el mobiliario, la ropa, las revistas, los logotipos, los programas de televisión, los dispositivos electrónicos y los automóviles. Están por todos lados. Gran parte de la enorme inversión en diseño tiene el objetivo de atraer nuestra atención e influenciar nuestras elecciones en un ambiente vertiginosamente competitivo y estridente. Millones de personas se sienten cautivadas por los canales de comunicación social: es necesario pensar cómo competir.

¿Cómo se comparan las comunicaciones de FVG y seguridad con los mensajes que compiten en este entorno intenso y apasionante? No pueden compararse. Suelen ser lamentables: aburridas, poco creativas y burocráticas. (Existen magníficas excepciones y, por lo general, provienen de los países con ingresos bajos y medios.)

Es necesario que los mensajes y materiales sean creíbles y visibles, así como eficaces y competitivos. No se cuenta con los recursos ni el tiempo para grandes inversiones en asesoría en diseño o producciones desmesuradas, pero es posible hacerlo mucho mejor sin gastos adicionales o con muy poco dinero. La mayor parte de los documentos y formularios provenientes de fuentes oficiales de todo el mundo son similares: contienen mucho texto, normalmente tienen tipografía, diseño y estructura predeterminados, y mala redacción; no cuentan con imágenes ni gráficos ni tienen estilo u originalidad. No tiene por qué ser así.

La energía creativa puede encontrarse en un empleado actual o comprarse razonablemente a un estudio de diseño local –o a una escuela de arte local–. El agregado de imágenes o gráficos no tiene costo. En internet hay innumerables consejos sobre diseño para cada tipo imaginable de documento, así como de muestras, modelos, imágenes e ilustraciones atractivas para utilizar. Se debe observar de qué manera las empresas comerciales transmiten sus mensajes y diseñan sus formularios.

La forma de presentar los mensajes tendrá un efecto determinante sobre la percepción y el impacto que generen. Es indispensable prestar atención a cómo se ven y asegurarse de que sean atractivos y se adapten perfectamente a los gustos y las necesidades del público (y esto incluye los formularios).

Existen algunos principios simples para que un texto resulte ameno y placentero en una página o una pantalla:

- utilizar márgenes amplios y dejar bastante espacio en blanco (vacío); no comprimir todo
- elegir un tipo de letra (fuente) atractivo, simple y adecuado, pero evitar los que utiliza todo el mundo
- usar un tamaño de fuente que sea fácil de leer y no requiera de una visión perfecta o una lupa (aproximadamente 12 puntos como mínimo resulta atractivo y es fácil de leer para una persona con visión normal)
- seleccionar un tamaño de fuente más grande u otro color para los aspectos prioritarios de un mensaje (véase la próxima sección) y, en general, una fuente más grande para los ancianos o las personas con discapacidad visual
- dar estructura a la página mediante el uso de negritas en títulos y subtítulos (y espacios en blanco)
- utilizar gráficos, tablas, ilustraciones, fotografías, animaciones o videos siempre que sea posible y adecuado
- probar primero las ideas y los materiales con el público específico: escuchar sus opiniones

### ***Estructura, contenido y lenguaje:***

Muchas comunicaciones oficiales, más comúnmente en FVG que en otras áreas, son demasiado densas, largas y complicadas. El punto principal suele quedar oculto entre una abundancia de detalles, muchos de los cuales pueden ser irrelevantes para la mayoría del público.

Existen algunas reglas sencillas para lograr que el texto sea lo más eficaz posible:

- indicar el objetivo principal en el título y en la primera sección o en el primer párrafo
- si el propósito es que los receptores hagan algo (modifiquen sus hábitos de prescripción, por ejemplo), se debe dejar en claro desde el principio
- si está formado por varios mensajes (por ej., en un folleto para el usuario o un prospecto), se debe resumir el contenido mínimo más importante en forma clara y breve (“Si no leerá nada más, lea esto”).

- brindar tantas explicaciones o detalles complementarios como sea necesario
- relegar las pruebas, los detalles o cualquier otra información que no sea indispensable al final (con vínculos de una página web) para que aquellos que deseen leerlos, puedan hacerlo, pero, quienes no quieran, no se pierdan información crucial (o la omitan por completo)

En este proceso se requiere que los objetivos y las prioridades del mensaje sean absolutamente claros, se presenten de manera precisa y se respete estrictamente la jerarquía de importancia. Esto adquiere aún más relevancia en el caso de los mensajes complejos, cuando el riesgo de ambigüedad o confusión es mucho mayor. En caso de no interesarse, el público solo dedicará unos pocos segundos a la lectura del material antes de dispersar su atención.

Es necesario adoptar una postura muy escéptica en relación con el esfuerzo de los receptores de dedicar tiempo a una comunicación; los períodos de atención se miden en segundos y no en minutos. Si la respuesta es favorable, dedicarán un par de minutos y habrá que asegurarse de que capturen la esencia de lo que se desea transmitir en ese período de tiempo tan breve. Si se logra captar su atención durante ese período, es posible que dediquen más tiempo, pero si la primera impresión es negativa no perderán ni siquiera dos minutos. (Esto incluye tanto a profesionales “serios” como a miembros del público general.)

Aquello que parece de vital importancia (principalmente porque se desea cubrir el tema por completo en la medida de lo posible) puede resultar irrelevante o de poco interés para el público. Es necesario preguntarse (en un acto de empatía): ¿qué sentirán los lectores sobre este material y cómo se está presentando?, ¿qué es importante para ellos?

Estos principios rigen para casi todos los tipos de comunicación que se puedan imaginar: cartas, informes, advertencias y consejos, correos electrónicos, información para el usuario o prospectos. La información esencial debe constar al inicio del documento (o página web o publicación en una red social) de manera clara, destacada y elegante y toda información secundaria y complementaria debe mantenerse debidamente separada.

### ***Lenguaje y contenido:***

En términos generales, si se siguen estos principios, se logrará un buen estilo de comunicación:

- preferir siempre un lenguaje simple antes que uno complejo
- evitar el estilo formal; tratar de escribir (o hablar) de manera natural e informal
- evitar el vocabulario técnico, los acrónimos y las abreviaturas siempre que sea posible; en caso de ser necesarios, explicarlos en todos los casos
- utilizar un lenguaje adecuado al público específico
- redactar oraciones cortas (de ser posible, entre 12 y 15 palabras)
- mantener párrafos cortos (de ser posible, entre 6 y 10 oraciones o menos)
- usar viñetas en todas las enumeraciones
- utilizar negritas en los títulos y subtítulos, ya que funcionan como claros indicadores del contenido del texto
- leer el material en voz alta (o pedirle a alguien que lo lea) es la mejor y más confiable de las pruebas de calidad, a excepción de la prueba con el público destinatario

### ***Beneficios:***

La motivación humana es un tema muy complejo, pero probablemente sea cierto afirmar que la mayoría de las decisiones, las acciones y los comportamientos tienen como objetivo la búsqueda de algún beneficio o ventaja o la intención de evitar alguna consecuencia desagradable. La farmacovigilancia depende de la cooperación voluntaria, especialmente de los profesionales de la salud; por lo tanto, para que estén altamente motivados, es esencial que reciban y sientan algún tipo de beneficio a cambio de su participación.

Si el objetivo de las comunicaciones es ejercer influencia sobre las personas, es entonces necesario dejar en claro qué obtendrán si prestan atención. En general, los beneficios que suelen motivar son:

- reconocimiento, aprecio y gratitud
- mejora evidente de la salud, el bienestar, la moral, la confianza o la seguridad propia o ajena
- beneficio económico
- provecho profesional o laboral
- membresía a un grupo especial y selecto
- cooperación con un proyecto o programa de utilidad
- sentido del deber y del trabajo bien hecho

Los dos últimos puntos hacen referencia a beneficios intrínsecos; es decir, una sensación interna de bienestar a partir de la realización de una acción sin la nece-



sidad de una recompensa externa: simplemente nos sentimos complacidos por haber realizado algo útil y valioso. Sin embargo, en el caso de las acciones que quedan fuera de esta esfera especial y, para la mayoría de las personas, un tanto limitada, se necesita de incentivos y beneficios para tomar decisiones y medidas.

Esto es especialmente cierto en una actividad exigente como la de informar supuestas RAM: ¿con qué beneficios cuentan quienes se toman la molestia de informar? ¿Qué beneficios harán que la actividad valga la pena y alentarán a las personas a repetirla? Este tema se aborda en detalle en la sección Información de RAM que está a continuación, pero pueden mencionarse estas posibilidades, entre otras:

- reconocimiento y agradecimiento
- información específica sobre la manera en que un informe contribuyó a mejorar la seguridad de los pacientes
- membresía a un “club de informantes” que cuente con beneficios y privilegios propios
- créditos de educación médica (CME, por su sigla en inglés) continua

Se deben dejar en claro al público cuáles son los beneficios de la comunicación y es necesario comunicarlos de manera persuasiva. Si los beneficios no resultan evidentes, se deberán crear algunos en caso de que realmente se desee que las personas presten atención a lo que se tiene para decir.

### ***Aspectos fundamentales:***

- Desarrollar empatía por el público en general; comprender sus prioridades y necesidades, sus gustos y sentimientos, así como sus preferencias mediante la investigación y la interacción.
- Moldear y adaptar las comunicaciones específicamente a cada público y a los grupos y subgrupos que lo componen.
- Probar los planes y los materiales con cada tipo de público.
- Elegir una variedad de métodos que resulten adecuados para cada tipo de público.
- Repetir los mensajes una y otra vez a todos los públicos.
- Ser creativo y original en cuanto al diseño y a la presentación en todas las comunicaciones.
- Diseñar, estructurar y escribir las comunicaciones según principios simples y básicos.

- Desarrollar e impulsar beneficios para quienes respondan a estas comunicaciones.

## **2. Conocimientos en comunicaciones y habilidades comunicativas específicas sobre farmacovigilancia y seguridad de los pacientes**

### ***Creación y mantenimiento de un centro de FVG***

La comunicación forma parte de la estructura de cualquier organización o proyecto y su calidad es uno de los elementos clave que determinará el éxito o el fracaso.

Cuando se prevé la apertura de un nuevo centro de FVG —o durante el correcto mantenimiento de un centro en funcionamiento— algunas de las cuestiones relativas a la comunicación que merecen atención son:

- desarrollo de una declaración de propósitos y objetivos clara y sólida a partir de la cual puedan evaluarse interna y externamente los logros y que pueda utilizarse como base para realizar las comunicaciones públicas sobre el centro
- identificación de recursos especializados internos o externos que brinden asesoramiento, orientación y, probablemente, realicen el diseño de todo tipo de materiales (folletos, pósters, páginas web, formularios, etc.)
- desarrollo de una identidad y un estilo corporativos que resulten atractivos y coherentes, incluso un logotipo eficaz y memorable, y especificación de la tipografía, los colores y el diseño de la papelería de la empresa, las plantillas para presentaciones y videos, los sitios web y las redes sociales, los folletos, las tarjetas de presentación, etc.
- contratación o formación de al menos una persona que domine el campo de las comunicaciones en general (escritas, impresas, orales o medios modernos), que cuente con suficiente experiencia como para formar parte de la elaboración de políticas y la planificación de las relaciones externas, así como de actividades de todo tipo
- capacitación de un vocero de la organización, que cuente con las mejores habilidades comunicativas, que podría ser o no el gerente de mayor jerarquía
- redacción, diseño y producción de materiales que describan y promuevan la existencia, los propósitos y las ambiciones del centro para diversos públicos:
  - » políticos y ministros
  - » profesionales de la salud
  - » instituciones académicas

- » pacientes y público
- » medios generales y especializados
- reuniones consultivas presenciales con destinatarios clave para promover la existencia del centro y solicitar orientación e ideas sobre qué se debe hacer para funcionar de manera exitosa; especialmente:
  - » conversaciones con profesionales de la salud sobre los métodos de información de RAM que consideran aceptables
  - » reuniones presenciales con periodistas con el objeto de compartir los propósitos y los métodos (y limitaciones) de la farmacovigilancia y solicitar orientación sobre la información que desearían recibir
- alguna clase de comunicación regular con el público en forma de:
  - » boletín impreso o electrónico
  - » alertas e información por correo electrónico
  - » actualizaciones del sitio web
  - » seminarios locales o regionales
  - » publicaciones en blogs o redes sociales
- identificación de las necesidades de capacitación y desarrollo de las habilidades y los recursos formativos dirigidos a:
  - » profesionales de la salud
  - » miembros del comité asesor
  - » gerentes de hospital
  - » periodistas
- creación de canales de acceso a la organización que sean confiables y receptivos (teléfono, fax, correo electrónico, internet y redes sociales) y amplia promoción de los detalles (disponibilidad en los momentos en que los interlocutores deseen ponerse en contacto, incluso fuera del horario laboral o durante los fines de semana)
- de ser posible, diseño y lanzamiento de un sitio web dinámico y de canales en las redes sociales que incluyan una descripción del centro y sus propósitos, así como noticias e información actualizadas y acceso a informes y a mecanismos de respuesta para profesionales y pacientes (donde estén incluidos en el sistema)
- establecimiento de canales de comunicación eficaces con los miembros del comité asesor y con expertos en otras áreas a fin de evaluar la causalidad, detectar señales y responder a cuestiones urgentes o crisis
- preparación de un plan de crisis y de la estrategia de comunicación durante una crisis

### ***Informes de RAM (incluyendo informes de eventos adversos después de la inmunización, ESAVI):***

Esta es una cuestión central de farmacovigilancia que recibe menos atención creativa e inversión de la necesaria. De acuerdo con las investigaciones, los informes recibidos representan entre 2% y 15% de las RAM reales y la gran mayoría de los profesionales de la salud nunca realizan informes. En algunos países, casi todos los informes hacen referencia a reacciones bien conocidas que no revisten gravedad. Todo esto indica que los sistemas de informes espontáneos son fundamentalmente deficientes y esto los convierte en objeto de críticas desfavorables que generan serias dudas sobre su utilidad.

La explicación de estos problemas reside con toda probabilidad en la mala calidad de las comunicaciones que se observa en muchos sistemas, muchos de los cuales son lentos, poco receptivos y burocráticos e imponen semejantes cargas a los posibles informantes que solo unos pocos están dispuestos a participar.

Las siguientes son algunas pautas para aportar vitalidad y energía a los sistemas de informes:

- promover en forma activa y amplia la importancia de la farmacovigilancia
- desarrollar y fomentar la claridad descriptiva de aquello que los notificadores deben comunicar (en muchas ocasiones, los profesionales de la salud no son claros al respecto y no comprenden, por ejemplo, la importancia vital de “presunción” en la evaluación de una RAM ni el significado de “reacción grave” en caso de que sea el objetivo seleccionado al informar)
- en conversaciones con posibles informantes, descifrar sus dudas y vacilaciones; por ejemplo, sobre posibles críticas o demandas como consecuencia del reporte
- consultar a los profesionales de la salud sobre sus condiciones para participar en el sistema: ¿cuánto esfuerzo están dispuestos a realizar? ¿qué métodos consideran aceptables?
- conversar y evaluar formas de reducción al mínimo aceptable de la carga que implica comunicar para los informantes (véase el recuadro con sugerencias al respecto)
- trasladar la carga de la recopilación de información y del informe detallado a otros actores (asistentes, enfermeros, farmacéuticos o personal del centro de FVG)

- evitar dar por sentado que informar inevitablemente exige que los profesionales de la salud completen un formulario extenso y engorroso
- establecer relaciones sólidas y duraderas con los profesionales de la salud tanto de hospitales como de regiones; prestar servicio, brindar apoyo y cooperar con ellos
- reconocer y agradecer individualmente cada informe enviado al centro
- proporcionar comentarios sobre la utilidad de los informes o la forma en que se analizan y utilizan para mejorar la seguridad de los pacientes
- además de agradecer y brindar comentarios, crear beneficios o incentivos para los notificadores (membresías a un club para notificadores; créditos de educación médica (CME) continua; un presente o un vale; reuniones o comidas especiales con informantes; publicación destacada de los informes más útiles del año, etc.)

En farmacovigilancia en general, y en los informes de RAM en particular, existe un dilema constante: se necesita una pronta notificación de sospechas inciertas y sin confirmar de efectos perjudiciales pero, sin embargo, se requieren datos sólidos, robustos y convincentes para evaluar los riesgos y proceder eficazmente. La verdad es que si no se reciben muchas notificaciones, no es posible llegar a esto último.

### ***Cómo reducir la carga que significa notificar un evento adverso:***

¿Qué es lo que se espera principalmente de los profesionales de la salud? Que reconozcan una RAM que se debe notificar. Por lo tanto, ¿cuáles son los métodos de alerta completamente más fáciles y simples que puede utilizar un notificador?

- un mensaje de texto (SMS)
- una línea telefónica
- una tarjeta postal con la dirección previamente impresa y franqueo pago
- un correo electrónico
- aplicaciones para teléfonos inteligentes
- redes sociales (Twitter, Facebook, etc.)
- un sistema simple de notificación por internet (e-reporting)

Una vez recibida la notificación, ya se conoce a los informantes; se realiza un seguimiento del alerta mediante un llamado telefónico y se recopila la información.

**La segunda forma lógica** de reducir la carga es que los notificadores puedan contar con un asistente, técnico, farmacéutico o enfermero designado que reciba el alerta sobre la posible RAM y luego recopile la información, complete el formulario y se encargue de hacérselo firmar. (Esto puede dar muy buenos resultados en los hospitales, donde existe un compromiso con la seguridad de los pacientes desde todo punto de vista.)

**El tercer método** es solicitar que solamente se envíe como alerta mediante alguno de los métodos mencionados anteriormente la información básica del paciente (y probablemente el nombre del medicamento) o la primera sección acotada de un formulario o de una pantalla de informe real. (Aquí la rúbrica diría: *Sírvase completar como mínimo la sección 1; si tiene tiempo, complete el resto del formulario, de lo contrario, envíe solamente la sección 1. Es preferible contar con algún dato que no tener nada de información. Se realizará un seguimiento de su alerta.* A los notificadores debe quedarles claro que pueden modificar sus datos con posterioridad o brindar un informe de seguimiento en caso de que así lo deseen.)

Si se reconoce que completar un formulario compatible con el formato E2b consume mucho tiempo y representa el obstáculo principal a la hora de notificar, entonces se alentará cualquier actividad que favorezca la reducción de este obstáculo. Se observa que dejar de lado el formulario como método principal (y a veces único) de informe puede aportar beneficios adicionales.

- Cuando se consulta a los profesionales de la salud sobre el tiempo y el esfuerzo que están dispuestos a dedicar al reporte y los métodos que prefieren, es probable que se interesen más.
- Si se reduce el umbral para el reporte y la carga total que implica es probable que se registren muchos más casos.
- Si la mayor parte de la tarea de recolección de datos es responsabilidad del personal del centro de FVG y se realiza en forma telefónica, se establecerán relaciones personales con los notificadores, que fomentarán el compromiso y la confianza.
- La recolección de datos por parte del personal del centro de FVG probablemente tenga como consecuencia información más completa y de mejor calidad.
- Si, en el caso de un hospital, por ejemplo, se cuenta con un farmacéutico o enfermero especializado en farmacovigilancia, este profesional adquirirá experiencia y se convertirá en el foco de los esfuerzos en materia de

farmacovigilancia de la institución; además será una persona de contacto importante para el centro de FVG.

### **Un ejemplo claro de éxito:**

En Nueva Zelanda, el Programa de Monitoreo Intensivo de Medicamentos (IMMP) multiplicó su tasa de informes de determinados medicamentos por once al introducir un proyecto de formulario de prescripción por duplicado con casilleros para marcar (“Evento [adverso] desde el último informe: sí/no; primer informe o no”). El informante no tenía más que tildar un casillero mientras escribía la receta. Esto está reduciendo significativamente el umbral de informe. El farmacéutico que dispensaba enviaba luego el duplicado al centro de PV, donde se realizaba el seguimiento con el informante.

### ***No es posible eliminar los formularios por completo:***

Habrán lugares donde, aun con la mayor voluntad, no será posible dejar los formularios de lado. Si es necesario utilizarlos –ya sea en formato de papel o electrónico– entonces deben ser atractivos y amigables, así como tan fáciles y rápidos de completar como sea posible. Se debe consultar al público y poner a prueba las ideas con ellos. A continuación se enumeran algunas sugerencias para elaborar formularios aceptables e, incluso, amenos (probablemente nunca sean interesantes).

- Buscar asesoramiento de un diseñador gráfico. Cuando un aficionado improvisa documentos complejos en su computadora, rara vez logra que el diseño y la tipografía sean elegantes y eficaces. Por lo general, los resultados son realmente terribles y se convierten en muy malos embajadores de FVG.
- Observar los mejores formularios elaborados por empresas comerciales. Investigar y evaluar formularios y diseños en internet (hay miles; algunos son excelentes y otros, pésimos).
- Reducir la información solicitada a un mínimo absoluto. Lograr que sea escueta y concisa.
- Asegurarse de que el formulario tenga bastante “aire” y espacio en blanco: no se debe realizar un diseño atiborrado que lo haga parecer denso e impenetrable (de ser realmente necesario, utilizar dos páginas –pero no más de dos– donde se incluyan los mensajes y las instrucciones).

- Considerar la utilización de papel de color y dos o tres colores diferentes de impresión. Estos detalles deben incluirse al consultar a los profesionales de la salud; mientras el papel de color amarillo se ha impuesto (por ej. el programa Yellow Card [tarjeta amarilla] del Reino Unido y otros países), ese color [como cualquier otro] puede generar otras asociaciones o representar otras cosas en algunos lugares o culturas. Se busca algo aceptable y que se destaque en el escritorio de los profesionales de la salud.
- Incluir en el formulario un encabezado llamativo y agradable, en el que se incluya el logotipo y el nombre de la organización (procurar evitar que luzca demasiado formal y oficial, como si fuera un formulario de impuestos).
- Redactar una invitación amigable a informar (“Se agradece informar cualquier síntoma [grave] que sospeche pueda deberse a una reacción adversa a un medicamento o a cualquier otro problema relacionado con los medicamentos que utiliza su paciente”).
- Dividir el formulario en varias secciones que contengan encabezados en negrita.
- Hacer los casilleros suficientemente grandes para que se adapten a todos los tamaños de letra (incluso el casillero destinado a la firma).
- Usar casilleros para marcar siempre que sea posible.
- Si se utilizan códigos o símbolos (resultados, gravedad, etc.), incluir la referencia en la sección pertinente o cerca de la misma.
- Si se puede incluir texto, asegurarse de que haya espacio suficiente.
- Tratar de suministrar formularios con todos los datos personales del informante previamente impresos (esto podría representar un beneficio una vez que el informante ya presentó un primer informe, o cinco).
- Asegurarse de que el mecanismo de devolución sea lo más simple y económico posible. La mejor opción es una tarjeta prepaga autoadhesiva y con la dirección previamente impresa (Australia solía utilizar justamente esta excelente idea) –al menos deberían ser sobres con la dirección impresa previamente y prepagos– o el envío por fax.
- En el caso de los formularios electrónicos, asegurarse de que, si se debe completar más de una pantalla, el informante pueda volver a las pantallas anteriores para agregar o corregir información y pueda guardar el trabajo realizado hasta el momento de haber una interrupción y se guarde la versión final; utilizar menús y opciones despleables con la mayor frecuencia posible.



- Tener en cuenta incluir de un modo atractivo la opción de información mínima en el formulario: los informantes solo completan la información básica de la sección resaltada y envían el formulario si no cuentan con tiempo como para completarlo todo. (Debido a esta opción, se puede especular que más notificadores completarán realmente todo el formulario ya que no se sentirán obligados a hacerlo sino que podrán elegir.)
- Varios países incluyen instrucciones en el formulario, algunas de las cuales son largas y complejas. Es conveniente que las instrucciones o indicaciones sean lo más simples posible porque, de lo contrario, generarán desaliento y harán que la tarea resulte más tediosa. Si la promoción del programa y la capacitación se realizaron correctamente, se necesitarán menos en el formulario. Sin embargo, los notificadores deberán tener a disposición una fuente de referencia sobre el formulario si así lo requieren: podría ser una hoja plastificada adjunta al suministro original de formularios o una página de internet, cuya dirección conste en todos los formularios. En las clínicas o los hospitales, donde hay contactos clave identificados, estos profesionales podrían estar disponibles también para brindar asesoramiento a los informantes.

A la mayoría no le gusta completar formularios. Pocas personas ocupadas cuentan con el tiempo o la motivación para hacerlo, a menos que se los convenza firmemente de la importancia de la tarea y que sientan que se obtendrán beneficios científicos y personales.

**El centro de FVG debe acusar recibo de todos los formularios recibidos en cuestión de horas** —y no de días, semanas o meses—. Los notificadores cuyos esfuerzos se pierden en el silencio del agujero negro de la burocracia no estarán dispuestos a volver a reportar. Y, aun peor, esto repercutirá negativamente en la reputación del centro como consecuencia de la rápida difusión de su negligencia e ineficiencia. Esta cuestión representa un gran desafío en cualquier ámbito (especialmente si no hay posibilidad de acuse de recibo electrónico), pero debería ser posible mediante el uso de un sistema eficiente y priorizado que cualquier administrador habilidoso podría configurar.

### ***La “cultura” del informe:***

Este es un concepto importante que destaca hasta qué punto un mecanismo exitoso de informe de RAM es mucho más significativo que una serie

de rutinas administrativas. Es posible encontrar una cultura productiva del reporte en los ámbitos donde todos se interesan por la seguridad del paciente; donde todos están alertas ante cualquier situación que perjudique o aqueje a los pacientes, deseen compartir sus descubrimientos y colaboren en la prevención para que no ocurran en otro lugar.

La cultura del informe se establece y fomenta en un centro de FVG que:

- es dinámico, creativo, entusiasta y activo en sus relaciones y actividades
- está en constante comunicación con los profesionales de la salud, los académicos, los periodistas y los pacientes
- colabora genuinamente con todas las partes interesadas y cuyo personal es activo y habla, conversa, solicita y asiste en vez de estar enviando memorandos desde un escritorio
- se propone descubrir y gestionar cada posible riesgo para los pacientes y realiza una campaña permanente, comprometida y activa para lograr este objetivo
- toma decisiones razonables y las explica detenidamente

### ***La comunicación de los riesgos:***

Este tema podría ser suficiente para escribir un libro; no obstante solo se podrá abordar en forma superficial aquí. En medicina, el riesgo es un tema complejo y la comunicación de los riesgos a públicos diferentes es una actividad que requiere de un nivel considerable de comprensión y habilidad.

Estos son algunos de los aspectos fundamentales en relación a la comunicación de riesgos:

- Todos tienen distintos sentimientos y actitudes con respecto al riesgo. Un mismo riesgo puede percibirse de manera muy diferente por distintas personas y su conocimiento generará comportamientos variados (por ejemplo, el riesgo de sufrir un efecto secundario de un medicamento o el de utilizar un teléfono móvil mientras se conduce).
- Las actitudes ante los riesgos están determinadas por un gran número de variables que deben tenerse en cuenta al momento de comunicarlos. Las cuestiones generales, que también pueden influir las actitudes hacia los riesgos en medicina, incluyen variables como:
  - » las actitudes culturales y sociales ante los riesgos que oscilan entre la precaución y la imprudencia (tanto estas como muchas otras variables cambian con el tiempo y sufren la influencia de los acontecimientos de la actualidad)
  - » las expectativas públicas en relación a la seguridad, que suelen ser bas-

tante poco realistas y asumen que los procesos o productos oficialmente aprobados son o deberían ser absolutamente seguros

- » la ubicación personal dentro del amplio espectro que comprende desde la aversión al riesgo hasta la búsqueda del riesgo
- » el hecho de que un riesgo sea voluntario o impuesto (por un lado, deportes extremos y, por el otro, el riesgo no divulgado como consecuencia, por ejemplo, de tratamientos, vacunación obligatoria o contaminación producida por una fábrica); las personas aceptan el primero y tienden a indignarse por los últimos tres
- » los riesgos que afectan a los niños o a individuos vulnerables
- » los riesgos nuevos, inesperados o particularmente desagradables
- » las distintas expresiones para hacer referencia a los riesgos (porcentajes, “uno de cada” en las fórmulas o descripciones verbales (“bajo”, “raro”, etc.) generarán distintas percepciones y sentimientos en diferentes personas que no serán coherentes, o tendrán poca coherencia. Dada una misma información sobre riesgos, un mismo individuo o distintos individuos percibirán ese riesgo de manera diferente en función de sus actitudes y reacciones idiosincráticas a las cifras, las palabras o los gráficos
- » los antecedentes locales o globales recientes de amenazas para la seguridad, enfermedades o medicamentos cuestionables
- » las historias o alarmas que circulan por las redes sociales que suelen ser impactantes pero, probablemente, sean anécdotas poco representativas
- » las decisiones tomadas por las personas en función de su propia seguridad e interés en vez de la adopción de una perspectiva más amplia (la inmunización es un buen ejemplo, así como los retiros del mercado de medicamentos riesgosos que, en realidad, brindan grandes beneficios a algunos pacientes)
- » la medida en que la información sobre riesgos parece provenir de una fuente conocida y confiable
- » el desconocimiento de las estadísticas sobre riesgos, especialmente en los casos de reacciones exageradas a los titulares sobre riesgos relativos (alentados en forma irresponsable)
- Las actitudes hacia los medicamentos y los tratamientos dependerán además de muchos factores individuales:
  - » la gravedad de la enfermedad y sus riesgos intrínsecos (un paciente con una enfermedad terminal estará bien dispuesto a aceptar un tratamiento de alto riesgo, mientras que la madre de un niño sano podrá resistirse a

- asumir incluso el menor de los riesgos de los que cree son los posibles efectos secundarios de la vacunación)
- » las experiencias individuales y familiares relacionadas con la atención médica, ya sean positivas o negativas
  - » la relación con un profesional de la salud y la medida de su comprensión, confiabilidad, claridad en las explicaciones y compromiso con la toma de decisiones conjuntas
  - » el amplio espectro de variables inmediatas de índole personal y social: optimismo/pesimismo; angustia y ansiedad; presiones laborales o económicas; responsabilidades familiares e imagen personal, entre otras muchas más.

Entonces, ¿qué significa todo esto?

- Se deben comprender las actitudes y emociones del público en general a fin de comunicar los riesgos de forma que puedan entenderlos y aprovecharlos al formar sus actitudes y tomar decisiones.
- Es necesario considerar cualquier controversia científica, médica o sobre seguridad de los pacientes que sea reciente o actual y comunicarla de manera que aborde y ayude a superar los obstáculos en la confianza y la comprensión del público sobre un tema nuevo, así como las emociones asociadas.
- Se debe observar y buscar opinión sobre la forma en que el público reacciona a determinados mensajes, comprender cuándo se acierta y cuándo no y modificar el enfoque en el futuro.
- Se deben controlar constantemente las expectativas del público sobre los medicamentos, especialmente el mensaje de que ningún medicamento es ciento por ciento seguro para todas las personas y en todas las circunstancias y de que esto no puede lograrse ni con mayor regulación o más pruebas
- Si se desea que las comunicaciones sobre riesgos (o sobre cualquier otro tema) se tomen con seriedad, la audiencia necesita saber quiénes los transmiten para poder confiar. Esto solo puede lograrse a partir del conocimiento que generan las relaciones a largo plazo y la gestión de las comunicaciones.
- Es necesario investigar las distintas formas de comunicar los riesgos de manera más eficaz a públicos variados y asegurarse de no depender de métodos que solo sean conocidos y cómodos para el que los comunica.
- NO se debe hacer uso ni referencia a estadísticas relativas sobre riesgos sin hacer hincapié en las cifras absolutas.

### ***Señales:***

La detección de señales es una cuestión técnica y científica que se trata en otro capítulo aparte de este manual. Sin embargo, la comunicación sobre qué es y qué significa una señal requiere de un conjunto de habilidades completamente diferente, que se debe considerar aquí.

Lamentablemente, muy pocas poblaciones cuentan con conceptos bien elaborados sobre método científico, incertidumbre o causalidad. Cualquier anécdota sobre un presunto perjuicio grave o una presunta muerte como consecuencia del uso de un medicamento suele generar retiro del mercado del medicamento implicado y críticas hostiles a las autoridades por desprestigiar a los pacientes.

En los ambientes en los que las reacciones precipitadas y los intereses políticos determinan las decisiones, la detección de “supuestas asociaciones” entre un fármaco y una reacción adversa puede tomarse como una prueba de peligro que requiere una acción inmediata. La temporalidad y la importancia de la anécdota (en contraposición a la importancia de las pruebas sólidas) tienden a pasar por alto otras consideraciones.

Cualquiera haya sido la fuente del alerta, la prioridad máxima y urgente siempre es controlar la indignación pública e investigar y solucionar la cuestión lo más rápido posible. La falta inicial de pruebas de causalidad debe hacerse valer con firmeza junto con los denodados esfuerzos por investigar el asunto. Se deben difundir conclusiones preliminares y finales durante los primeros días de ser necesario disipar la ansiedad pública.

Esto significa que la autoridad regulatoria o el centro de FVG debe contar con un equipo de expertos disponible para trabajar en forma inmediata cuando se debe abordar un problema importante. Esto forma parte de la *preparación en caso de crisis*.

### ***¿Por qué la comunicación eficaz de riesgos es tan importante?***

#### ***Pacientes:***

Es un derecho absoluto de los pacientes comprender los riesgos que están asumiendo con un tratamiento o decisión, siempre y cuando puedan definirse y sean capaces de prestar su consentimiento libremente. La imposición de someterse a riesgos no declarados o definidos vagamente es poco ético y puede dar lugar a escándalos públicos o (bastante razonablemente) litigios.

### ***El público:***

Que toda intervención médica implica algún riesgo es un hecho que debe divulgarse ampliamente. Solo cuando se considera que las autoridades regulatorias y los TARC son absolutamente transparentes en sus comunicaciones de información conocida sobre riesgos se establece la confianza del público.

Es objeto de debate si las señales (como datos indicativos que aún no se han analizado o evaluado) deben estar disponibles para el público. Mientras las exigencias de transparencia sugieren que deberían estarlo, algunos argumentan que los riesgos de causar ansiedad o generar alarma son demasiado altos y que solo las señales confirmadas deberían publicarse. Se observa cierta condescendencia en esta idea (“No pueden lidiar con la incertidumbre”), pero también una apreciación realista del riesgo de perjudicar la reputación de un medicamento sin fundamentos. Se trata de un dilema ético y un desafío de comunicación que todos los profesionales de FVG deben dominar.

### ***Métodos para comunicar riesgos:***

Los riesgos de los medicamentos para los pacientes, y la percepción de esos riesgos, son completamente diferentes a los de otros riesgos comunes, como los accidentes de tránsito, y la percepción pública de los mismos. Es bastante cuestionable, entonces, la utilidad de comparar los riesgos de los medicamentos con otros tipos de riesgos. La mayoría de las personas no encontrarán, por ejemplo, ninguna similitud entre las estadísticas de riesgo de morir en un automóvil o de morir en el quirófano.

Existen diversos métodos básicos para transmitir las estadísticas sobre riesgos, pero todos son problemáticos de una manera u otra, y cada paciente o tipo de público reaccionará de manera distinta a todos, obtendrá información más o menos precisa y tomará las decisiones oportunas. Es necesario encontrar el método o los métodos que se adapten perfectamente a la mentalidad y las habilidades del público que se está abordando.

De acuerdo con investigaciones recientes, se sugiere que:

- los descriptores verbales solos (“común”, “raro”) tienden a provocar evaluaciones de riesgos erróneas (particularmente sobrevaloración)
- los números absolutos (1 cada 1000) son mejores, pero
- una combinación de ambos puede causar una perspectiva más exacta y equilibrada

La frecuencia de los riesgos también puede presentarse como un rango (1 cada 100 a 1 cada 1000) y como un rango de porcentaje (1% - 10%).

***Los índices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) son los siguientes:***

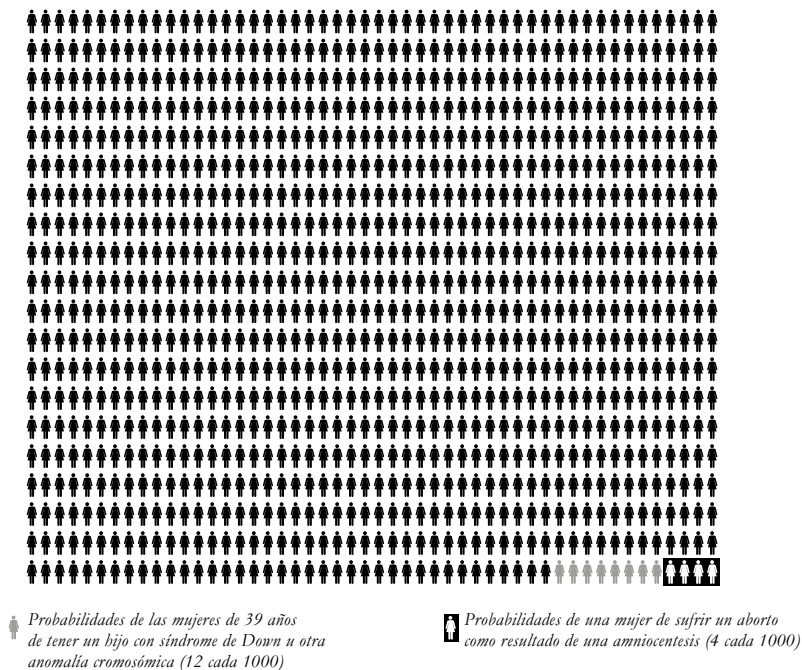
- Muy común  $\geq 1/10$ ; vale decir, 10% de probabilidades o más.
- Común (frecuente)  $> = 1/100$  y  $< 1/10$ ; vale decir, 1% a 10% de probabilidades.
- Poco común (poco frecuente)  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ; vale decir, 0,1% a 1% de probabilidades.
- Raro  $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ; vale decir 0,01% a 0,1% de probabilidades.
- Muy raro  $< 1/10000$ ; vale decir, menos de 0,01% de probabilidades. (Incluso en este caso, es necesario asegurarse de que cualquiera que observe estas cifras comprenderá el significado de los operadores  $<$  y  $>$ ).

Este tipo de presentación, ya sea verbal o escrita, puede resultar muy confusa y estar sujeta a la interpretación individual. (Si nos ponemos a pensar un poco en la descripción “menos de uno cada 10000”, es razonable preguntarse “¿cómo puede resultar afectada menos de una persona?” ¿Se considera que entre 1 y 10 personas cada mil es “poco común”? Pocas personas le encontrarían sentido a un “0,1% de probabilidades” a la hora de tomar decisiones).

Uno de los métodos más promisorios es el uso de material visual, como los desarrollados por el Dr. John Paling. Presenta páginas con íconos (de mujeres, hombres, niños y grupos familiares) en los que se pueden visualizar los números reales. El siguiente es un ejemplo.

## Figura 1: La paleta de Paling para mujeres adultas

*Mil personas - Imágenes que ayudan a entender la probabilidad relativa.*



Este tipo de presentación (que es realmente adecuada solo para frecuencias que se encuentren dentro de un total de 1000 o menos) tiene la enorme ventaja de mostrar en forma simultánea tanto las cifras de personas en riesgo como las de quienes no están en riesgo. Esto logra un equilibrio perfecto del “encuadre” del riesgo a diferencia de, por ejemplo, la declaración “90% de mis pacientes se recuperan por completo” que subestima, e incluso camufla, el hecho de que 10% de los pacientes mueren o no se recuperan bien (este encuadre es inescrupuloso, tendencioso y manipulador). Existen numerosas versiones publicadas sobre este tema que pueden servir como punto de partida para el propio trabajo.

También hay muchas otras técnicas gráficas disponibles (gráficos circulares, gráficos de barras, tablas, etc.). El método (o los métodos) de elección debe adaptarse a la mentalidad y las necesidades de cada paciente; por lo tanto, puede ser necesario experimentar hasta encontrar lo que se busca. Cada paciente aprecia de distinta manera las representaciones verbales y gráficas del riesgo.



### ***El riesgo relativo:***

Muchas alarmas y crisis son consecuencia de los informes periodísticos en los que se utiliza el vocabulario de riesgo relativo: “el riesgo de cáncer se duplica”, etc. Esto puede hacer referencia a un aumento de 2 cada 10000 a 4 cada 10000 (el doble del riesgo relativo) pero, sin las cifras absolutas, que demuestran que pocas personas resultan afectadas, este vocabulario es irresponsable y provocativo.

Una de nuestras tareas generales de índole educativa, especialmente entre los periodistas, es fomentar que el informe de riesgos sea responsable y completo, se evite llamar la atención y el uso de titulares peligrosos y siempre se incluyan números absolutos.

### ***Manejo del riesgo:***

Dado que todos los medicamentos conllevan algún riesgo para alguien en algún lugar, las comunicaciones a los profesionales de la salud y los pacientes deben ser claras y completas:

- efectos secundarios
- contraindicaciones
- restricción de indicaciones
- interacciones
- sobredosis
- almacenamiento adecuado
- medidas a adoptarse en caso de imprevistos

Dichas comunicaciones deben seguir los lineamientos presentados en la primera sección de este capítulo: seleccionar los mensajes más prioritarios, darles mayor prominencia y continuar comunicándolos durante toda la vida del medicamento o procedimiento.

El retiro del mercado de un medicamento como medida definitiva para limitar los riesgos, no siempre es el procedimiento más sensato o humano, aunque en público se lo pida enérgicamente. En este ámbito, tanto la comunicación como los fundamentos de cualquier plan de acción deben ser especialmente claros, convincentes y creíbles. Las decisiones adoptadas recientemente sobre la prescripción de valproato y la prevención del embarazo son un buen ejemplo de un manejo activo –y exigente– del riesgo. En esos momentos, es más importante que nunca que la autoridad regulatoria

o el centro de PV sean conocidos y confiables para que se tome en serio su postura y se respete su asesoramiento.

La gestión del riesgo, una vez que un medicamento sale del laboratorio y ya pasó por la etapa clínica, se basa principalmente en la comunicación eficaz; es decir, la comunicación que genera altos niveles de cumplimiento, especialmente por parte de los profesionales de la salud. Se trata de un área en la que muchas autoridades fracasaron estrepitosamente y existen pruebas suficientes que demuestran que las cartas informativas a los médicos, así como otros métodos, solo tienen un efecto menor (en caso de tenerlo) en la práctica de prescripción. (Véanse a continuación las comunicaciones con los profesionales de la salud para obtener más información.)

### ***La incertidumbre:***

Los periodistas y el público odian la incertidumbre y los problemas que no son susceptibles de explicación. Pero la incertidumbre es una realidad, sobre todo en medicina, y cuando verdaderamente no se cuenta con información, o hay pocas perspectivas de recopilar pruebas fehacientes, tanto nosotros como el público debemos aprender a vivir con la incertidumbre. Debemos afirmar con franqueza que no conocemos la respuesta cuando realmente sea el caso y explicar por qué en detalle y de manera paciente y exhaustiva.

La incertidumbre a veces surge de pruebas cuestionadas o posturas contrarias y ocasionalmente intervienen propósitos inescrupulosos o corruptos. Las autoridades tienen la obligación de declarar sus pruebas y posturas con la mayor firmeza posible que su poder permita, pero no debe ponerse a la defensiva ni ser hostil ante el surgimiento de mejores pruebas o cambios inesperados en una situación. Nadie tiene tiempo o respeto por quienes se aferran a su postura en contra de un caso sólido, nuevo y bien fundamentado. (Se requiere de formas de comunicación mucho más sutiles cuando se interactúa con individuos o grupos que se muestran hostiles ante la evidencia, aunque sea fehaciente.)

### ***Beneficio-perjuicio:***

La explicación de estas características primarias de un medicamento o tratamiento –comúnmente denominado “riesgo-beneficio”– constituye la esencia de una relación satisfactoria y responsable con los pacientes. Sin embargo, suelen presentarse principalmente en términos médicos o farma-

céuticos y no desde la perspectiva de la calidad de vida de los pacientes. En un extremo, por ejemplo, un paciente con una enfermedad terminal podría elegir el beneficio de una mejoría de corto plazo en su calidad de vida en vez de una vida más larga pero de menor calidad y aceptar así tanto un beneficio inmediato como un riesgo mayor de perjuicio. Dichas concesiones pueden ser muy importantes para los pacientes y no aparecer entre las opciones terapéuticas ofrecidas a menos que se investiguen las necesidades y las preferencias de los pacientes.

Las organizaciones de pacientes y las organizaciones con el interés de una enfermedad específica a menudo tienen puntos de vista muy claros sobre estos temas y no siempre están de acuerdo, ni mucho menos, con el pensamiento médico tradicional. Son grupos importantes que deben incluirse en los debates colaborativos y en la planificación realizada por las autoridades regulatorias o los centros de FVG.

Existen diversas perspectivas para ayudar a un paciente a elegir un plan de acción o para brindar una descripción general de un medicamento que requieren atención:

- la eficacia de los tratamientos disponibles
- los riesgos de enfermedades
- los riesgos de la ausencia de tratamiento
- los riesgos comparativos de los tratamientos disponibles
- los beneficios, los perjuicios y las molestias de cualquier plan de acción según la percepción del paciente

No se deben olvidar *los beneficios de la ausencia de tratamiento*, que pueden ser de suma importancia cuando los pacientes (o los padres) exigen soluciones inverosímiles o inadecuadas.

### **Cuestiones a tener en cuenta para las recomendaciones y las elecciones del beneficio – perjuicio:**

- equilibrio entre los efectos deseables y no deseables de un medicamento
  - » esto incluye tanto las molestias como las limitaciones que la elección puede generar a los pacientes, como dieta, movilidad, claridad mental o incomodidad
- calidad de la prueba en relación a:
  - » la eficacia, la efectividad y el beneficio
  - » el riesgo, el perjuicio, la gravedad y la frecuencia
- valores y preferencias
  - » esto afecta a la respuesta del paciente sobre el beneficio, el perjuicio y la molestia, así como sus elecciones sobre calidad de **vida**
- costos y disponibilidad

Este tema se aborda por completo y en forma elegante y práctica en la guía de evaluaciones UpToDate que se encuentra en:

<http://www.uptodate.com/home/about/policies/grade.html>

### ***Comunicaciones con los profesionales de la salud:***

El propósito de la farmacovigilancia es disminuir los riesgos ocasionados por los medicamentos y mejorar la seguridad, la salud y el bienestar de los pacientes. Esta comprensión brinda tres objetivos primarios que debe perseguir nuestro trabajo:

- obtener información sobre cada posible caso de daño a pacientes causado por medicamentos o intervenciones médicas, especialmente si no se conocen con anterioridad, son serios o inesperados. Según la definición moderna de farmacovigilancia, puede tratarse de daño ocasionado por cualquier causa, incluso errores, medicamentos de calidad inferior a la norma y dispositivos, entre otros
- aconsejar y asesorar a los pacientes y al público sobre el uso seguro y responsable de medicamentos de cualquier procedencia (así como brindarles el conocimiento y las habilidades para cuestionar sus medicamentos e interrogar a sus médicos)
- proporcionar la mejor información posible actualizada sobre medicamen-

tos a los profesionales que los prescriben y dispensan para que sus pacientes experimenten los mejores beneficios y el menor daño posible

Las comunicaciones con los profesionales de la salud sobre nuevas cuestiones de seguridad son un gran desafío por una variedad de razones:

- hay muchos profesionales de la salud; están ocupados y muy dispersos
- reciben innumerables comunicaciones comerciales y profesionales, tanto en papel como por correo electrónico, etc.
- suelen sentirse agobiados por la gran cantidad de tareas administrativas y formularios que deben completar
- se sienten satisfechos y familiarizados con un grupo básico de medicamentos que usan en forma rutinaria y creen comprender
- la información actualizada rara vez se encuentra disponible de manera instantánea en el momento de prescribir o dispensar un medicamento, a menos que se realice un esfuerzo especial para referirse a un formulario, sitio web o a otra fuente (la excepción son los sistemas electrónicos de prescripción o dispensación que brindan grandes beneficios)
- no reciben capacitación en métodos administrativos, técnicos o burocráticos y sus prioridades, no suelen concordar con los requisitos de papeleo e investigación

Por lo tanto, el desafío es captar la atención de los profesionales que prescriben y dispensan, y asegurarse de que (a) recuerden la información o (b) verifiquen habitualmente la información más reciente mientras prescriben o dispensan.

Las mejores soluciones, por supuesto, son los sistemas electrónicos que emiten advertencias, contraindicaciones, interacciones, etc., mientras se escribe en la pantalla la prescripción o se dispensa el medicamento. El nivel siguiente es un asistente digital personal o una aplicación para teléfono móvil que se actualiza en forma automática desde una fuente central y permite una referencia inmediata al medicamento en cuestión y a todas sus características. Esto precisa que el médico o el farmacéutico busquen activamente la información y, por consiguiente, exige un grado de motivación positiva. (Lo mismo sucede en el caso de un formulario impreso o un sitio web.)

Si los profesionales de la salud no tienen el hábito de verificar activamente la información más reciente de cada medicamento que prescriben, entonces la seguridad en la prescripción y la dispensación dependen en gran medida de

la poco confiable facultad de la memoria, aunque es posible que los farmacéuticos tengan acceso a un prospecto que pueden examinar y discutir con el paciente. Los farmacéuticos son socios importantes, aunque frecuentemente relegados, en la búsqueda de un uso más seguro de los medicamentos.

La eficacia de las cartas informativas a los profesionales de la salud, las alertas por correo electrónico y la información de boletines y artículos dependen (a) de que se las tenga en cuenta y lea y (b) de que su contenido se recuerde y evoque en el momento de la prescripción o dispensación. Es una aspiración ambiciosa. (La FDA de los EE. UU. emite aproximadamente cuarenta alertas y cambios de etiquetas por mes y, aunque muchos tienen un objetivo específico [anestesiólogos, oncólogos, pediatras, etc.], el inmenso volumen resulta bastante abrumador.) Las investigaciones han demostrado que el impacto de este tipo de comunicaciones en los hábitos de prescripción es variable y, por lo general, decepcionantemente bajo. Incluso donde existen protocolos obligatorios para la dispensación de medicamentos riesgosos (como isotretinoína o valproato, por ejemplo), esto está muy lejos de cumplirse.

El único método que se conoce que es realmente eficaz es el asesoramiento o la visita individual entre un experto y un profesional de la salud, o un pequeño grupo de profesionales. Tradicionalmente, este rol lo desempeñaban representantes de la industria (que justamente suscita cierto recelo) pero, también hay programas en los que farmacéuticos designados por el gobierno o equipos de académicos brindan asistencia en la materia. Este proceso demostró tener efectos duraderos sobre la práctica de prescripción y en la mejora de la seguridad.

Además de las últimas soluciones electrónicas que exceden los recursos de muchos países- y el contacto individual, no existen las soluciones fáciles. Solo es posible aconsejar que las comunicaciones con los profesionales de la salud respeten las buenas prácticas, como se indica en este capítulo, y se sometan a una evaluación constante para conocer el efecto por medio de la investigación y la conversación con los receptores.

- Conocer al público: dirigir y adaptar las comunicaciones a destinatarios específicos.
- Redactar mensajes simples, claros y cortos, y conceder importancia a la información prioritaria en función de las necesidades de los receptores; relegar la información secundaria a notas y enlaces.
- Buscar métodos lo más cercanos posibles al modelo individual, presencial, en grupos pequeños, seminarios, reuniones y conferencias.

- Asegurar que las comunicaciones sumamente prioritarias se repitan a lo largo del tiempo y por diversos canales.
- Solicitar opinión en forma constante sobre los efectos de las comunicaciones y revisar y perfeccionar el contenido y los métodos en vista de la información obtenida de los receptores.

#### **Aspectos fundamentales:**

- La prioridad es brindar información actualizada sobre seguridad y tratamiento en el momento de la prescripción o dispensación; las soluciones electrónicas son de máxima utilidad.
- Consultar a los profesionales de la salud para saber qué sienten sería el método más eficaz de brindarles actualizaciones sobre seguridad y prescripción.
- Utilizar una gran variedad de métodos.
- Medir el impacto de las comunicaciones sobre seguridad y modificarlas y perfeccionarlas constantemente.

#### ***Comunicaciones con los pacientes:***

Buena parte de lo acontecido ha abordado varias cuestiones sobre comunicaciones con los pacientes específicamente o de acuerdo con los principios y métodos generales. Esta sección no se ocupa de las comunicaciones individuales entre los profesionales de la salud y los pacientes, pero no se puede perder de vista que, cada vez que nos comunicamos con grandes cantidades de personas, es necesario pensar también en sus características y necesidades individuales.

En cambio, se centrará en el tema único de los prospectos y los folletos para el paciente o consumidor, ya que son uno de los medios principales que existen en muchas partes del mundo para las autoridades regulatorias y los centros de FVG de asegurar que cierta información sobre seguridad esté disponible para los pacientes. Los principios que avalan esta discusión, no obstante, sirven para cualquier tipo de comunicación sobre seguridad con el resto del mundo: pacientes, medios, políticos y otros interesados.

Si se tiene presente la gran variedad de personas de cualquier población numerosa (personas con discapacidad visual, analfabetos, hablantes de otros idiomas; ocupados, distraídos, imprudentes, etc.), solo es posible concluir que no hay una receta válida para todos y que cualquier material debe tener un objetivo específico de muchas maneras.

La evaluación de varios prospectos permite observar claramente que no se los diseña con el objetivo de ayudar e influenciar de manera eficaz a los pacientes.

- Rara vez priorizan y destacan la información más importante (“Si no leerá nada más, lea esto”).
- Suelen contener innumerables detalles impresos con letra muy pequeña en papeles con tamaños y formas peculiares, algunos de los cuales podrían resultar alarmantes (de leerse).
- Parecen obedecer a la necesidad legal de advertir a fin de cubrir todos los ángulos y las contingencias posibles y con la intención legalmente justificada de exonerar al TARC de las acusaciones de brindar una cobertura de riesgos incompleta y, al mismo tiempo, presentar la información en un formulario que cualquier persona normal jamás leerá (al igual que las condiciones en letra chica de las tarjetas de crédito o las licencias de software). Esto genera escepticismo y desinterés.

Cualquier autoridad responsable de la gestión de la información sobre medicamentos debería exigir que las comunicaciones con los pacientes (de cualquier clase) les resulten comprensibles y satisfagan sus necesidades, según ellos mismos las definen. Cuando los pacientes y las organizaciones de pacientes participaron de la preparación de la información para el paciente, se lograron importantes mejoras. También existen consultoras especializadas que redactan y ponen a prueba la información para el paciente. Las rutinas ineficaces y precipitadas deben eliminarse.

Es necesario recordar también que los pacientes tienen acceso a los medicamentos recetados por medio de distintas fuentes, además de los médicos (incluso internet, el mercado ilegal o compradores de centros comerciales de medicamentos) y que su seguridad depende entonces de su conocimiento general sobre el uso y la seguridad de los medicamentos. Esto indica la necesidad de una comunicación constante con los medios y el público sobre el uso seguro y responsable de los medicamentos.

Dada la inmensa variedad de seres humanos, la palabra impresa solo llegará a una fracción (probablemente una fracción muy pequeña) de ellos; por lo tanto, se debe adoptar una gran variedad de métodos ingeniosos y creativos. No obstante, nada puede reemplazar la consulta individual del paciente con el médico o farmacéutico y es allí donde se deben concentrar los grandes esfuerzos, fundamentalmente para alentar



a los pacientes a ser mucho más exigentes en cuanto a la información que se les brinda<sup>1</sup>.

Además de las comunicaciones oficiales, actualmente existen muchos recursos disponibles para los pacientes, particularmente en internet. Hay sitios respetables y confiables, así como otros que persiguen fines publicitarios, comerciales o tienen otros propósitos dudosos. Existen organizaciones de pacientes y grupos con el interés de una enfermedad específica que pueden brindar sabiduría y experiencia que a veces supera ampliamente la capacidad de un profesional de la salud. Los pacientes que saben manejar las herramientas tecnológicas y conocen bien internet deben apuntar en la dirección de estos ricos recursos. Los formularios impresos o electrónicos diseñados para los pacientes son otro recurso invaluable. Las asociaciones profesionales pueden ser colaboradoras útiles en esta área.

#### **Aspectos fundamentales:**

- La información para los pacientes debe priorizarse de manera selectiva a fin de brindar los datos más importantes, cuyo contenido y presentación estarán determinados por aquello que los pacientes dicen desear y lo que les resulte útil.
- La información para los pacientes de cualquier tipo debe adaptarse a múltiples públicos y presentarse de manera repetitiva mediante una gran variedad de métodos que lleguen a todos, de una forma u otra.
- Los profesionales de la salud deben explicar y conversar con cada paciente sobre los medicamentos y asegurarse su comprensión y el consentimiento para cualquier plan de acción.
- Se debe alentar a los pacientes a ser más críticos y exigentes respecto de la información que esperan recibir de los profesionales de la salud.
- Los materiales diseñados según prioridades burocráticas o legalistas deben separarse totalmente de la información sobre seguridad primaria y relegarse a las notas al pie de página.

---

<sup>1</sup> El Centro de Vigilancia de Uppsala desarrolló una serie de materiales impresos y en video innovadores e interesantes para educar a los pacientes sobre los efectos adversos y los medicamentos falsificados.

Véase [www.takeandtell.org](http://www.takeandtell.org) y <https://www.who-umc.org/safer-use-of-medicines/annie-macs-adventures/>

## **Bibliografía**

. El material de este capítulo se basa en el trabajo del autor para el PV Toolkit, <http://pytoolkit.org/pv-toolkit/>



### **Introducción**

A fin de cumplir con los principales objetivos de la farmacovigilancia, es fundamental comunicar apropiadamente la información de seguridad y dirigirla a sus principales destinatarios; vale decir, pacientes y participantes de estudios clínicos, cuidadores y/o familiares, profesionales de la salud, investigadores, Comités de Ética Independientes y Comités de Revisión Institucional así como al público en general o a las autoridades sanitarias competentes, entre otras partes interesadas. Se trata de una medida clave ante la confirmación de una alerta de seguridad y durante la planificación de las diferentes actividades de mitigación de riesgos y debe considerarse siempre en cada paso de las actividades en curso relacionadas con el control de la seguridad y la evaluación del balance riesgo-beneficio del producto. No obstante, la comunicación eficaz de esta información, especialmente en situaciones no rutinarias, es un arte en sí misma y puede resultar una experiencia muy desafiante dada la diversidad de los destinatarios y su posible influencia en los profesionales de salud, los pacientes y la salud pública en general. Los mensajes equilibrados logran informar adecuadamente a todos los interesados sobre el uso apropiado de un medicamento sin suspender tratamientos necesarios para los pacientes. Por ejemplo, Hamburg y Sharfstein<sup>1</sup> describieron la comunicación de riesgos desde una perspectiva regulatoria como “uno de los mayores desafíos que enfrenta cualquier organismo de salud pública”.

### **Tipos de comunicación en materia de seguridad**

#### **Comunicación rutinaria**

La comunicación de información relevante sobre seguridad proveniente de ensayos clínicos o relacionada con medicamentos comercializados es una práctica habitual de las empresas farmacéuticas y tiene como objetivo principal llegar a las correspondientes partes interesadas, como las autoridades, los profesionales de la salud y los pacientes. Esto incluye la presentación de Informes de Casos Individuales de Seguridad (ICSR),

resúmenes periódicos de seguridad por ejemplo, Informes de Actualización de Seguridad de Drogas en Desarrollo, DSUR, e Informes Periódicos de Seguridad luego de la comercialización de los productos, (PSUR), Planes de Gestión de Riesgos (PGR) o información sobre el producto contenida en el prospecto de envase. Se requiere que los titulares de autorización para el registro y la comercialización (TARC) implementen todos los procesos y los procedimientos necesarios en su sistema de farmacovigilancia de acuerdo con las normas vigentes.

Asimismo, las autoridades sanitarias desempeñan un rol importante al cumplir con su función de supervisión y satisfacer las necesidades y expectativas de los profesionales de salud, los pacientes y el público en general de ser informados adecuadamente acerca de cuestiones importantes sobre seguridad y el uso adecuado de los medicamentos.

### **Comunicación no rutinaria**

La mayor parte de los informes sobre cuestiones de seguridad de medicamentos se realizan en forma diaria de acuerdo con la legislación vigente y forman parte del sistema de cumplimiento habitual de farmacovigilancia de una empresa farmacéutica. En ocasiones puede resultar necesario comunicar mensajes de manera urgente y/o reiterada como consecuencia de imprevistos graves en materia de seguridad que constituyen un riesgo para los pacientes, los participantes de estudios clínicos o la salud pública en general. En ese caso, se debe presentar una “carta informativa al investigador” si se trata de un ensayo clínico o una “comunicación directa a los profesionales de la salud”, también conocida como “carta informativa al médico”, si se refiere a productos aprobados y disponibles en el mercado.

El inicio de la comunicación directa a los profesionales de la salud por medio de una carta informativa puede ser responsabilidad tanto de la autoridad regulatoria como del propio TARC de un medicamento y es necesario que se realice cuando los profesionales de salud deban recibir alertas sobre información de relevancia nueva o actualizada en materia de seguridad. Es posible que las autoridades exijan que se las contacte previamente a la difusión de la información para revisar su contenido. Los lineamientos regulatorios sobre las comunicaciones no rutinarias por cuestiones de seguridad se detallan en las normas correspondientes<sup>2,3</sup> y dependen exclusivamente del sistema sanitario local. Las autoridades pueden sugerir el uso de un modelo

de cartas al profesional y un plan de comunicación específicos<sup>2</sup>.

La finalidad de estas cartas informativas es respaldar la decisión de uso de un medicamento o adecuar el comportamiento de los profesionales de salud o los pacientes habida cuenta de la nueva información de reducción de riesgos. Algunos ejemplos de información que pueden incluirse en una carta informativa son los siguientes:

- modificación de la autorización para la comercialización por razones de seguridad (suspensión, revocación o interrupción)
- limitación de una indicación o cambio en la dosis recomendada, nueva contraindicación o modificación importante en las advertencias o precauciones
- impacto en el perfil de riesgo-beneficio; vale decir, aparición de un nuevo riesgo o cambio en la frecuencia o la gravedad de un riesgo conocido; eficacia menor a la esperada
- recomendaciones para prevenir o tratar reacciones adversas o evitar mala utilización o errores de medicación
- evaluación inicial o en curso de una cuestión importante de la seguridad del producto

En función del ciclo de vida del medicamento también se debe compartir este tipo de cartas informativas con los investigadores, los participantes del estudio clínico y los organismos correspondientes en caso de que se utilice el medicamento aprobado en el contexto de una investigación clínica o un estudio posterior a la comercialización. Esto también rige para las actividades iniciadas por los investigadores de las que un TARC tome conocimiento. Asimismo, debe verificarse si el medicamento forma parte de un programa de uso compasivo o de un programa de características similares.

La información sobre seguridad proveniente de compuestos que no cuentan con autorización para la comercialización y que debe notificarse en forma urgente a fin de preservar la salud de los participantes de un estudio clínico debe siempre incluirse en una carta informativa al investigador. Por ejemplo, ante el caso en que un investigador deba adoptar una medida de seguridad con el objeto de proteger a los sujetos de un estudio clínico de un peligro inmediato para su salud tal como el control adicional de eventos adversos de interés especial, detalles sobre prevención y/o reducción de riesgos o recomendaciones o consejos sobre seguridad destinados a pacientes. También se requiere comunicar a los investigadores cuando el patrocinador de un estudio decide modificar o detener de

manera inmediata un estudio clínico por motivos de seguridad a partir de la recomendación de un comité de revisión de datos independiente. La información también debe transmitirse a las autoridades correspondientes y a los Comités de Ética Independientes y al Comité de Revisión Institucional.

En algunas jurisdicciones, ante un caso de cese temporal en la incorporación de sujetos nuevos, interrupción del tratamiento de los sujetos de estudio o cambio inmediato en los procedimientos del estudio por cuestiones de seguridad corresponde tomar Medidas Urgentes de Seguridad. Debe considerarse iniciar estas medidas ante la falta de eficacia del medicamento en fase de investigación clínica utilizado en el tratamiento de una enfermedad que represente una amenaza para la vida, desenlace imprevisto de un evento adverso (EA) (por ej., muerte), una serie de reacciones adversas o un aumento en la intensidad o la frecuencia de los EA previstos. Además puede solicitarse el cambio de los procedimientos del estudio para evitar EA serios. Otras situaciones incluyen cuestiones relacionadas con el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP). Según las circunstancias, las Medidas Urgentes de Seguridad pueden implementarse en forma inmediata sin necesidad de obtener autorización previa de las autoridades sanitarias correspondientes; no obstante, posteriormente se debe notificar siempre a las Autoridades Regulatorias de la implementación de ellas.

### **Factores de éxito en la comunicación de información relevante sobre seguridad**

En general, la comunicación *ad hoc* sobre temas de seguridad sólo puede considerarse exitosa si genera un comportamiento adecuado destinado a proteger a los pacientes, los sujetos de estudio y la salud pública, y respalda una decisión de tratamiento consciente y bien informada. Se deben tener en cuenta criterios e indicadores cuantitativos y/o cualitativos, especialmente cuando la comunicación esté asociada a una actividad adicional de reducción de riesgos como parte de un Plan de Gestión de Riesgos.

Los aspectos clave para el éxito en la comunicación de información relevante sobre seguridad son:

- Enfoque coordinado, constante y oportuno con la colaboración y la participación de todas las partes interesadas y asesoramiento profesional para asegurar que los mensajes adecuados lleguen al público correcto en el momento justo de acuerdo con la legislación correspondiente. Se debe con-

siderar la designación de un coordinador principal y el diálogo continuo con especialistas externos.

- Difusión de información basada en la evidencia precisa y relevante que contextualice adecuadamente las opciones alternativas de tratamiento, que sea completa e incluya detalles pertinentes sobre seriedad, gravedad y frecuencia de un riesgo determinado.
- Pautas claras sobre el tratamiento de los pacientes y la prevención de las reacciones adversas que puedan experimentar, descripción detallada de factores de riesgo, tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta el inicio de los efectos adversos y reversibilidad de las posibles reacciones adversas al medicamento.
- Respaldo de las actividades proactivas de reducción de riesgos; por consiguiente, se considera que una carta informativa al profesional es una herramienta adicional de reducción de riesgos en algunas jurisdicciones.
- Ponderación de los correspondientes destinatarios objetivos, las expresiones apropiadas (por ej. lenguaje fácil de comprender y formato de preguntas y respuestas) y las preferencias de recepción de la información (por ej. páginas web, redes sociales, comunicados de prensa, boletines informativos, publicaciones científicas y de organismos profesionales y organizaciones de pacientes).
- Consideración de las características del sistema local de salud, el uso y el estado de la autorización del medicamento y las repercusiones para la salud pública con el objeto de adaptar el medio de comunicación al contexto nacional y a las preferencias del canal de comunicación a utilizar.

### **El ámbito regulatorio. Algunos ejemplos.**

En algunas normas regulatorias locales se describen con más detalle las herramientas y los métodos utilizados para comunicar la información sobre seguridad. En general, la forma en que se comparte la información sobre seguridad puede diferir del contenido que debe comunicarse, los destinatarios y el sistema local de salud. Por ejemplo, el módulo XV<sup>1</sup> de los lineamientos europeos sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP) está dedicado a este tema y hace referencia a la información sobre el producto, a los informes públicos de evaluación y, especialmente, a las comunicaciones directas a los profesionales de la salud<sup>2</sup>. En concreto, en dicho módulo se diferencia entre “comunicación” y “transparencia”; este



último concepto hace referencia a brindar acceso público a la información. De Vries y colaboradores<sup>4</sup> realizaron una encuesta basada en internet para analizar las prácticas de las autoridades sanitarias europeas en materia de comunicaciones sobre seguridad y los conocimientos y las preferencias de los médicos generalistas de la zona acerca de las comunicaciones sobre cuestiones de seguridad. Concluyeron que las prácticas actuales son relativamente similares entre las autoridades europeas. En cuanto a los médicos generalistas, a pesar de que la mayoría estaba al tanto de las comunicaciones urgentes y prefería mantener los mismos informantes, sus preferencias de formato—es decir, versión electrónica o versión impresa—difierían de un país a otro.

La Dirección Federal de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) permite el acceso fácil a los profesionales de salud y del público en general a información de importancia en cuestiones de seguridad relacionadas con los medicamentos aprobados por ese organismo en una página de internet destinada exclusivamente a tal fin. Desde julio de 2011 cabe destacar que ésta también está disponible en español<sup>5</sup>. Además, las comunicaciones referidas a la seguridad de los medicamentos pueden difundirse por medios online y otras plataformas de internet ya que constituyen una fuente principal de información médica para los pacientes, los profesionales de salud y el público en general<sup>6</sup>.

En varias publicaciones se analizó el impacto de esas comunicaciones y su presencia en las redes sociales y las búsquedas efectuadas en Google y en plataformas como Wikipedia, por ejemplo, en relación a la información sobre el medicamento sedante e hipnótico zolpidem y el riesgo de conducir vehículos a la mañana siguiente y la recomendación de comenzar con una dosis más baja, especialmente en el caso de las mujeres Kesselheim y colaboradores<sup>7</sup>. consideran que esos análisis son una parte esencial que permiten optimizar la eficacia de las comunicaciones regulatorias sobre los riesgos identificados. Woloshin y colaboradores<sup>8</sup> llevaron a cabo un análisis cuali-cuantitativo de la cobertura mediática de fácil comprensión a fin de caracterizar la cantidad y el contenido de las comunicaciones sobre zolpidem. Encontraron diferencias en la profundidad con la que se transmitieron los mensajes y destacaron la importancia de una adecuada preparación para los mensajes más relevantes.

Por medio de algunos estudios de seguimiento, se investigaron los cambios en los hábitos de prescripción y los datos sobre consumo de medicamentos tras las comunicaciones efectuadas sobre zolpidem. Kesselheim y colaboradores<sup>9</sup>

observaron un cambio a favor de las formulaciones de menor dosis en concordancia con las sugerencias de la FDA. Sinha y colaboradores<sup>10</sup> brindan recomendaciones respecto de la presencia de la FDA en las redes sociales y señalan la necesidad de utilizar una estrategia de comunicación apropiada y la importancia de tener siempre en cuenta las preferencias de los usuarios en la temática.

## Bibliografía

1. Hamburg, M A; Sharfstein, JM. *The FDA as a Public Health Agency*, N Engl J Med. 2009. 360:2493-2495.
2. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XV – Safety communication* (Rev 1). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137666.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137666.pdf) Consultado: 25 marzo 2018.
3. Guidance for Industry and FDA Staff. *Dear Health Care Provider Letters: Improving Communication of Important Safety Information*. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm233769.pdf> Consultado: 25 marzo 2018.
4. de Vries ST, van der Sar MJM, Cupelli A, and all. *Communication on Safety of Medicines in Europe: Current Practices and General Practitioners' Awareness and Preferences*. Drug Saf. 2017. 40:729-742.
5. *Drug Safety Communications*. Disponible en <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm199082.htm> Consultado: 25 marzo 2018.
6. Hwang TJ, Bourgeois FT, Seeger JD. *Drug safety in the digital age*. N Engl J Med. 2014. 370:2460-2462.
7. Kesselheim AS, Campbell EG, Schneeweiss S and all. *Methodological Approaches to Evaluate the Impact of FDA Drug Safety Communications*. Drug Saf. 2015. 38:565–575.
8. Woloshin S, Schwartz LM, Dejene S, and all. *Media Coverage of FDA Drug Safety Communications about Zolpidem: A Quantitative and Qualitative Analysis*. J Health Commun. 2017. 22:365-372.
9. Kesselheim AS, Donneyong M, Dal Pan GJ, and all. *Changes in prescribing and healthcare resource utilization after FDA Drug Safety Communications involving zolpidem-containing medications*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017. 26:712-721.10
10. Sinha MS, Freifeld CC, Brownstein JS, and all. *Social Media Impact of the Food and Drug Administration's Drug Safety Communication Messaging About Zolpidem: Mixed-Methods Analysis*. JMIR Public Health Surveill. 2018. 4:e1.



### **Resumen**

El principal objetivo de la farmacovigilancia es prevenir, en la medida de lo posible, los efectos adversos de los medicamentos. Para esto, la educación de los profesionales de la salud, en especial médicos, farmacéuticos, enfermeros y odontólogos, es esencial y tiene que estar enfocada en tres aspectos:

- Primero, el concepto básico de que todos los medicamentos –incluso los más ampliamente utilizados– pueden producir efectos adversos, de diferente gravedad, algunos conocidos y otros no.
- El conocimiento sólido de los fármacos que el profesional prescribe o dispensa, o que pueden ser utilizados por el paciente al que se trata, para evitar los efectos adversos dependientes de la acción del fármaco y los que se puedan producir por las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- El papel de la notificación de los efectos adversos de los medicamentos en los aspectos reguladores y en el conocimiento científico.

La formación universitaria de grado debe proporcionar, como mínimo, competencias básicas y suficientes que garanticen:

- una prescripción/dispensación/administración apropiada y segura de medicamentos en la práctica clínica general,
- la capacidad de identificar reacciones adversas con diverso grado de certeza y
- el conocimiento de cómo notificar las sospechas de efectos adversos de medicamentos a los centros nacionales de farmacovigilancia.

Adicionalmente, la formación de grado debe proporcionar conceptos y competencias acerca de búsqueda de información, presentación de casos y de series de casos, interpretación de estudios farmacoepidemiológicos formales.

La formación en temas específicos de farmacovigilancia, desarrollo de estudios, identificación de señales, etc. se debería plantear de preferencia en una formación de posgrado, de manera escalonada, y siempre atendiendo a

problemas concretos que hayan surgido en la práctica y a las necesidades de salud de la población a la que pertenece la Universidad.

## **Introducción**

El conocimiento de la medicina en todos los campos, y el de la terapéutica farmacológica en particular, ha avanzado de forma contundente en el último siglo. Se ha logrado efectividad en la terapéutica farmacológica de muchas enfermedades y la expectativa de vida se ha prolongado. Se aisló la insulina, se desarrollaron agentes orales para la diabetes tipo 2 y para el control de los factores de riesgo y prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares lo que, juntamente con el desarrollo de técnicas de diagnóstico y de procedimientos quirúrgicos, ha prolongado la expectativa de vida de estos pacientes. El desarrollo de vacunas y de agentes antimicrobianos cambió radicalmente la vida de millones de personas. La terapéutica contra el cáncer ha logrado controlar con éxito algunas neoplasias o brindar una mayor supervivencia en muchas otras.

Sin embargo, las patologías altamente prevalentes siguen presentando interrogantes básicos no resueltos. Las batallas ganadas con la terapéutica antimicrobiana contra enfermedades infecciosas están complicadas por la resistencia bacteriana, en gran parte generada por el uso indiscriminado de los antibióticos. Una gran parte de la morbilidad de los pacientes aparece ahora generada por el uso de fármacos, y las reacciones adversas graves, en muchos casos conocidas y evitables, contribuyen a una mayor mortalidad de pacientes hospitalizados o no.

Se enseña que todos los fármacos presentan efectos adversos, algunos conocidos y otros no. Sin embargo, la educación médica se ha centrado en las indicaciones y en los efectos beneficiosos que los agentes farmacológicos pueden aportar. Los efectos adversos conocidos se mencionan en todos los libros de texto, en los prospectos incluidos en los envases y en la información reguladora de los productos, pero sus posibles efectos negativos sobre la salud de los pacientes expuestos y sobre la salud pública no están cuantificados en toda su extensión y gravedad.

La compartimentalización y especialización del conocimiento médico y farmacológico contrasta con el uso extendido de los agentes farmacológicos que, en mayor o menor medida, está al alcance de prácticamente todos los actores del sistema de salud (pacientes, farmacéuticos, médicos, personal

de enfermería). Por el contrario, el conocimiento extenso y complejo que sustenta el desarrollo y la regulación de fármacos está mayoritariamente en el ámbito de reguladores, industria farmacéutica y científicos especializados. Fundamentalmente, los efectos adversos de los medicamentos no parecen haber sido suficientemente bien comunicados, los profesionales de la salud no los conocen adecuadamente o no están suficientemente internalizados.

Si bien la dispensación y venta de medicamentos está regulada y sujeta al ejercicio profesional, en muchos países –entre los que se encuentra la Argentina–, en la práctica, cualquier persona puede comprar un gran número de medicamentos sin la correspondiente prescripción médica (lo que implica: sin diagnóstico médico). Sumado a esto, el consejo farmacéutico está en la práctica en manos de idóneos, y no de profesionales farmacéuticos. La venta de medicamentos de prescripción sin receta médica fomenta la automedicación y es causa de un número desconocido de efectos adversos y de retrasos diagnósticos que pueden ser muy graves.

Sumado a esto, la sociedad como conjunto percibe fundamentalmente los beneficios de los fármacos, a pesar de los desastres colectivos que dieron origen a la farmacovigilancia. Los pacientes muchas veces eligen ir a la farmacia directamente, y no a un médico. Cuando consultan a un médico, esperan, en la mayoría de los casos, la prescripción de medicamentos para sus síntomas más que un diagnóstico y el tratamiento de su enfermedad, si lo existiera.

La publicidad de medicamentos de venta libre enfatiza los aspectos beneficiosos de los medicamentos y menciona en letra muy pequeña sus riesgos. Más allá de esta publicidad abierta, los medios de comunicación difunden en mayor medida los beneficios de los medicamentos que sus riesgos y agregan un condicionamiento social para que el médico prescriba.

La base de la farmacovigilancia y de la vigilancia post-comercialización se fundamenta en las observaciones de los efectos adversos de los fármacos en la práctica clínica y en el mundo real. El enfoque actual de la seguridad de los medicamentos no solamente se refiere a sus propiedades farmacológicas sino a cómo se utiliza en la práctica clínica y también a la confiabilidad del origen del producto y a la integridad de la calidad del producto a lo largo de toda la cadena de distribución (*Dal Pan, 2013*). En este enfoque más centrado en el paciente, la vigilancia de los efectos del medicamento en el paciente ha dado lugar a la inclusión de las notificaciones de pacientes, a la búsqueda de efectos adversos en las redes sociales y a otras estrategias, en parte como

alternativas a la baja notificación de efectos adversos por parte de los profesionales de la salud. Esta baja notificación es desconocida en su magnitud, y es crítica en algunas regiones, entre ellas América Latina.

Los médicos clínicos, los farmacéuticos de la comunidad y de hospital, y los enfermeros son los profesionales de la salud que están en contacto con el mayor número de pacientes de toda condición social y nivel cultural. Los profesionales de la salud, incluso los que están involucrados en la regulación y control de la producción y venta de medicamentos, son los que generan, al fin de cuentas, las condiciones para la venta sin prescripción, y quienes prescriben y administran medicamentos que pueden causar morbilidad y mortalidad. La Universidad tiene la obligación de formar profesionales de la salud con conocimiento sólido de los agentes farmacológicos que utilizan, que traten de evitar los errores de prescripción y que tengan la capacidad de detectar o sospechar los efectos adversos de los fármacos y la motivación de comunicarlos.

Existen diversas propuestas de currícula para la enseñanza de la farmacología y de la farmacovigilancia. Si bien constituyen una valiosa guía, solamente se captará el interés de la audiencia si se trata de brindar una respuesta a sus propios interrogantes y a los problemas de sus pacientes.

## **Objetivos de la enseñanza de farmacovigilancia en la Universidad**

Para contribuir a los objetivos de la farmacovigilancia, la enseñanza de grado de las ciencias de la salud debe proporcionar tres ejes básicos de conocimiento.

### **• Efectos adversos**

Todos los medicamentos presentan efectos adversos y pueden causar reacciones de hipersensibilidad y lesiones órgano-específicos, independientemente de su frecuencia de uso. No existen medicamentos “100% seguros”. Estos efectos pueden manifestarse en distinto grado en diferentes individuos. Existen pacientes con especial vulnerabilidad por su patología, edad, sexo o estado funcional.

Existen individuos genéticamente susceptibles para presentar determinados efectos adversos.

### **• Medicamentos más utilizados**

Se debe garantizar un conocimiento sólido de los fármacos que el profesional prescribe o dispensa, o que pueden ser utilizados por el paciente al

que se trata, para evitar los efectos adversos dependientes de la acción del fármaco y los que se puedan producir por las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. El reconocimiento de los pacientes que pueden presentar efectos adversos por sus condiciones fisiológicas o patológicas, o la posibilidad de presentación de variaciones farmacogenéticas del paciente al que se administra.

### • **Sistemas de farmacovigilancia**

Se debe garantizar conocimiento del papel de la notificación de los efectos adversos de los medicamentos en los aspectos reguladores y en el conocimiento científico.

Los aspectos reguladores que pueden ser influidos por la información aportada por las notificaciones incluyen modificación de prospectos, emisión de alertas o información de seguridad específica y la modificación de las condiciones de autorización de comercialización del agente, que puede llegar a la retirada del mercado del producto.

Las notificaciones de efectos adversos y los estudios formales de farmacovigilancia contribuyen al conocimiento científico acerca de las relaciones entre la presentación de síntomas, signos o enfermedades y la exposición a fármacos, y pueden aportar hipótesis o elementos para la generación de hipótesis acerca de su mecanismo de producción, lo que a su vez puede contribuir a la prevención de tales efectos adversos. En su formación de grado los profesionales tienen que recibir los conceptos y articular los elementos para lograr la competencia profesional, en cuanto a prescripción, dispensación y administración de los medicamentos, y al reconocimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos. Esta competencia tiene que tener la amplitud y el nivel mínimo suficiente que permita una práctica profesional que salvaguarde la seguridad de los pacientes.

Otros objetivos de la enseñanza de la farmacovigilancia en la Universidad son:

- Crear conciencia crítica y actitudes activas con respecto a problemas tales como la polimedicación, la resistencia bacteriana y la prescripción no respaldada por una sólida evidencia científica.
- Identificar la cascada prescriptiva.
- Modificar actitudes: notificar, evitar errores prescriptivos.
- Mejorar la comunicación con el paciente.
- Hacer que el médico generalista se sienta autorizado a prescribir (aun cuando los medicamentos sospechados hayan sido prescritos por especialistas).



- Identificar fuentes de información científica confiable.
- Crear el hábito de la consulta de información sobre efectos adversos de medicamentos.

### **La enseñanza universitaria de las ciencias médicas**

La Universidad tiene el papel fundamental de garantizar que sus graduados posean las competencias básicas, necesarias y suficientes, para el ejercicio de la profesión. La Universidad interviene también de manera activa y coordinada con otras instituciones (colegios profesionales, asociaciones de especialistas, hospitales y otros centros de formación) en la formación de especialistas y en la formación continuada y cumple o debe cumplir un papel central en la reacreditación de profesionales.

La educación de los profesionales de la salud se cumple en dos etapas: la formación de grado y la formación de posgrado, sea de especialización o de formación continuada. En las dos etapas es fundamental la enseñanza de los efectos adversos y de la farmacovigilancia.

El conocimiento que se brinda debe preparar al profesional o futuro profesional para enfrentar:

- La cada vez mayor complejidad de la terapéutica farmacológica, nuevos desarrollos farmacológicos que extienden el uso de medicamentos a nuevas áreas. Los agentes biológicos monoclonales están disponibles para nuevas indicaciones.
- La complejidad creciente de la atención médica. Pruebas de laboratorio y métodos por imágenes que requieren conocimientos especializados para su indicación e interpretación.
- Nuevas entidades clínicas, con alta promoción científica y difusión en medios informativos. Prescripción de medicación psiquiátrica a largo plazo para la modificación del estado emocional y de las conductas de los pacientes.
- Especialización y subespecialización de la medicina.
- Aumento del uso de medicamentos en atención primaria y secundaria.
- Aumento de la edad de la población, pacientes con mayor número de comorbilidades, más susceptibles para presentar efectos adversos y con mayor riesgo de interacciones farmacológicas.
- Aumento de la población institucionalizada, muchos con deterioro cognitivo o demencias, y elevado número de medicamentos.
- En ciertos ámbitos (urbanos, con acceso a Internet) el médico puede tener a un

paciente más informado o quizás desinformado, de acuerdo con las fuentes de divulgación científica o seudocientífica que haya consultado, lo que puede hacer variar la actitud del paciente ante la prescripción o la adherencia al tratamiento.

- En muchos casos, la información sobre medicamentos nuevos o existentes que le llega al profesional proviene de la propaganda médica, que suele sobreestimar los beneficios de fármacos y de los resultados de estudios, y omite o minimiza los riesgos.

Se ha señalado que, si bien el médico al graduarse no está habilitado para realizar prácticas complejas, desde el primer día en que se matricula está habilitado para prescribir medicamentos que pueden tener efectos muy intensos sobre el organismo (*Maxwell, 2003*).

La prescripción y administración de más de un medicamento es frecuente. La información sobre interacciones es a menudo compleja. Con objetivos docentes, hay que proporcionar datos simples y claros, pero es importante que los alumnos internalicen la necesidad de búsqueda de información actualizada sobre interacciones y de cómo se debe interpretar adecuadamente esta información. Es muy importante que los estudiantes de medicina reciban enseñanza sobre interacciones, sus mecanismos y efectos, cómo buscar información y cómo evitarlas (*Aronson, 2007*). Los estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos pueden proporcionar datos acerca de las variaciones en la biodisponibilidad, pero –dependiendo del agente farmacológico y de la patología en la que se indica– es posible que no nos brinde información adecuada acerca de las manifestaciones clínicas en la población que utiliza esos medicamentos.

Los errores de medicación, y entre ellos los errores de prescripción, pueden causar efectos adversos que pueden ser muy graves. Se han realizado estudios donde se observa que los errores de prescripción son más frecuentes en los médicos en sus primeros años posgraduación (*Ashcroft, 2015*). Un estudio evaluó las competencias prescriptivas de médicos observó que las competencias prescriptivas habían mejorado tras 6 meses de práctica clínica (*Thomas, 2014*). Esto equivale a decir que los errores de medicación revelan una falencia en la formación de grado de los profesionales, que se puede ir corrigiendo en la práctica y a costa de la salud de los pacientes. Los errores cometidos por médicos de llegan al 40% de todos los errores de medicación de bajas dosis de metotrexate recabados en cuatro bases de datos danesas (*Perregaard, 2015*). Un estudio refiere que el 10% de los ingresos hospitalarios en nosocomios del Reino Unido se debían a errores

de prescripción, y lo relaciona, entre otras causas, con el bajo nivel de formación en terapéutica farmacológica que reciben los médicos (*Breckenridge, 2012*). En un estudio realizado en Australia, menos de la mitad de los graduados respondieron que sentían que estaban adecuadamente entrenados para prescribir, y la mayoría indicó que hubieran querido tener más entrenamiento en farmacología durante su carrera (*Thomas, 2014*). En un estudio se refiere que el 96% de los estudiantes del último año de medicina que recibieron una suplementación educativa de varios aspectos de la terapia farmacológica, incluyendo interacciones farmacológicas, consideraron que esta educación los ayudaba a no cometer errores de medicación (*Aronson, 2007*).

En una revisión sistemática, en 25 artículos que describían las competencias de los alumnos del último año de medicina y 47 artículos que las evaluaban, se refiere que los estudiantes manifiestan falta de preparación, falta de confianza en sus capacidades y conocimientos, específicamente en cuanto a la prescripción de antimicrobianos y de farmacovigilancia. Sin embargo, no se logró identificar un consenso claro entre docentes de farmacología clínica con respecto a qué competencias deben tener los estudiantes de medicina al momento de su graduación (*Brickman, 2018*).

Por este motivo, las facultades de medicina deben garantizar que quienes egresan tengan un sólido conocimiento de la farmacoterapéutica básica y clínica, de los medicamentos más comúnmente prescritos y de los efectos adversos que pueden ocasionar. Es fundamental la discusión y el consenso sobre las competencias mínimas que deben tener los médicos que se gradúan.

## **Educación de posgrado**

La educación de posgrado debe apuntar a dos audiencias:

- Para los profesionales que han recibido una formación básica adecuada en farmacovigilancia, trabajar con contenidos avanzados y problemas más complejos.
- Para los profesionales cuyas currícula de grado no proporcionó la formación mínima en farmacovigilancia, proporcionar los contenidos básicos.

La educación de posgrado permite la interacción entre diversas profesiones (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, odontólogos, etc.), lo que enriquece el debate con diferentes puntos de vista.

## **Modalidad de la enseñanza**

Al abordar un contenido dado, hay que tener en cuenta los problemas concretos que enfrenta diariamente cada alumno, sus conceptos previos, su percepción del problema que se trata. Los ejemplos de casos clínicos son el modo más adecuado de abordar un tema. En lo posible, esos casos clínicos deberían provenir del entorno (hospital, experiencias de médicos de atención primaria).

Un diseño adaptativo de los contenidos de la enseñanza en base a problemas que surjan espontáneamente de las audiencias favorece el interés de los participantes y mejora el resultado del aprendizaje.

## **Información sobre efectos adversos**

Para acceder a la creciente información sobre los efectos de los medicamentos el médico clínico debe invertir una gran cantidad de tiempo y dedicación, lo que es difícil en las condiciones de sobrecarga de trabajo habituales. La comunicación con centros de farmacovigilancia es una forma de facilitarle al profesional de la salud esta información, con la desventaja de que las dudas del profesional pueden ser muy específicas y no estar disponibles al instante.

A continuación, una propuesta de contenidos básicos y avanzados en diferentes áreas para profesionales que se desempeñan en el ámbito clínico (esta propuesta no contempla entrenamiento específico en aspectos reguladores o de detección y evaluación de señales).

**Tabla 1:**  
**Propuesta de contenidos básicos y avanzados en detección, evaluación y prevención de reacciones adversas a medicamentos y conducta terapéutica**

	Enseñanza de grado / Formación continuada	Enseñanza específica de posgrado
<b>Principios básicos</b>	Definir un efecto adverso de medicamentos y conocer otros problemas relacionados con el uso de los medicamentos.	
	Reconocer las limitaciones de la información disponible. Conocer que se pueden presentar efectos adversos no descriptos o desconocidos. Conocer fuentes de la información de eficacia y seguridad de los medicamentos.	
	Conocer la frecuencia de los efectos adversos de los medicamentos en la población y su impacto en la salud pública.	Investigación de efectos adversos raros o no descriptos.
	Susceptibilidad para la manifestación de efectos adversos debido a factores fisiológicos o patológicos.	
	Conocer las clasificaciones más frecuentes de las reacciones adversas a medicamentos (AB, ABCDEF) y ser capaz de identificarlas.	Conocer otras clasificaciones (ABC, DoTS, Hallas, Pichler).
	Variedad de presentación (severidad y gravedad).	
<b>Hipersensibilidad a fármacos</b> Clasificación Gell-Coombs aplicada a fármacos	Identificar y caracterizar una reacción anafiláctica.	Importancia del diagnóstico adecuado.
	Conocer factores de riesgo para alergia/anafilaxia.	
	Saber que la alergia o reacción anafiláctica es posible sin antecedente conocido de exposición previa al agente.	
	Medicamentos más frecuentemente causantes de alergia.	
	Tipos y modos de presentación de hipersensibilidad tardía.	Identificar tiempo de presentación, relación con cambios de dosis, administración intermitente.
<b>Efectos adversos órgano-específicos</b>	Lesión hepática inducida por fármacos.	Mecanismos, frecuencia.
	Lesión renal inducida por fármacos.	Efectos adversos órgano-específicos

<b>Farmacogenética y efectos adversos</b>	Concepto general de variabilidad farmacogenética.	
	Variabilidad en la disposición de fármacos de causa farmacogenética.	
	Enzimas metabolizadoras que presentan variabilidad farmacogenética y principales clases de medicamentos metabolizados.	Frecuencia de presentación de variaciones farmacogenéticas, impacto clínico.
	Variabilidad de efectos (farmacodinamia) de causa farmacogenética.	
	Reacciones adversas de hipersensibilidad de causa farmacogenética.	
<b>Diagnóstico, interpretación y conducta ante los efectos adversos</b>	En el curso de un tratamiento o tras la exposición a un fármaco, evaluación de nuevos síntomas y signos como posibles efectos adversos de medicamentos.	
	Algoritmo de causalidad OMS y escala de Naranjo.	
	Decisiones terapéuticas basadas en datos clínicos y de laboratorio (insuficiencia renal y hepática, RIN, citología) y en datos de farmacocinética.	Sospecha de reacciones adversas y decisiones terapéuticas en un contexto riesgo/beneficio más complejo.
<b>Prevención de efectos adversos de medicamentos</b>	Factores del paciente que aumentan susceptibilidad a presentar reacciones adversas.	
	Factores del paciente en la decisión terapéutica.	
	Fuentes de información escrita (impresa o virtual) y centros de información de medicamentos.	Entrenamiento en la búsqueda de información y consulta con centros de información. Evaluación de la información.
	Consejo al paciente y frecuencia del control de efectos adversos.	
<b>Conducta ante efectos adversos</b>	Presentación de opciones: retirada de medicamentos, disminución de dosis, de prescripción, sustitución de fármacos alternativos.	Discusión de casos clínico complejos, análisis y discusión de información disponible (guías terapéuticas, información de producto).
	Concepto y ejemplos de cascada prescriptiva.	

**Tabla 2:**  
**Propuesta de contenidos mínimos de farmacovigilancia en la educación universitaria de grado y posgrado**

	Enseñanza de grado / Formación continuada	Enseñanza específica de posgrado
<b>Fuentes de información de efectos adversos</b>	Desarrollo de fármacos. Fundamentos de la autorización de comercialización. Vigilancia poscomercialización.	Desarrollo de los requerimientos reguladores. Regulación nacional, y de otros países/regiones.
<b>Sistemas de Farmacovigilancia</b>	Conocer el Sistema de Farmacovigilancia Nacional.	Conocer Sistemas de Farmacovigilancia Internacionales.
	Conocer las modalidades de notificación en distintos soportes (en papel, vía Internet, por teléfono, etc.): a centros de farmacovigilancia, a la autoridad reguladora nacional.	Consulta de bases de datos de farmacovigilancia de acceso público.
	Crear conciencia acerca de la importancia de notificación de efectos adversos por parte del profesional de la salud.	Búsqueda de fuentes de datos (bibliográficas, bases de datos, información de producto). Consulta de sitios web de organismos reguladores y otras instituciones y organizaciones.
	Conocer los elementos mínimos que debe contener una notificación para ser evaluable.	Análisis de casos clínicos, detección de reacciones adversas y entrenamiento en notificación.
		Diseño e interpretación de estudios en el ámbito de la actividad del profesional.
	Conocer los programas de Farmacovigilancia Intensiva.	
	Conocer cómo sospechar desvíos de calidad en un producto, cómo notificarlos y cómo enviar las muestras.	
	Conocer cómo se notifica la sospecha de medicamento falsificado.	
	Conocer la importancia de la notificación de los errores de medicación y cómo se notifican.	
<b>Comunicación</b>	Entrenar en confeccionar una notificación de sospecha de efectos adversos con los datos necesarios y relevantes. Protección de la identidad del paciente.	Entrenamiento en la redacción de comunicación de un caso o de una serie de casos de sospecha de efectos adversos de medicamentos.
	Anamnesis enfocada en los medicamentos administrados, tiempo de administración, dosis, vía) y cómo comunicar al paciente los efectos adversos.	Entrenamiento en el relevamiento de datos, debatir estrategias de comunicación al paciente y a la sociedad.

**Tabla 3:**  
**Propuesta de contenidos mínimos sobre interacciones farmacológicas en la educación universitaria de grado y posgrado**

	Enseñanza de grado / Formación continuada	Enseñanza específica
<b>Conceptos generales</b> de interacciones fármaco- fármaco y alimento-fármaco	Interacciones con objetivo terapéutico e interacciones causantes de reacciones adversas.	
	Mecanismos farmacocinéticos: Identificación de características farmacocinéticas que pueden favorecer las interacciones.	Profundizar conocimientos en transportadores, metabolismo, eliminación. Interacciones producidas por el fármaco y por sus metabolitos.
	Interacciones entre medicamentos administrados por vías de administración tópicas o locales y los administrados por vía sistémica.	Conocer las características, aportes y limitaciones de los ensayos clínicos farmacocinéticos que evalúan interacciones.
	Metabolismo hepático: inducción enzimáticos e inhibición enzimática.	
	Eliminación renal.	Toxicidad renal e interacciones por fallo en la eliminación.
	Mecanismos farmacodinámicos.	
	Epidemiología. Potencial de interacciones en polimedicados.	Identificar perfil de pacientes en los que las interacciones puedan presentar manifestaciones clínicas adversas.
<b>Prevención y tratamiento</b> de efectos adversos debidos a interacciones	Consulta y evaluación de información contenida en el prospecto o información de producto para evitar reacciones adversas debidas a interacciones.	Evaluación de información contenida en el prospecto o información de producto. Otras fuentes de información.
	Ajuste de dosis para evitar reacciones adversas causadas por interacciones.	
	Ajuste de dosis para tratar reacciones adversas causadas por interacciones.	



<b>Farmacogenética y efectos adversos</b>	Concepto general de variabilidad farmacogenética.	
	Variabilidad en la disposición de fármacos de causa farmacogenética.	
	Enzimas metabolizadoras que presentan variabilidad farmacogenética y principales clases de medicamentos metabolizados.	Frecuencia de presentación de variaciones farmacogenéticas, impacto clínico.
	Variabilidad de efectos (farmacodinamia) de causa farmacogenética.	
	Reacciones adversas de hipersensibilidad de causa farmacogenética.	
<b>Diagnóstico, interpretación y conducta ante los efectos adversos</b>	En el curso de un tratamiento o tras la exposición a un fármaco, evaluación de nuevos síntomas y signos como posibles efectos adversos de medicamentos.	
	Algoritmo de causalidad OMS y escala de Naranjo.	
	Decisiones terapéuticas basadas en datos clínicos y de laboratorio (insuficiencia renal y hepática, RIN, citología) y en datos de farmacocinética.	Sospecha de reacciones adversas y decisiones terapéuticas en un contexto riesgo/beneficio más complejo.
<b>Prevención de efectos adversos de medicamentos</b>	Factores del paciente que aumentan susceptibilidad a presentar reacciones adversas.	
	Factores del paciente en la decisión terapéutica.	
	Fuentes de información escrita (impresa o virtual) y centros de información de medicamentos.	Entrenamiento en la búsqueda de información y consulta con centros de información. Evaluación de la información.
	Consejo al paciente y frecuencia del control de efectos adversos.	
<b>Conducta ante efectos adversos</b>	Presentación de opciones: retirada de medicamentos, disminución de dosis, de prescripción, sustitución de fármacos alternativos.	Discusión de casos clínico complejos, análisis y discusión de información disponible (guías terapéuticas, información de producto).
	Concepto y ejemplos de cascada prescriptiva.	

**Tabla 4:**  
**Propuesta de contenidos mínimos sobre errores de medicación**  
**en la educación universitaria de grado y posgrado**

	Enseñanza de grado / Formación continuada	Enseñanza específica de posgrado
<b>Errores de medicación</b> <b>Conceptos básicos</b>	Tipos de errores de medicación.	
	Identificar causas.	En casos particulares, análisis de causas y propuesta para evitar errores de medicación identificados.
	Importancia y gravedad de los errores de medicación.	
	Cómo notificar errores de medicación.	
	Prevención de errores de medicación.	
	Importancia del trabajo en equipo para reducir los errores de medicación.	Estrategias de comunicación y trabajo en equipo para reducción de errores de medicación identificados.
<b>Motivación/Actitud</b>	No “naturalizar” los errores de medicación.	

## Conclusión

Con referencia a los profesionales de la salud, la función de la Universidad es formar y capacitar profesionales con capacidades clínicas y científicas para utilizar las diferentes terapias –entre ellas y de forma destacada, la terapéutica farmacológica– de manera de maximizar sus beneficios y minimizar los riesgos. Esto no se cumple en un ámbito teórico, debe cumplirse en el ámbito real de la comunidad en la que la Universidad está inserta.

En 1998 se publicó el trabajo de Lazarou y Pomeranz que ubicaba los efectos adversos de medicamentos como la 4ª causa de muerte en EEUU, a partir de una proyección de datos de hospitales. En 2004 se publicó el trabajo de Pirmohamed en el que se observó que las internaciones relacionadas con efectos adversos de medicamentos en dos hospitales de Inglaterra estaban relacionadas con grupos terapéuticos ampliamente utilizados: bajas dosis de aspirina, diuréticos, cumarínicos, y antiinflamatorios no esteroideos, siendo la mayoría de los efectos adversos prevenibles.

El panorama no ha mejorado desde entonces, más bien lo contrario. Los efectos adversos de los medicamentos se postulan ahora como la tercera causa de muerte, entran en escena fármacos no cardiovasculares (antidepresivos, antipsicóticos).

Las causas son múltiples: el aumento de población expuesta, el aumento de la edad de las poblaciones, el aumento del número de fármacos, el número de fármacos administrados a los pacientes, la utilización de fármacos como modificador de comportamientos, la facilidad del uso de fármacos sin prescripción médica, la presión mediática. Los efectos adversos no se estudian ni se documentan de forma comparable a los beneficios de los fármacos. A pesar de todos estos factores, y de las estrategias de incremento de venta de fármacos (entre los que se incluye de manera destacada la función de publicidad directamente dirigida a los médicos a través de representantes de la industria), es innegable que la Universidad y los propios profesionales de la salud tenemos a la vez una gran responsabilidad y una gran oportunidad.

Cuando se producen errores prescriptivos u otros errores de medicación, cuando no se detectan los efectos adversos de los medicamentos, no se comunican y no se investigan es la Universidad –como primer formador de profesionales– la principal responsable. Los que la integramos debemos revisar permanentemente, como institución, la formación en farmacoterapéutica y farmacovigilancia. Educar en la correcta prescripción y en la farmacovigilancia contribuye a evitar una parte sustancial de iatrogenia y a una mejor detección de efectos adversos.

## Bibliografía

- . Dal Pan GJ. *Ongoing challenges in pharmacovigilance*. Drug Saf. 2014 Jan;37(1):1-8.
- . Herrera Comoglio R, Alesso L. (2017) *Teaching Pharmacovigilance in University*. En: Edwards I, Lindquist M. (eds) *Pharmacovigilance*. Adis, Cham Print ISBN 978-3-319-40399-1 Online ISBN 978-3-319-40400-4.
- . Beckmann J, Hagemann U, Bahri P, Bate A, Boyd IW, Dal Pan GJ, Edwards BD, Edwards IR, Hartigan-Go K, Lindquist M, McEwen J, Moride Y, Olsson S, Pal SN, Soulaymani-Bencheikh R, Tuccori M, Vaca CP, Wong IC. *Teaching pharmacovigilance: the WHO-ISoP core elements of a comprehensive modular curriculum*. Drug Saf. 2014 Oct;37(10):743-59.
- . Ashcroft DM, Lewis PJ, Tully MP, Farragher TM, Taylor D, Wass V, Williams SD, Dornan T. Prevalence, Nature, *Severity and Risk Factors for Prescribing Errors in Hospital*

- Inpatients: Prospective Study in 20 UK Hospitals*. Drug Saf. 2015 Sep;38(9):833-43.
- . Thomas JS, Koo M, Shakib S, Wu J, Khanal S. *Impact of a compulsory final year medical student curriculum on junior doctor prescribing*. Intern Med J. 2014 Feb;44(2):156-60.
- . Aronson JK. *Communicating information about drug interactions*. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:637-9.
- . Perregaard H, Aronson JK, Dalhoff K, Hellebek A. *Medication errors detected in non-traditional databases: types of errors in methotrexate dosing as listed in four different Danish registers*. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Nov;71(11):1375-9. doi: 10.1007/s00228-015-1910-3. Epub 2015 Aug 11.
- . Breckenridge RA. *Prescribing Errors in UK Hospitals: Problems and Solutions*. Ann Med Surg (Lond). 2012 Feb 18;2(1):1-2.
- . Brinkman DJ, Tichelaar J, Graaf S, Otten RHJ, Richir MC, van Agtmael MA. *Do final-year medical students have sufficient prescribing competencies? A systematic literature review*. Br J Clin Pharmacol. 2018 Apr;84(4):615-635.
- . Maxwell S, Walley T; BPS Clinical Section Committee *Teaching safe and effective prescribing in UK medical schools: a core curriculum for tomorrow's doctors*. Br J Clin Pharmacol. 2003 Jun;55(6):496-503.
- . Ross S, Maxwell S. *Prescribing and the core curriculum for tomorrow's doctors: BPS curriculum in clinical pharmacology and prescribing for medical students*. Br J Clin Pharmacol. 2012 Oct;74(4):644-61.
- . Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
- . Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. BMJ. 2004 Jul 3;329(7456):15-9.



### **Rol de las asociaciones de pacientes: la voz informada de los pacientes**

Para entender el protagonismo de las asociaciones de pacientes lo mejor es remitirse a su propias definiciones; Bettina Ryll, MD, PhD, defensora de pacientes y miembro fundadora de Melanoma Patient Network Europe y también presidente del Grupo de Trabajo de Defensa de Pacientes de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) dice: “los defensores de los pacientes emergen como nuevos actores clave (*Patient Advocates Emerge as Key Stakeholders*)”. Son los defensores, la voz informada de los pacientes (*Patient Advocates: The Informed Voice of Patient*)<sup>1</sup>. Esta defensora continúa definiéndose como: “Somos defensores de pacientes sofisticados que entienden el sistema sanitario en el que se encuentran y que también necesitan comprender los desarrollos científicos que están ocurriendo en su área de enfermedad y presentar esos desarrollos científicos a los pacientes, para que podamos obtener innovaciones para los pacientes de una manera más rápida de lo que estamos actualmente. Los líderes de los grupos de pacientes están en las mesas de debate en función de los pacientes, y eso significa que no somos simplemente pacientes, sino que realmente estamos aquí como defensores y esa es una distinción importante”. Concluye que los defensores se adaptaron, se capacitaron, pero aún no están integrados totalmente.

Asimismo Wikipedia refiere<sup>2</sup> que el **defensor del paciente** puede ser un individuo o una organización, a menudo, aunque no siempre, preocupado por un grupo específico de trastornos. Los términos defensor (*advocacy* en inglés) del paciente y defensa del paciente pueden referirse tanto a defensores individuales que brindan servicios, como a organizaciones cuyas funciones se extienden a pacientes individuales. Algunos defensores de pacientes trabajan para las instituciones que son directamente responsables de la atención del paciente. Con respecto a sus orígenes de la defensa del paciente en su forma actual, se remonta a los primeros días de la investigación y el tratamiento del cáncer, en la década de 1950. Es parte de la noción de Cuidado Total/*Total Care*, un término acuñado por Sidney Farber, un médico de Harvard e investigador del cáncer.

La misión es generalmente compartida en todas las asociaciones. “La misión de esta organización sería doble: empoderar a los defensores y consumidores para que naveguen por nuestro sistema de salud de manera efectiva, y para facilitar decisiones informadas en torno a una atención de alta calidad, oportuna, segura y asequible”<sup>3</sup>.

También surge la pregunta: ¿qué hacen las asociaciones de pacientes? Parafraseando a Bettina Ryll: “Obtienen información sobre su enfermedad, y obviamente están interesados en saberlo todo y entonces van a los congresos porque son el lugar perfecto, se obtiene actualizaciones de primera mano, reportan en vivo desde la reunión a sus compañeros; tienen blogs, tuitean y están en las redes sociales porque los pacientes quieren saber y no tienen tiempo y quieren saberlo en el momento”.

La seguridad de los medicamentos forma parte del proceso de seguridad del paciente. Las intervenciones de atención a la salud se realizan con el propósito de beneficiar a los pacientes en base al conocimiento científico disponible, pero también pueden causarles daño. La combinación compleja de procesos asistenciales, de tecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento y las interacciones humanas que constituyen el sistema moderno de prestación para la atención de la salud de los pacientes, sin duda aporta beneficios importantes a la salud de la población en su conjunto y al paciente en particular. Sin embargo conllevan un riesgo a veces inevitable de que ocurran eventos adversos, estos ocurren y conforme aumentan los estudios al respecto, se pone de manifiesto que la frecuencia es alta<sup>4</sup>.

### **¿Cómo están organizadas?**

Desde lo macro encontramos la Alianza Internacional de Organizaciones de Pacientes (IAPO, por sus siglas en inglés)<sup>5</sup> surge desde 1994 y desde 2001 trabaja junto con la OMS. Está registrada como una organización benéfica en el Reino Unido. En 2014 realizó el sexto Congreso Mundial de Pacientes “Mejor acceso, mejor salud: Un enfoque centrado en el paciente a la cobertura universal de salud”. La misma presenta un status consultivo especial en el ECOSOC. Son signatarios originales del Marco de Consenso para la Colaboración de Ética que se desarrolla con las asociaciones profesionales internacionales de salud y la industria farmacéutica internacional<sup>6</sup>.

En lo micro se organizan según la enfermedad que padezcan, el ejemplo más descollante se describe en Lancet “Las lecciones de empoderamiento

de pacientes las da la comunidad de enfermedades raras”<sup>77</sup> que comenta: “Si bien los procesos participativos son fundamentales para obtener resultados de empoderamiento, la participación solo es suficiente si se tiene la capacidad de desafiar instituciones no receptivas u opresivas y de reparación de desequilibrios. En la comunidad, los pacientes deben participar en el proceso de toma de decisiones a través de grupos de defensa. Esta participación requiere un sentido de comunidad, una capacidad de organización y acciones colectivas en una sociedad consciente. Eficacia y capacidad organizativa deben ser valoradas sobre la sostenibilidad de las organizaciones, su capacidad de agregar más miembros, liderazgo efectivo y capacidad para empoderar a sus miembros. Por último, las organizaciones de pacientes deben ser capaces de transformar las características socioeconómicas y de influir en los factores determinantes y las políticas públicas”.

Los pacientes con enfermedades raras y sus organizaciones de apoyo se encuentran entre los grupos más empoderados en el sector de la salud, principalmente como resultado de su propia lucha. Han liderado el camino para una nueva era al cerrar la brecha entre la investigación pública, que pasó por alto sus demandas y expectativas, y la investigación impulsada por el mercado, que asigna proyectos de investigación a los profesionales para justificar las inversiones privadas. Las organizaciones de pacientes tienen un papel activo e instrumental en el establecimiento de políticas de investigación y proyectos para enfermedades. Por lo tanto, los pacientes están moldeando directamente su futuro.

El Foro Europeo de Pacientes (EPF) es una organización paraguas que trabaja con grupos de pacientes en defensa de la salud pública y la salud en toda Europa. Nuestros miembros representan grupos específicos de enfermedades crónicas a nivel de la Unión Europea (UE) o son coaliciones nacionales de pacientes<sup>8</sup>.

En las Américas se han organizado federaciones/organizaciones paraguas de ONG de pacientes:

- En los Estados Unidos de América la organización NORD reúne 260 grupos de pacientes de enfermedades raras <https://rarediseases.org/about/>
- En Canadá está la Organización de Enfermedades Raras RAREDISORDERS <https://www.raredisorders.ca/about-cord/>
- En Latinoamérica se han agrupado en la Alianza Iberoamericana de Enfermedades Poco Frecuentes. ALIBER  
Correo electrónico: [aliber@aliber.org](mailto:aliber@aliber.org)  
Enlace en la red: <http://aliber.org/>



- Asociación Todos Unidos Enfermedades Raras Uruguay (ATUERU)  
Correo electrónico: [atueru.cerr@gmail.com](mailto:atueru.cerr@gmail.com)  
Enlace en la red: <http://atueru.org.uy/>
- Federación Colombiana de Enfermedades Raras (FECOER)  
Enlace en la red: <http://www.fecoer.org>
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)  
Correo electrónico: [feder@enfermedades-raras.org](mailto:feder@enfermedades-raras.org)  
Enlace en la red: <http://www.enfermedades-raras.org>
- Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER)  
Correo electrónico: [info@femexer.org](mailto:info@femexer.org), [femexer@gmail.com](mailto:femexer@gmail.com)  
Enlace en la red: <http://www.femexer.org/>
- Federación Peruana de Enfermedades Raras  
Correo electrónico: [fepepco@peru.com](mailto:fepepco@peru.com)  
Enlace en la red: <http://fepepco.blogspot.com/>
- Fundación Geiser Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras.  
Correo electrónico: [info@fundaciongeiser.org](mailto:info@fundaciongeiser.org)  
Enlace en la red:  
<https://www.facebook.com/fundaciongeiser.enfermedadesraras/>
- Organización Mexicana de Enfermedades Raras (OMER)  
Enlace en la red: <https://www.facebook.com/omergdl/>
- Asociación Sostén; referente María Alejandra Iglesias  
<http://www.sosten.org.ar/>
- Esclerosis Múltiple Argentina, referente Johana Bauer  
<http://www.ema.org.ar/EMA>
- Asociación de Mucopolisacaridosis Argentina, referente Verónica Alonso  
<https://www.facebook.com/AMA-Asociacion-de-Mucopolisacaridosis-Argentina-779050348847526/>
- Fundación ACIAPO, Atención Comunitaria Integral al paciente Oncológico referente Marta Lidia Artigas  
<http://www.fundacionaciapo.org.ar/>
- En Europa EURORDIS es una alianza no gubernamental impulsada por pacientes que representan 792 organizaciones de pacientes con enfermedades raras en 69 países.
- Rare Diseases International es la alianza mundial de personas que viven con una enfermedad rara de todas las nacionalidades en todas las enferme-

dades raras. RDI tiene 49 organizaciones miembros: 27 alianzas nacionales de grupos de pacientes con enfermedades raras y 11 federaciones internacionales de grupos de pacientes, así como 4 redes panregionales, que a su vez representan a pacientes con enfermedades raras en más de 100 países<sup>9</sup>.

- A nivel local la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF) agrupa a 62 grupos de pacientes con enfermedades raras.

### Las Asociaciones de Pacientes como Efectores Periféricos del SNFVG

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT ha incorporado a su Red de Efectores Periféricos a cuatro ONG de pacientes que se listan a continuación en la **tabla 1** forman parte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia como Efectores Periféricos.

Estas asociaciones/fundaciones notifican los casos de Reacciones Adversas Medicamentosas al SNFVG y participan de las capacitaciones, actualizaciones y boletines que emite la ANMAT creándose un vínculo de ida y vuelta entre la sociedad civil y el estado. Este vínculo es valioso ya que la información que se obtiene es de primera mano, es de los pacientes o familiares directos que informan una sospecha de RAM.

**Tabla 1:**

Nombre del Efector Periférico SNFVG	Enfermedad	Referente	Contacto
Fundación ALMA	Asociación Leucemia Mielóide Argentina	Fernando Piotrowsky Olivarez Viviana	<a href="mailto:dirección@asociacionalma.org.ar">dirección@asociacionalma.org.ar</a> <a href="mailto:info@asociacionalma.org.ar">info@asociacionalma.org.ar</a>
Fundación AEPSO	Psoriasis	Silvia Fernández Barrio Larrea Beatriz Belmonte Mónica	Línea gratuita 0800-222-3776 <a href="mailto:silviafb@aespo.org">silviafb@aespo.org</a> <a href="mailto:dirección@aespo.org">dirección@aespo.org</a> <a href="mailto:0800@aespo.org">0800@aespo.org</a> Tel. 0800-222-3776
Fundación GEISER	Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras	Elena Criado	<a href="mailto:info@fundaciongeiser.org">info@fundaciongeiser.org</a> <a href="https://www.facebook.com/fundaciongeiser.enfermedades-raras/">https://www.facebook.com/fundaciongeiser.enfermedades-raras/</a>
FADEPOF	Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes	Luciana Escati Peñalosa	<a href="http://www.fadepof.org.ar">www.fadepof.org.ar</a> <a href="mailto:info@fadepof.org.ar">info@fadepof.org.ar</a>

Los grupos de apoyo y las organizaciones de ayuda pueden ser de utilidad para conectarse con otros pacientes y familias, y pueden proporcionar servicios valiosos. Muchos proporcionan información centrada en el paciente e impulsan la investigación para desarrollar mejores tratamientos y para encontrar posibles curas. Pueden ayudar a encontrar estudios de investigación, y otros recursos y servicios relevantes. Muchas organizaciones también tienen asesores médicos expertos o pueden proporcionar listas de médicos y/o clínicas. Visitando el sitio en la red del grupo que le interese o poniéndose en contacto con ellos se puede conocer los servicios que ofrecen. Un sitio de referencia de EEUU que también está en español es el Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras (*Genetic and Rare Diseases Information Center*, GARD) dependiente del National Institute of Health (NIH) que ayuda a encontrar información útil sobre enfermedades genéticas y raras y recursos relevantes, como dónde encontrar ayuda financiera, organizaciones de apoyo o estudios de investigación. GARD tiene especialistas en información que pueden responder a sus preguntas acerca de enfermedades genéticas y raras, en inglés y español.

### **Acciones de la sociedad civil**

BIORED-SUR, una coalición de organizaciones de la sociedad civil paraguayas de diversas patologías de Argentina, Chile y Uruguay, en noviembre de 2017 presentó una Guía dirigida a pacientes, entorno familiar y cuidadores para orientarlos en la identificación de eventos adversos y para su posterior reporte al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. La presentación del *Manual de Farmacovigilancia para Pacientes* se dio en el marco del 2º Encuentro de la BIOD-SUR, que surgió con el propósito de lograr que se den a nivel regional las garantías para que las personas accedan a medicamentos de calidad, con probada eficacia y seguridad. El manual es de libre acceso y se encuentra en la web en formato PDF.

El Observatorio de la ANMAT es el encargado de la relación institucional con la sociedad civil. El Observatorio ha establecido lazos con la Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes (FADEPOF), Asociación Civil de Enfermos de Parkinson (Acepar), Asociación Argentina de Fibrosis Quística (Fipan), Fundación Huésped y Federación Argentina de Ciegos y Amblíopes (Faica). Estas actividades se llevan a cabo con un criterio científico, técnico y académico, en relación directa con los postulados de la Ciencia

Reguladora y permiten identificar las necesidades, inquietudes y demandas en relación con las funciones de este organismo, promoviendo el trabajo interinstitucional y la construcción de alianzas estratégicas plurales e integradoras<sup>10</sup>.

Estas acciones de colaboración incrementan y favorecen el trabajo de equipos interdisciplinarios para acceder a mayor y mejor salud.

### **Conclusiones y recomendaciones**

La política, los métodos y las prácticas de farmacovigilancia requieren transformación en todos los niveles para crear un sistema integrado y de mejora continua, que cumpla el mandato más amplio de la vigilancia sanitaria general. En la búsqueda de esta visión, se necesitan medidas energéticas, incluyendo la participación activa de los pacientes, para reducir nuestra ignorancia sobre muchos aspectos de la experiencia de los pacientes con las terapias médicas y sus resultados, incluidos los beneficios, pero especialmente el daño extenso que se sabe que es causado por las intervenciones médicas. Más información y más comunicación en este campo ayudará a establecer expectativas públicas más exactas y realistas sobre los beneficios y los daños de la terapia. Todos los aspectos del desarrollo, la regulación y el uso de medicamentos deben caracterizarse por la apertura, la transparencia, la práctica ética y un enfoque primordial en el beneficio y las opciones autodeterminadas de los pacientes. Es fundamental controlar la eficacia y seguridad del uso de los medicamentos en condiciones reales, o sea una vez puestos a la venta. Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos. La experiencia demuestra que un gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros fármacos) y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento. Por eso, es importante que todos los actores involucrados en los sistemas sociosanitarios tomen un rol activo en el reporte/notificación a los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia. La farmacovigilancia tiene un papel fundamental en el cumplimiento de los retos planteados, producto de la cantidad y potencia en aumento de los medicamentos disponibles. Todo lo cual lleva a un inevitable y a veces impredecible daño potencial de su uso. Cuando aparecen efectos adversos

o toxicidad -especialmente cuando aún no son conocidos o son de reciente comercialización-, es esencial el reporte, su evaluación, análisis y que ese conocimiento sea comunicado efectivamente y de forma adecuada a todos los involucrados en el uso de los medicamentos. En todos los medicamentos, existe una relación (*trade-off*) entre los beneficios y el potencial daño que puedan ocasionar. En tanto, el daño puede minimizarse garantizando que los medicamentos cuenten con los más altos estándares de calidad, seguridad y eficacia, así como que su uso sea responsable y racional<sup>11</sup>.

La perspectiva del paciente es un componente esencial del proceso de monitoreo de seguridad de medicamentos y comunicación de riesgos. Las instituciones de farmacovigilancia que incorporan la “voz” de los pacientes en los sistemas y procesos de farmacovigilancia estarían mejor posicionadas a largo plazo para garantizar la seguridad del paciente y agregar valor real a los pacientes mejorando los perfiles de seguridad y beneficios del producto.

En general, adoptar un enfoque centrado en el paciente y asociarse con pacientes y público para informar, analizar y comunicar los datos de seguridad parece ser el camino a seguir.

Al mismo tiempo, es fundamental recordar que la centricidad del paciente se trata más de escuchar, comunicar y diseminar a los pacientes, para finalmente facultarlos para participar en el proceso de toma de decisiones y no para poner la toma de decisiones únicamente en sus manos. El público ha influido cada vez más en la prescripción de los profesionales de la salud y en los patrones de consumo de drogas en los últimos años debido al mayor alcance de los medios e Internet. Además, la publicidad directa a los consumidores de medicamentos prescritos se ha convertido en algo común en muchos países. Con esta información, los pacientes se sienten más facultados para tomar sus propias decisiones terapéuticas, sin la ayuda de los profesionales sanitarios, lo que resulta en el aumento de la automedicación, la prescripción excesiva por parte de los médicos de la demanda de los pacientes y el uso indebido de medicamentos<sup>12</sup>.

## Bibliografía

1. <https://www.medscape.com/viewarticle/852699>
2. [https://en.wikipedia.org/wiki/Patient\\_advocacy](https://en.wikipedia.org/wiki/Patient_advocacy)
3. <http://www.nahac.com/history>
4. Baena MI, Martínez-Olmos J, Fajardo P, M.-M. F. (2005). *El seguimiento farmacoterapéutico: un componente de la calidad en la atención al paciente*. *Ars Pharm*, 46(3), 213–232.
5. <https://www.iapo.org.uk/es/nuestra-historia>
6. <https://www.facebook.com/IAPOvoice>
7. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60875-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60875-2/fulltext)
8. <http://www.eu-patient.eu/About-EPF/whoweare/>
9. <https://www.rarediseasesinternational.org/>
10. Extraído de la revista *Ciencia Reguladora* N° 2 año 2018, de la ANMAT.
11. [http://masvida.org.ar/wp-content/uploads/MANUAL-FVG-BIORED-SUR\\_DIGITAL\\_final.pdf](http://masvida.org.ar/wp-content/uploads/MANUAL-FVG-BIORED-SUR_DIGITAL_final.pdf)
12. [https://www.sciformix.com/wp-content/uploads/Pharmacovigilance-Review\\_Vol-8-4-Desai.pdf](https://www.sciformix.com/wp-content/uploads/Pharmacovigilance-Review_Vol-8-4-Desai.pdf)



### Resumen

La presencia de principios activos de medicamentos, sus metabolitos y productos de transformación en los ecosistemas es una problemática relativamente nueva y de creciente interés en el mundo entero; la ecofarmacovigilancia es la ciencia que se encarga de estudiarla. Los inicios de discusión sobre los medicamentos en el ambiente surgieron años después de los primeros hallazgos de estas sustancias debido al impacto ambiental que generaron sobre una especie de aves rapaces. Existen diversas rutas mediante las cuales los principios activos de medicamentos ingresan y se dispersan en los ecosistemas y actualmente se los considera contaminantes emergentes. Se han demostrado algunos efectos ambientales, lo que ha conducido al desarrollo de diversas intervenciones para abordar el problema. En Latinoamérica se han realizado estudios que dan cuenta de la presencia de estas sustancias en el agua, y se han desarrollado iniciativas para reducir el ingreso de medicamentos a los ecosistemas a través de programas posconsumo. A pesar de los avances, hace falta construir un enfoque alternativo, en el que se involucren las diversas facetas de los medicamentos, se consideren a las personas y sus relaciones como parte integral del ambiente, así como el proceso salud/enfermedad/atención más allá de lo meramente biológico.

### Medicamentos y ambiente

#### Qué es la ecofarmacovigilancia (EFV)

Existen una serie de sustancias en el ambiente que son consideradas contaminantes emergentes; estos se caracterizan porque actualmente no están regulados, pero son candidatos para regulación futura en función de la investigación de sus efectos potenciales para la salud y a partir de la información sobre su presencia en los ecosistemas (*Barveló, 2003*). El desarrollo de la industria farmacéutica mundial aunado al aumento de consumo de medicamentos, el crecimiento de la población y el aumento en la expectativa de vida, entre otros factores, han conducido a la introducción de principios



activos de medicamentos en los ecosistemas, y aunque no se conoce con precisión en qué magnitud, se estima que la cantidad liberada de estas sustancias al ambiente seguirá en ascenso (Daughton, 2003; Kümmerer, 2010).

Teniendo en cuenta que los compuestos farmacéuticos han sido diseñados por sus efectos biológicos, y estos se caracterizan por ser sustancias altamente activas que pueden afectar a los seres vivos (Velo & Moretti, 2010), su presencia en el ambiente ha generado una creciente preocupación.

Como consecuencia del interés sobre esta situación, se viene configurando una nueva disciplina, que aborda específicamente la relación entre medicamentos y ambiente: la ecofarmacovigilancia (EFV). La EFV es definida como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos u otros problemas relacionados con la presencia de productos farmacéuticos en el medio ambiente, que afectan tanto a las especies humanas como a las otras especies animales” (Velo & Moretti, 2010). Se la considera una ciencia emergente (Wang & Hu, 2014) y algunos enfoques de la EFV tienden a cubrir un alcance más amplio, que abarca las áreas de farmacia sostenible, como el diseño de medicamentos ecológicos, la química verde en el desarrollo de procesos de producción, la minimización de emisión de contaminantes en la fabricación, mejores prácticas de prescripción y la gestión de medicamentos no utilizados (Holm et al., 2013).

## **Los inicios de la discusión sobre los medicamentos en el ambiente**

El primer estudio que reportó principios activos de medicamentos en el ambiente fue realizado en Kansas, en el efluente de una planta de tratamiento de aguas residuales en el año 1976. Allí se encontraron metabolitos de clofibrato y aspirina en concentraciones de 9,74 y 95,72  $\mu\text{g/L}$  (Hignite & Azzarnoff, 1977; Rahman, Khan, Gupta, & Uddin, 2007), pero fue en la década de los años 90 cuando esta problemática comenzó a cobrar importancia.

Un punto de referencia en la discusión se constituyó por el importante declive de la población del buitre dorsiblanco bengalí (*Gyps bengalensis*) en el subcontinente indio. Se estima que entre 10 y 40 millones de buitres murieron al alimentarse de cadáveres de ganado que había sido tratado con diclofenaco. A tal punto fue disminuida la población, que la especie fue clasificada en Peligro Crítico según la lista de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN). Esta especie es altamente susceptible al

diclofenaco y la dosis letal para falla renal se encuentra entre 0,1-0,2 mg/kg (Carlsson, Johansson, Alvan, Bergman, & Kühler, 2006; Holm et al., 2013; Oaks et al., 2004). Dicho acontecimiento sembró inquietudes sobre cómo estas sustancias se transportan y dispersan en el ambiente y puso en evidencia los posibles efectos adversos de los medicamentos en los ecosistemas.

### **Cómo ingresan y cómo se dispersan en los ecosistemas**

Existen diversas formas mediante las cuales los principios activos de medicamentos ingresan a los ecosistemas. La principal vía de entrada corresponde a la excreción de medicamentos después de su uso, ya sea humano o veterinario, en su composición original o como metabolitos (Holm et al., 2013). En segundo lugar, se reconoce la disposición inadecuada de los medicamentos no usados (Daughton & Ruboy, 2009). También están presentes otras vías de entrada como los vertimientos industriales y la aplicación de medicamentos directamente sobre los cuerpos de agua en acuicultura.

Existe un consenso generalizado que acepta que, del ingreso global de productos farmacéuticos a los ecosistemas, la mayor proporción corresponde a la excreción posterior a la administración. Dependiendo de su composición química, los medicamentos son excretados, ya sea en su composición original o como metabolitos, a través de las heces fecales y la orina. Una vez excretados, estos son conducidos a través del alcantarillado a los sistemas de tratamiento de aguas residuales -cuando estos existen- en donde algunos compuestos son escasamente removidos; posteriormente son conducidos por las aguas tratadas hasta los cuerpos de agua superficiales (Holm et al., 2013). Vale la pena mencionar que los lodos provenientes del tratamiento de las aguas residuales generalmente se emplean como fertilizante para los suelos agrícolas, lo que promueve la dispersión de los productos farmacéuticos contenidos en los lodos al suelo y posteriormente a las aguas (Carlsson et al., 2006).

Los medicamentos veterinarios se dispersan en el ambiente por lo menos de dos maneras distintas. Por una parte, las excretas de los animales tratados se depositan directamente sobre el suelo y posteriormente son conducidos a los cuerpos de agua mediante escorrentía. Por otra parte, en acuicultura es frecuente la práctica de administrar los medicamentos, especialmente antibióticos, dispersándolos directamente sobre los cuerpos de agua en donde se crían los peces o a través de los alimentos. Estos medicamentos no son completamente incorporados por las especies

cultivadas, por lo que una proporción importante permanece en el agua y en los sedimentos (*Cabello et al., 2013*).

Tanto los medicamentos veterinarios como los de uso humano que no fueron utilizados y se disponen inadecuadamente, son considerados la segunda vía de entrada más importante (*Daughton & Ruboy, 2009*). La disposición de medicamentos sobrantes o vencidos usualmente se realiza a través de los sanitarios y los sifones, o mediante los residuos comunes en los hogares, lo que permite la introducción de los productos farmacéuticos a los ecosistemas (*Abahussain, Ball, & Matove, 2006; Quijano-Prieto, Orozco-Díaz, & Holguín-Hernández, 2016; Seebusen & Edwards, 2006*).

Otra fuente corresponde a los vertimientos industriales de la producción de medicamentos, en los que se han determinado concentraciones en el rango de 10 a 1000 veces mayor que en efluentes de sistemas de tratamiento sin aportes de la industria farmacéutica (*Kümmerer, 2010a; Lin & Tsai, 2009; Phillips et al., 2010*).

En la literatura científica también se encuentra mención a otras vías de entrada y dispersión que deben ser estudiadas, por ejemplo, el lavado de medicamentos de aplicación dérmica, la transpiración (*Daughton & Ruboy, 2009*), la dispersión atmosférica de alimentos para animales con contenido de productos farmacéuticos, el polvo de estiércol que contiene antibióticos (*Mackie et al., 2006*) y las emisiones al aire debidas a la eliminación inadecuada de los medicamentos no utilizados y sus recipientes (*Boxall, 2004*).

## **Presencia de los principios activos en los ecosistemas**

Debido al refinamiento de los métodos e instrumentos para la detección y cuantificación de principios activos de medicamentos en los ecosistemas y al creciente interés por determinar su presencia, en las últimas décadas se han publicado numerosos estudios que dan cuenta de la ubicuidad de estas sustancias. Se han encontrado, en términos generales, en el rango ng/L a µg/L, principalmente en las aguas residuales, aunque también han sido detectadas en aguas naturales (superficiales y subterráneas), en suelos, en animales no medicados, en ambientes remotos e incluso en agua potable (*Carlsson et al., 2006; Daughton & Ruboy, 2009; Kallenborn et al., 2008; Kümmerer, 2010a; Migliore, Cozzolino, & Fiori, 2000*). Aunque los medicamentos se encuentran en concentraciones por debajo de niveles terapéuticos para los humanos, es importante tener en cuenta la posibilidad de los efectos por presencia

prolongada en bajas concentraciones, así como la presencia de mezclas de principios activos en bajas concentraciones que solos podrían no ser un problema (Kümmerer, 2008).

La presencia y concentración de los principios activos de medicamentos en los ecosistemas depende de numerosas variables que no han sido completamente estudiadas y también, por supuesto, del complejo funcionamiento del ambiente. Dentro de los principales factores que determinan la presencia y concentración se destacan la tasa de entrada, las características propias del ecosistema y las de la sustancia. Los principios activos se desplazan entre las matrices ambientales y se transforman mediante procesos de sorción, biodegradación, fotodegradación e hidrólisis, así como también dependen de la posibilidad de bioacumulación o biomagnificación (Bernot, Smith, & Frey, 2013; Daughton & Ternes, 1999). En contraste con la información disponible respecto a las concentraciones ambientales, se conoce muy poco acerca de los efectos ecotoxicológicos en organismos acuáticos y terrestres, ya sea en trabajos de laboratorio o en los ecosistemas (Fent, 2008).

### **Efectos ambientales**

Existen opiniones divididas frente a las implicaciones de la presencia de los principios activos de medicamentos en los ecosistemas, principalmente por las bajas concentraciones en las que estos han sido encontrados y por la dificultad de establecer una relación causal que vincule la presencia de estas sustancias y un efecto determinado (Kümmerer, 2010); sin embargo, existen algunos ejemplos.

Además de los efectos causados sobre los buitres por el diclofenaco, existen otros casos documentados en la literatura científica. Por ejemplo, el etinilestradiol en concentraciones muy bajas retrasa el desarrollo embrionario del pez cebra e induce a la producción de vitelogenina en la trucha arco iris (Carlsson et al., 2006; Purdom et al., 1994). La ivermectina excretada después de la administración en ganado, afecta a los escarabajos del estiércol y moscas del estiércol y es tóxica para crustáceos como *Daphnia magna* (Bloom & Matheson, 1993; Carlsson et al., 2006). La enrofloxacin genera efectos tóxicos en plantas de *Cucumis sativus* (pepino cohombro), *Lactuca sativa* (lechuga), *Phaseolus vulgaris* (fríjol) y *Raphanus sativus* (rábano), afectando la longitud de la raíz primaria, el hipocótilo, los cotiledones, así como el número y longitud de las hojas (Migliore et al., 2000).

Otro efecto que llama la atención corresponde a la resistencia bacteriana a los antibióticos. Para algunos autores, los antibióticos pueden tener mayores efectos ambientales que otros medicamentos debido a su alta actividad biológica (Conkle & White, 2012) y esto ha llevado a una preocupación sobre la posibilidad de infecciones intratables tanto en humanos como en animales de producción. La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema global para la medicina humana y veterinaria (Graves et al., 2011), fue declarada una pandemia global y como una de las mayores amenazas a la salud pública global (Capita & Alonso-Calleja, 2013).

### **Evaluación del Riesgo Ambiental (ERA)**

Uno de los aspectos a los que se le ha dado mayor atención desde el punto de vista de la regulación, consiste en la Evaluación del Riesgo Ambiental (ERA) en la etapa previa a la comercialización de los medicamentos. Esta es una herramienta, de carácter legal en Estados Unidos, Canadá y en la Unión Europea (Breton & Boxall, 2003), que busca evaluar y limitar los potenciales efectos adversos de los medicamentos en el ambiente (European Medicines Agency, 2015). En la Unión Europea, la ERA se basa en un examen que se lleva a cabo por fases y en el que se emplean los conceptos de Concentración ambiental predicha (PEC: *Predicted Environmental Concentration*) y Concentración predicha sin efectos (PNEC: *Predicted No Effect Concentration*). En la primera fase (Fase I), se debe realizar la estimación potencial de la persistencia, bioacumulación y toxicidad del nuevo medicamento; si este supera el límite definido para la PEC, se continúa con la siguiente fase. En la segunda fase (Fase IIA), se realiza un análisis sobre el destino de los principios activos en los ecosistemas y el efecto sobre organismos representativos. Esta etapa emplea el cociente PEC/PNEC como indicador del posible impacto ambiental; si se indica un impacto ambiental potencial, es necesaria la siguiente fase. En la siguiente fase (Fase II B), se refina y amplía la evaluación del riesgo de cada sustancia y compartimento; para esto, se emplea un conjunto de datos ampliado sobre la emisión, destino y efectos, y puede realizarse utilizando la PEC refinada y la PNEC para el compuesto original, así como también utilizando la PEC y la PNEC específicas para las fracciones metabólicas (European Medicines Agency, 2015).

El mecanismo de la ERA está diseñado para que acompañe la aplicación para la autorización de mercadeo de los medicamentos, sin embargo, vale la pena

mencionar que la identificación de un impacto potencial no constituye un criterio para rechazar la comercialización de un medicamento (European Medicines Agency, 2006), para esto, la norma menciona únicamente que “se preverán disposiciones específicas para limitarlo” (European Commission, 2000).

### **Intervenciones propuestas para abordar el problema de los medicamentos liberados a los ecosistemas**

Actualmente existen diversos enfoques para abordar la problemática, por ejemplo, el control en la fuente, con el cual se busca que en la relación médico-paciente haya más información sobre los posibles efectos de los medicamentos en el ambiente, lo que conduciría a una mejor prescripción y uso de los medicamentos (Götz & Deffner, 2010; Kümmerer, 2010a); tratamiento de aguas, con el fin de remover estas sustancias de los efluentes (Boxall, 2004; Kümmerer, 2010a); disposición adecuada basada en educación y mecanismos para la disposición adecuada de los medicamentos no consumidos y sus empaques (Ababussain et al., 2006; Bound, Kitsou, & Voulvoulis, 2006; Bound & Voulvoulis, 2005; Götz & Deffner, 2010); medidas legislativas (Boxall, 2004; Breton & Boxall, 2003; Edqvist & Pedersen, 2001; Hughes & Heritage, 2004); y farmacia verde y sustentable, en donde se busca intervenir el ciclo de vida del medicamento, lo que incluye medidas como sustitución de materias primas, mejora en los procesos de fabricación y de uso, así como modificación de las propiedades que hacen persistentes a las moléculas (Daughton, 2003; Kümmerer, 2010b).

### **Ejemplos en Latinoamérica**

#### **Estudios sobre presencia e iniciativas posconsumo**

Existen estudios realizados en Latinoamérica que dan cuenta de la presencia de principios activos de medicamentos en cuerpos de agua. Solo por mencionar un ejemplo, en la Región de las Pampas de Argentina se determinaron en 10 de los 11 sitios de muestreo, la presencia de cafeína, ibuprofeno, carbamazepina, atenolol y diclofenaco. Los máximos detectados de 13.32 y 9.66 µg/L correspondieron a cafeína e ibuprofeno (Elorriaga, Marino, Carriquiriborde, & Ronco, 2013).

En Latinoamérica, existen diferentes iniciativas para la gestión de los medicamentos vencidos, los residuos de estos y sus empaques. Por ejemplo, en Colombia la Corporación Punto Azul se encarga de la gestión posconsumo de medicamentos y desde su creación en 2009, ha reco-

lectado y gestionado más de 522 toneladas de residuos de medicamentos (*Corporación Punto Azul, 2017*). En Brasil, está el Programa Descarte Consciente, que ha gestionado más de 254 toneladas de medicamentos desde 2010 (*BHS Brasil Health Service, 2018*); y en México, el Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A.C. - SINGREM, creado en el año 2007, ha recolectado más de 2400 toneladas (*SINGREM, 2017*). Estas organizaciones o programas surgen como consecuencia de las obligaciones legales nacionales, que conducen a la iniciativa de la industria farmacéutica para dar cumplimiento a la legislación, así como para proteger a los usuarios y al medio ambiente.

En Argentina, desde hace algunos años se han puesto en marcha programas para la gestión de medicamentos para evitar la disposición incorrecta. Por ejemplo, en Villa Mercedes, provincia de San Luis, está el programa Recolección de Medicamentos Vencidos – Remeven; también está el programa Gestión de medicamentos vencidos en Tucumán; en Rosario, provincia de Santa Fe, el programa de Puntos Amarillos y en La Plata, provincia de Buenos Aires, el Programa de Recolección de Medicamentos Vencidos y/o en desuso domiciliarios por intermedio de las farmacias (*Olmos, 2016*).

## **El reto de construir un enfoque alternativo**

La importancia de la presencia de fármacos en el ambiente hace parte de un sin número de controversias que existen en torno a diversos problemas relacionados con los medicamentos (*Cameron, Ewen, Auton, & Abegunde, 2011; Clift, 2010; Comité de consenso, 2007; Holloway & van Dijk, 2011*). Controversias derivadas en el fondo de diversas maneras de entender la realidad que vivimos, para el caso de la EFV, importan especialmente las concepciones de salud, medicamento<sup>1</sup>, vigilancia en salud pública y ambiente. Para propósito de este capítulo miremos los medicamentos.

Los medicamentos tienen diversas caras (*Orozco-Díaz, 2012*): contienen fármacos o principios activos que tienen la propiedad de modificar ciertas

---

<sup>1</sup> Para esta sección es importante diferenciar medicamento de fármaco o principio activo, por fármaco o principio activo comprendemos la sustancia química que introducida en un organismo tiene la propiedad de modificar al menos una función. El medicamento incluye uno o más fármacos con o sin otras sustancias auxiliares (excipientes) sometidos a un proceso de fabricación, que les proporciona una cierta presentación (forma farmacéutica), está contenido en un empaque y tiene una información que hace parte de él.

funciones biológicas, son producto de un complejo proceso industrial de fabricación, contribuyen a aliviar el sufrimiento humano, hacen parte del denominado complejo médico industrial, sector económico de gran peso, son herramienta importante de los procesos de medicalización (Foucault, 1977)<sup>2</sup> y medicamentación<sup>3</sup> de la sociedad moderna, son un símbolo del “avance”<sup>4</sup> del conocimiento y de la capacidad humana de “controlar” la vida y son contaminantes ambientales emergentes.

De manera que la pregunta que puede orientar, de mejor manera, el abordaje de los problemas relacionados con los medicamentos es: ¿cómo se relacionan estas diversas facetas para determinar el uso que como humanidad le damos a los medicamentos? La respuesta que parece estar detrás del abordaje convencional de los problemas relacionados con medicamentos es que el orientador son las necesidades de salud de la población y los avances en el conocimiento del funcionamiento de los seres vivos (Organización Mundial de la Salud, 2002). Sin embargo, otra respuesta posible es que son los intereses de mercado y las necesidades de control social, soportadas en una concepción de salud centrada en los aspectos biológicos los que orientan el uso de los medicamentos (Orozco-Díaz, 2012). Cada respuesta parte de concepciones distintas de salud y conduce a abordajes y propuestas diferentes.

---

<sup>2</sup> El concepto de medicalización hace referencia al creciente papel de la medicina como herramienta para el control de la población, surgió como crítica al creciente poder médico sobre los cuerpos y la vida de las personas, frecuente en el ambiente académico francés de los setenta. La medicina establece referencias de normalidad de cuerpos, pensamientos y actividades (normatiza) que deben cumplir los seres humanos, se encarga de identificar a aquellos que no los cumplen y desarrolla intervenciones para lograr que los cumplan (normaliza). De manera que la medicina se involucra cada vez más con diversos aspectos sociales que antes le eran ajenos y considera anormales un mayor número de condiciones que hacen parte de la diversidad de la existencia humana, entre ellas cambios relacionados con la edad, peso, estatura, preferencias sexuales y mucho más.

<sup>3</sup> El término medicamentación lo usamos para hacer referencia al uso creciente de medicamentos como intervención médica privilegiada por los sistemas de salud y para lograr la normalización de las personas.

<sup>4</sup> El uso de comillas en las palabras avance, control y desarrollo en este apartado pretenden poner de manifiesto que estas son ideas relativas, es decir que se pueden entender de distinta manera, lo que para unos es avance y desarrollo puede ser entendido por otros como retroceso o al menos como posibilidad de recorrer diversos caminos. Es una invitación a reflexionar si el camino de avance, desarrollo y pretensión de control que la humanidad viene recorriendo, es el que realmente queremos.



La forma como se aborda en la actualidad el problema de la presencia de fármacos en el ambiente considera el creciente uso de medicamentos como una consecuencia natural y por tanto inevitable del “desarrollo” social: se diagnostican más enfermedades, más personas son consideradas enfermas, la gente vive más tiempo y enferma más, se desarrollan nuevos y mejores medicamentos para viejas y nuevas enfermedades, el acceso a medicamentos es cada vez mayor y los medicamentos juegan un papel importante en diversas actividades productivas en el sector agropecuario (*Holloway & van Dijk, 2011*).

En concordancia con esta forma de entender el problema las medidas propuestas están orientadas, en lo fundamental, a sensibilizar e informar a la población sobre la importancia de la presencia de fármacos en el ambiente, mejorar la disposición de los medicamentos sobrantes, hacer mediciones, desarrollar métodos de remoción de fármacos en las plantas de tratamiento de agua y desarrollar la legislación en relación con el asunto, por ejemplo las evaluaciones de riesgo ambiental. Medidas que, sin lugar a duda, tendrán un impacto positivo, pero que no parecen apuntar a las causas profundas del problema. Poco se cuestiona la manera como socialmente abordamos los medicamentos en sus diversas facetas.

Con respecto al consumo de medicamentos la sociedad se debate entre dos extremos, por un lado se afirma que un tercio de la población del mundo no tiene acceso a los medicamentos esenciales (*Hogerzeil, 2011*) y por otro lado que el 50% de medicamentos que se prescriben dispensan o se consumen se hace de manera inadecuada y que estamos en una sociedad sobremedicada (*Bain, Knowlton, & Turgeon, 2018; Holloway & van Dijk, 2011*).

Es ampliamente reconocido el uso inadecuado de los medicamentos. Los expertos identifican cierto tipo de manifestaciones, consecuencias y causas del uso inadecuado de medicamentos; y en concordancia implementan intervenciones regulatorias, administrativas y educativas, que han permitido algunos logros. Sin embargo, se reconoce que la solución al problema está lejos de ser una realidad (*Holloway & van Dijk, 2011; Organización Mundial de la Salud, 2002*).

El reto entonces es, repensar el problema y rediscutir los conceptos básicos con un enfoque que considere a las personas y sus relaciones como parte integral del ambiente, el proceso salud/enfermedad/atención más allá de lo meramente biológico (*Laurell, 1994*), los medicamentos como algo más que simples principios activos (*Orozco-Díaz, 2012*) y la contaminación ambiental por fármacos como una de las consecuencias del uso inadecuado de medicamentos, producto

de la concepción biomédica de la salud y del consumismo al servicio del control de los cuerpos y la acumulación de capital (Quijano-Prieto, 2016).

## Bibliografía

- . Abahussain, E. A., Ball, D. E., & Matowe, W. C. (2006). *Practice and opinion towards disposal of unused medication in Kuwait*. Medical Principles and Practice : International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre, 15(5), 352–357. <https://doi.org/10.1159/000094268>.
- . Bain, K. T., Knowlton, C. H., & Turgeon, J. (2018). *Medication Risk Mitigation*. Clinics in Geriatric Medicine, 33(2), 257–281. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.01.009>.
- . Barceló, D. (2003). *Emerging pollutants in water analysis*. TrAC - Trends in Analytical Chemistry, 22(10), xiv–xvi. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(03\)01106-3](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(03)01106-3).
- . Bernot, M. J., Smith, L., & Frey, J. (2013). *Human and veterinary pharmaceutical abundance and transport in a rural central Indiana stream influenced by confined animal feeding operations (CAFOs)*. Science of the Total Environment, 445–446, 219–230. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.12.039>.
- . BHS Brasil Health Service. (2018). *Programa Descarte Consciente*. Disponible en <http://www.descarteconsciente.com.br/>. Consultado: Abril 12, 2018.
- . Bloom, R. A., & Matheson, J. C. (1993). *Environmental assessment of avermectins by the US food and drug administration*. Veterinary Parasitology, 48(1–4), 281–294. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(93\)90163-H](https://doi.org/10.1016/0304-4017(93)90163-H).
- . Bound, J. P., Kitsou, K., & Voulvoulis, N. (2006). *Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment*. Environmental Toxicology and Pharmacology, 21(3), 301–307. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.etap.2005.09.006>.
- . Bound, J. P., & Voulvoulis, N. (2005). *Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom*. Environmental Health Perspectives, 113(12), 1705–1711. <https://doi.org/10.1289/ehp.8315>.
- . Boxall, A. (2004). *The environmental side effects of medication*. EMBO Reports, 5(12), 1110–1116. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc1299201/>.
- . Breton, R., & Boxall, A. (2003). *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Regulatory drivers and research needs*. Qsar & Combinatorial Science, 22(3), 399–409. <https://doi.org/10.1002/qsar.200390030>.
- . Cabello, F. C., Godfrey, H. P., Tomova, A., Ivanova, L., Dölz, H., Millanao, A., & Buschmann, A. H. (2013). *Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health*. Environmental Microbiology, 15(7), 1917–1942. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12134>.

- . Cameron, A., Ewen, M., Auton, M., & Abegunde, D. (2011). *The world medicines situation 2011. Medicines prices, availability and affordability*. Geneva: World Health Organization.
- . Capita, R., & Alonso-Calleja, C. (2013). *Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(1), 11–48. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.519837>.
- . Carlsson, C., Johansson, A.-K., Alvan, G., Bergman, K., & Kühler, T. (2006). *Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients*. *The Science of the Total Environment*, 364(1–3), 67–87. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.035>.
- . Clift, C. (2010). *Combating counterfeit, falsified and substandard medicines: Defining the way forward?* London: Chatham House (the Royal Institute of International Affairs).
- . Comité de consenso. (2007). *Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM)*. *Ars Pharmaceutica*, 48(1), 5–17.
- . Conkle, J. L., & White, J. R. (2012). *An initial screening of antibiotic effects on microbial respiration in wetland soils*. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/hazardous Substances & Environmental Engineering*, 47(10), 1381–1390. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.672315>.
- . Corporación Punto Azul. (2017). *Punto Azul. Programa posconsumo de medicamentos Colombia*. Disponible en <http://puntoazul.com.co/>. Consultado enero 1, 2017.
- . Daughton, C. G. (2003). *Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rational for and avenues toward a green pharmacy*. *Environmental Health Perspectives*, 111(5), 775–785. <https://doi.org/10.1289/ehp.5947>.
- . Daughton, C. G., & Ruhoy, II. S. (2009). *Environmental footprint of pharmaceuticals: the significance of factors beyond direct excretion to sewers*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2495–2521. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382823>.
- . Daughton, C. G., & Ternes, T. a. (1999). *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change?* *Environmental Health Perspectives*, 107, 907–938. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s6907>.
- . Edqvist, L. E., & Pedersen, K. B. (2001). *Antimicrobials as growth promoters: resistance to common sense*. *Late Lesson From Early Warnings: The Precautionary Principle 1896–2000*. Copenhagen.
- . Elorriaga, Y., Marino, D. J., Carriquiriborde, P., & Ronco, A. E. (2013). *Screening of pharmaceuticals in surface water bodies of the Pampas region of Argentina*. *International Journal of Environment and Health*, 6(4), 330. <https://doi.org/10.1504/IJENVH.2013.056974>.

- . European Commission. (2000). *Directive 2001/83/EC*. Official Journal of the European Communities. [https://doi.org/2004R0726 - v.7 of 05.06.2013](https://doi.org/2004R0726-v.7-of-05.06.2013).
- . European Medicines Agency. (2006). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*.
- . European Medicines Agency. (2015). *Environmental risk-assessment of medicines*. Londres. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2013/03/WC500140712.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2013/03/WC500140712.pdf)
- . Fent, K. (2008). *Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Organisms*. En K. Kümmerer (Ed.), *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks* (3rd ed., pp. 175–203). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- . Foucault, M. (1977). Historia de la medicalización. *Educación Médica y Salud*, 11(1), 3–24.
- . Götz, K., & Deffner, J. (2010). *Options for a More Environmentally Friendly Handling of Pharmaceuticals*. En K. Kümmerer & M. Hempel (Eds.), *Green and Sustainable Pharmacy* (p. 315). Frankfurt: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- . Graves, A. K., Liwimbi, L., Israel, D. W., van Heugten, E., Robinson, B., Cahoon, C. W., & Lubbers, J. F. (2011). *Distribution of ten antibiotic resistance genes in E. coli isolates from swine manure, lagoon effluent and soil collected from a lagoon waste application field*. *Folia Microbiologica*, 56(2), 131–137. <https://doi.org/10.1007/s12223-011-0019-z>.
- . Hignite, C., & Azarnoff, D.L. (1977). *Drugs and drug metabolites as environmental contaminants: chlorophenoxysobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent*. *Life Sciences*, 20(3), 337–342.
- . Hogerzeil, H. V. (2011). *The world medicines situation 2011. Access to essential medicines as part of the right to health*. Geneve: World Health Organization.
- . Holloway, K., & van Dijk, L. (2011). *The world medicines situation 2011. Rational use of medicines*. Geneve: World Health Organization.
- . Holm, G., Snape, J. R., Murray-Smith, R., Talbot, J., Taylor, D., & Sörme, P. (2013). *Implementing ecopharmacovigilance in practice: challenges and potential opportunities*. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 36(7), 533–546. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0049-3>.
- . Hughes, P., & Heritage, J. (2004). *Antibiotic Growth-Promoters in Food Animals*. FAO Animal Production and Health Paper, (160), 129–152. Disponible en [http://www.fao.org/docrep/ARTICLE/AGRIPPA/555\\_EN.HTM](http://www.fao.org/docrep/ARTICLE/AGRIPPA/555_EN.HTM).
- . Kallenborn, R., Fick, J., Lindberg, R. H., Moe, M., Nielsen, K. M., Tysklind, M., & Vasskog, T. (2008). *Pharmaceutical Residues in Northern European Environments: Consequences and Perspectives*. Chapter 5. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*, 61–74. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5_5).
- . Kümmerer, K. (2008). *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*.

- (3rd ed.). Berlin, Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.2146/ajhp050123>.
- . Kümmerer, K. (2010a). *Pharmaceuticals in the Environment*. Annual Review of Environment and Resources, 35(1), 57–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-environ-052809-161223>.
- . Kümmerer, K. (2010b). *Why Green and Sustainable Pharmacy?*. En K. Kümmerer & M. Hempel (Eds.), *Green and Sustainable Pharmacy* (1st ed., p. 315). Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-05199-9>.
- . Laurell, Asa Cristina. (1994). *Sobre la concepción biológica y social del proceso salud-enfermedad*. In M. I. Rodríguez (Ed.), *Lo biológico y lo social* (Vol. 101, pp. 1–19). Washington D.C. EUA: OPS/OMS.
- . Lin, a. Y. C., & Tsai, Y. T. (2009). *Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities*. Science of the Total Environment, 407(12), 3793–3802. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.03.009>.
- . Mackie, R. I., Koike, S., Krapac, I., Chee-Sanford, J., Maxwell, S., & Aminov, R. I. (2006). *Tetracycline residues and tetracycline resistance genes in groundwater impacted by swine production facilities*. Animal Biotechnology, 17(2), 157–176. <https://doi.org/10.1080/10495390600956953>.
- . Migliore, L., Cozzolino, S., & Fiori, M. (2000). *Phytotoxicity to and uptake of flumequine used in intensive aquaculture on the aquatic weed, Lythrum salicaria*. L. Chemosphere, 40(7), 741–750. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00448-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00448-8).
- . Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., ... Khan, A. A. (2004). *Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan*. Nature, 427(6975), 630–633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>.
- . Olmos, D. (2016). *¿Qué pasa con los medicamentos vencidos de generación domiciliaria en la ciudad de Córdoba?* Revista Electrónica de La Facultad de Ciencias Químicas (UNC), 3(7), 1–3. Disponible en <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/16294/16155>.
- . Organización Mundial de la Salud. (2002). *Promoción del uso racional de medicamentos: Componentes centrales*. Perspectivas Políticas Sobre Medicamentos de La OMS No 5. Ginebra: OMS.
- . Orozco-Díaz, J. G. (2012). *De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos: el registro sanitario de medicamentos en Colombia 2006*. Universidad Nacional de Colombia.
- . Phillips, P. J., Smith, S. G., Kolpin, D. W., Zaugg, S. D., Buxton, H. T., Furlong, E. T., ... Stinson, B. (2010). *Pharmaceutical formulation facilities as sources of opioids and other pharmaceuticals to wastewater treatment plant effluents*. Environmental Science and Technology, 44(13), 4910–4916. <https://doi.org/10.1021/es100356f>.
- . Purdom, C. E., Hardiman, P. a., Bye, V. V. J., Eno, N. C., Tyler, C. R., & Sumpter, J. P.

- (1994). *Estrogenic Effects of Effluents from Sewage Treatment Works*. Chemistry and Ecology, 8(4), 275–285. <https://doi.org/10.1080/02757549408038554>.
- . Quijano-Prieto, D. M. (2016). *Impacto ambiental de los medicamentos. Una aproximación desde el pensamiento ambiental*. Universidad Nacional de Colombia.
- . Quijano-Prieto, D. M., Orozco-Díaz, J. G., & Holguín-Hernández, E. (2016). *Conocimientos y prácticas de pacientes sobre disposición de medicamentos no consumidos. Aproximación a la ecofarmacovigilancia*. Revista de Salud Pública Universidad Nacional de Colombia, 18(1), 61–71. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v18n1.44262>.
- . Rahman, S. Z., Khan, R. A., Gupta, V., & Uddin, M. (2007). *Pharmacoenvironmentology a component of pharmacovigilance*. Environmental Health : A Global Access Science Source, 6, 20. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-6-20>.
- . Seebusen, D. A., & Edwards, J. (2006). *Patient practices and beliefs concerning disposal of medications*. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM, 19(6), 542–547. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090787>.
- . SINGREM. (2017). *Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A.C.* Disponible en from <http://www.singrem.org.mx/index.html>. Consultado: abril 12, 2018,
- . Velo, G., & Moretti, U. (2010). *Ecopharmacovigilance for better health*. Drug Safety : An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience, 33(11), 963–968. <https://doi.org/10.2165/11539380-000000000-00000>.
- . Wang, J., & Hu, X. (2014). *Ecopharmacovigilance: Current state, challenges, and opportunities in China*. Indian Journal of Pharmacology, 46(1), 13–17. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.125158>.



### **Generalidades de Seguridad del Paciente y sistemas complejos**

La Organización Mundial de la Salud define la Seguridad del paciente como “la reducción del riesgo de daños innecesarios relacionados con la atención sanitaria hasta un mínimo aceptable, el cual se refiere a las nociones colectivas de los conocimientos del momento, los recursos disponibles y el contexto en el que se prestaba la atención, ponderadas frente al riesgo de no dispensar tratamiento o de dispensar otro.”

En esta definición se evidencia que no es posible llevar la reducción del riesgo de daño a cero, y aunque esto genere algo de impotencia y frustración, tal afirmación se explica por las múltiples interacciones que existen en un Sistema complejo como lo es el de la prestación de servicios de salud.

En tal sentido, es importante entender que un sistema complejo es aquel en el que hay múltiples actores y que por tanto generan incontables posibilidades de interacción, llevando a resultados notablemente variables entre ellos. Por tal razón, los abordajes respecto a la seguridad del paciente incluyen el denominado enfoque de sistemas complejos para la minimización de riesgos. En el mismo se considera el alto número de profesionales de salud y administrativos, recursos, y relaciones interpersonales que modifican constantemente el sistema y pueden derivar en un daño para el paciente.

Por lo que al analizar, por ejemplo, la ocurrencia de errores de medicación en la atención en salud, se requiere no solo hacer un análisis lineal en el que cada efecto se deriva de una causa en particular, sino establecer cuáles de las interacciones han podido derivar en el resultado obtenido (Enfoque sistémico). En consecuencia, la estrategia para favorecer la seguridad del paciente es modificar la estructura del sistema y la interacción de los actores, para de esta manera obtener el cambio del Sistema en general, haciendo que el mismo sea a prueba de fallos y modificándolo para satisfacer las necesidades de los seres humanos que interactúan (incluido el paciente) entendiendo que los actores de este sistema son personas con valores, actitudes, sentimientos, miedos y comportamientos particulares.

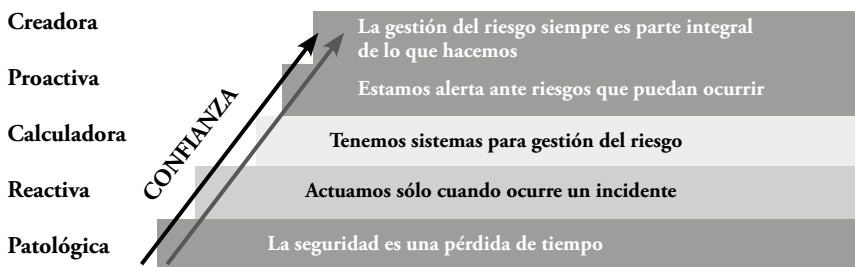


## Cultura de Seguridad del Paciente

El punto de partida actual para favorecer la Seguridad del paciente es el posicionamiento de la Cultura de seguridad, la cual puede definirse de varias maneras; la más aceptada es la del Advisory Committee on the Safety of Nuclear Installations “es el producto de valores, actitudes, percepciones, competencias y patrones de comportamiento individuales y de grupo susceptibles de determinar el compromiso hacia el sistema de gestión de la salud y la seguridad de una organización, así como el estilo y desempeño de dicho sistema”.

Cuando se dan las condiciones necesarias, las organizaciones van evolucionando en el desarrollo de la Cultura de Seguridad, lo que minimiza en gran medida los riesgos y por tanto los accidentes que se generan en su interior. Sin embargo, los cambios en la cultura pueden ser muy lentos y requieren de varios momentos, inicialmente se requiere difundir la información y favorecer el conocimiento de los trabajadores al respecto, luego desarrollar los procesos de sensibilización y finalmente la apropiación y empoderamiento en la responsabilidad de la seguridad propia y de los demás.

**Figura 1. Desarrollo de la Cultura de Seguridad del paciente, Parker D. Patient Safety. NPSA, Birmingham, 2006**



## Factores peligrosos que pueden afectar la Seguridad del paciente

Existen factores que al estar presentes en los sistemas complejizan aún más la atención de los pacientes y favorecen el que se presenten eventos asociados a la atención en salud.

Entre estos están: factores propios del personal o del paciente (cognitivos, del desempeño, del comportamiento, de la comunicación, emocionales, socia-

les y fisiopatológicos), ambientales (entorno físico/ estructuras, distancia del servicio, evaluación de la seguridad, especificaciones y reglamentos), del servicio (Protocolos/ políticas/ procedimientos/ procesos, decisiones gerenciales, organización de los equipos, carga de trabajo) y factores externos (Entorno natural, productos tecnología e infraestructura, sistemas y políticas).

Al analizar la cultura de seguridad de las instituciones se deben tener en cuenta el grado de avance de las diferentes variables presentadas y trabajar en establecer barreras de seguridad o estrategias de mitigación del riesgo relacionadas.

### **Factores que favorecen la cultura de seguridad**

Dentro de los factores que se considera favorecen la cultura de seguridad de una institución se encuentran:

- Educación del paciente
- Supervisión adecuada
- Liderazgo de los directivos y de los grupos de trabajo a favor de la Seguridad del Paciente
- Trabajo en equipo y desarrollo de entornos de confianza y apoyo mutuos.
- Comunicación eficaz entre el equipo de salud y con el paciente
- Disponibilidad de protocolos, procedimientos y guías eficaces
- Gestión y disponibilidad de productos/ equipos/ dispositivos
- Medidas de seguridad en el ambiente físico

Al favorecer estas actividades se hacen avances transversales en las instituciones hacia una Cultura de Seguridad del Paciente más desarrollada.

### **Farmacovigilancia de errores de medicación en un sistema complejo**

Dentro de los sistemas de farmacovigilancia deben contemplarse tanto los errores de medicación que llegan hasta el paciente y le provocan un daño (eventos adversos), como aquellos riesgos que están presentes y que por razón del azar o por barreras de seguridad no llegan al paciente (incidentes, eventos potenciales, casi errores, casi accidentes, *near miss*, etc.). Juntos deben ser gestionados para establecer las causas que favorecieron la ocurrencia y las estrategias de mitigación del riesgo.

Un sistema de farmacovigilancia al igual que los demás sistemas de vigilancia epidemiológica deben contemplar al menos tres subsistemas: subsistema de información, subsistema de análisis y subsistema de intervención.

### ***Subsistema de información***

Al ocurrir un error de medicación el mismo debe identificarse y dimensionar el efecto sobre el paciente. Si el mismo es adverso (ha llegado al paciente y le ha causado un daño) se debe actuar tan rápidamente como sea posible y mitigar las consecuencias que tal error puede tener en el paciente (administración de antidotos, monitorización de niveles plasmáticos, lavados gástricos, etc.). Si es un evento potencial deberá detectarse para minimizar el riesgo sobre otros pacientes expuestos a las mismas situaciones (modificación de procesos de etiquetado, educación del paciente, dispensación, prescripción, etc.).

En el subsistema de información se produce la captación del error y el reporte al programa de farmacovigilancia, seguridad del paciente o instancia encargada. Es clave que todos los usuarios de medicamentos (o personal asistencial relacionado con el uso de estos) estén capacitados en identificar y reportar a la instancia pertinente cualquier evento en seguridad del paciente relacionado con los medicamentos.

Dentro de los principales inconvenientes para el adecuado reporte de tales eventos está el miedo a las consecuencias laborales e incluso jurídicas, que se puedan generar por el hecho sucedido, por lo que es clave que se generen entornos de confianza donde la persona que estuvo implicada en la ocurrencia del evento pueda expresar sin que haya señalamientos o discriminación, las razones por las cuales cree que ha sucedido el evento, entendiendo que el análisis deberá centrarse en las condiciones del sistema complejo y no solo en las personas.

Sin embargo, esta visión está relativamente alejada de la realidad latinoamericana, en la cual se sigue observando que en los sistemas de seguridad de paciente, que incluye la captación de eventos adversos por medicamentos, se mantiene el miedo al realizar los reportes, por la posibilidad de ser “juzgado” por los compañeros de trabajo y superiores. La punitividad y búsqueda del “culpable” siguen siendo un elemento visible al que debe restársele importancia.

Es de aclarar que la situación es diferente cuando la ocurrencia del evento esté mediada por la negligencia, el incumplimiento deliberado de las normas, el incurrir en situaciones peligrosas y la intención de provocar daño, lo cual requiere un manejo muy diferente y de tipo disciplinario.

El reporte de los errores de medicación debe favorecerse, adicionalmente, informando al reportante el resultado final del análisis y las mejoras que se han generado a partir de su reporte.

### ***Subsistema de análisis***

Las primeras acciones al momento de analizar los eventos son categorizar los eventos asociados a los medicamentos y determinar si lo ocurrido son Reacciones Adversas (por definición no prevenibles) o errores de medicación (por definición prevenibles). A continuación, solo hablaremos de lo relacionado a los errores de medicación.

Para el análisis de los errores de medicación debe contarse con un equipo de investigación adecuado. El análisis de errores que han afectado al paciente que se realice directamente con el grupo asistencial encargado del cuidado hospitalario y ambulatorio requiere que quien realice la investigación cuente con las habilidades blandas de escucha activa y sin juzgamiento, en el cual se evalúe:

- El contexto del sistema en el cual se presentó el evento
- Los hechos ocurridos vistos objetivamente de acuerdo a una narración cronológica dada por quienes tuvieron alguna relación con el evento.
- La comparación entre lo sucedido y el proceso establecido o el deber ser.
- La determinación de las brechas del proceso que pudieron favorecer la ocurrencia del mismo y sobre las cuales se puedan realizar las intervenciones que prevengan la ocurrencia de nuevos eventos en pacientes sometidos a riesgos o procesos similares.
- Las actuaciones de los diferentes actores y las interacciones de estos.
- Los factores humanos contribuyentes.

En este contexto, es clave entender que si bien la acción que se evidencia (el error en sí, por ejemplo, la administración inadecuada del medicamento) es la que se entiende como el error, el contexto en el cual el error sucede es tan o más importante para el análisis de las causas y para el diseño de los planes de acción para la mitigación de las mismas, entendidas estas causas como riesgos que pueden repetirse y dañar a más pacientes.

La OMS explica esto entendiendo que el primer nivel en el que se analiza es la interacción directa del profesional de salud con el paciente enmarcado en un ambiente específico. Allí deben considerarse tanto los factores individuales del paciente (patologías, necesidades, creencias, actitudes, etc.), así como del personal de salud (conocimientos, competencias, necesidades, creencias, actitudes) y el entorno en sí (estrés, congestión del servicio, equipamiento adecuado, etc.). Sin embargo, un segundo nivel de interacción es el que este profesional tiene con el equi-

po de trabajo con el que viene laborando (delegación adecuada, entorno de confianza, soporte mutuo, etc.).

Más arriba, el siguiente nivel de análisis es el de la unidad de trabajo, área, servicio, que de por sí cuentan con culturas particulares de seguridad del paciente de acuerdo a los líderes y el ambiente de las mismas (la forma en que se desarrollan las actividades en una unidad de cuidado intensivo adulto puede ser muy diferente a una de cuidado neonatal o a una unidad de urgencias respecto a una quirúrgica). Los procesos allí desarrollados, los flujos de trabajo, las jerarquías y demás elementos pueden contribuir positiva o negativamente a la seguridad de los pacientes.

En seguida es importante analizar la cultura de seguridad de la organización como tal, las decisiones gerenciales, por ejemplo, donde prime la seguridad del paciente por sobre el interés económico, donde se valore al trabajador como ser humano y se brinden las herramientas para una atención segura. El último nivel por analizar es el relacionado con el sistema de salud de cada territorio (ciudad, estado, país, región) la cual se comporta de manera diferente de acuerdo con las condiciones socioeconómicas y culturales.

Como se ve es un ejercicio mucho más complejo y en el cual algunas variables pueden ser más fácilmente modificables que otras, por lo que se requiere entender en qué grado los diferentes actores e interacciones generaron el resultado final, es decir el evento.

Para el análisis de estos errores es viable utilizar metodologías como la de causa raíz o el protocolo de Londres, que hacen una revisión general de los errores cometidos y los factores; contribuyentes sin embargo más recientemente se han utilizado otros recursos como el Yorkshire Contributory Factors, el cual se centra principalmente en los factores descritos previamente. En el mismo se plantea que si bien en el centro del análisis están las fallas activas (como los errores, los lapsus y las violaciones) éstas ocurren por factores situacionales (factores del paciente, del equipo de trabajo, las características de la tarea y los factores individuales). En un nivel superior de análisis se encuentran las condiciones locales de trabajo (líneas de mando, sobrecarga del personal, liderazgo y supervisión, gestión del staff, equipamiento y suministros). Estos últimos se ven envueltos en un nivel adicional donde se encuentran los factores organizacionales latentes que se deben analizar (ambiente físico, gestión de camas y horarios, educación y entrenamiento, soporte centralizado de funciones, políticas y procedi-

mientos) y en el último nivel de los factores externos latentes (contexto de las políticas internas y el diseño de equipos y suministros). Transversal a todos estos factores se encuentran como elementos rectores la Cultura de seguridad y la Comunicación.

En todo caso, de los ejercicios realizados se identificarán la causa raíz y otras causas (interacciones entre actores) que han podido favorecer que el evento suceda, sobre estas causas e interacciones se procederá al diseño de las intervenciones de mitigación del riesgo.

### ***Subsistema de intervención***

El objetivo de este subsistema será definir, implementar y verificar las actividades que deben desarrollarse para la mitigación del riesgo, aquí es importante que para tales actividades se defina no solamente la acción a desarrollar, sino el responsable de que la acción se realice, los recursos necesarios para que sea viable, la fecha en la cual se va a llevar a cabo.

Dentro de este subsistema también es importante que se consideren los indicadores de seguimiento, por ejemplo en el número y tipo de eventos ocurridos y sus causas, de tal manera que pueda entenderse si las acciones de intervención desarrolladas fueron o no de impacto.

Las intervenciones a desarrollar se pueden priorizar por si requieren ser desarrolladas a corto, mediano o largo plazo, entendiendo la urgencia de mitigar el riesgo para otros pacientes. También deben establecerse las acciones que deban desarrollarse de manera individual al paciente afectado o colectivas a los pacientes con la misma exposición al riesgo.

### **Errores de medicación a nivel comunitario**

A nivel comunitario la información con la que se cuenta respecto a los errores de medicación es todavía más deficiente. En Latinoamérica no contamos con información suficiente sobre la dispensación y consumo de medicamentos a nivel comunitario, pero sí se reconoce que gran parte de los medicamentos son utilizados en los hogares.

Algunos elementos que pueden ser útiles para empezar a entender la dimensión de la ocurrencia de tales eventos puede ser la revisión de errores de medicación como motivo de consulta en instituciones hospitalarias, el registro de intoxicaciones por fármacos en los sistemas de vigilancia en Salud Pública y el reporte de quejas a las entidades regulatorias.

Es ideal el poder contar con sistemas de vigilancia activa que podrían empezar haciendo énfasis en medicamentos de alto riesgo.

### **Conceptos de segunda y tercera víctima**

La segunda víctima ha sido definida como todo profesional, proveedor de servicios sanitarios, que participa en un evento adverso, un error médico y/o una lesión relacionada con el paciente no esperada y que se convierte en víctima en el sentido de que queda traumatizado por el suceso.

Por su parte la tercera víctima es la organización sanitaria que puede sufrir una pérdida de reputación como consecuencia de un incidente para la seguridad del paciente.

En ambos casos se reconocen las vulnerabilidades de los profesionales e instituciones que se ven afectados cuando los eventos suceden. Es importante reiterar que si bien deben analizarse las actuaciones puntuales de cada actor y establecer claramente las responsabilidades, también deben estudiarse las razones por las cuales el sistema generó el resultado. El profesional de la salud que se ve afectado debe recibir el apoyo de parte de la institución, que en algunos casos incluirá el acompañamiento psicológico y jurídico.

Por su parte es importante que la comunidad en general reconozca estos conceptos y entienda las dificultades y lo utópico de pensar en una atención con cero errores, para que no se castigue ni a profesionales ni a las instituciones por los errores cometidos desconociendo la labor tan loable que brindan a la sociedad.

## **Bibliografía**

. “Más que palabras” Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente Versión 1.1. Organización Mundial de la Salud. 2009.

[http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf)

. Human Factors in Patient Safety. Review of Topics and Tools. Report for Methods and Measures Working Group of WHO Patient Safety. April 2009.

[http://www.who.int/patientsafety/research/methods\\_measures/human\\_factors/human\\_factors\\_review.pdf](http://www.who.int/patientsafety/research/methods_measures/human_factors/human_factors_review.pdf)

. Development of an evidence-based framework of factors contributing to patient safety incidents in hospital settings: a systematic review. BMJ Quality & Safety Online First, published on 15 March 2012 as 10.1136/bmjqs-2011-000443. Rebecca Lawton, Rosemary R C McEachan, Sally J Giles, Reema Sirriyeh, Ian S Watt, John Wrigh.

[http://www.improvementacademy.org/documents/Projects/safety\\_incidents\\_framework/Development%20of%20an%20evidence-based%20framework.pdf](http://www.improvementacademy.org/documents/Projects/safety_incidents_framework/Development%20of%20an%20evidence-based%20framework.pdf)

. Medical error: the second victim; Albert W Wu ([awu@jhsph.edu](mailto:awu@jhsph.edu)), associate professor; BMJ 2000; 320 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7237.726>

(Published 18 March 2000)





# 52 / DESABASTECIMIENTO DE MEDICAMENTOS: GESTIÓN EN COLOMBIA 2013-2018

ORNELLA MORENO - RUTH OSPINA MORENO - ROSANA RAMÍREZ PEDREROS  
ANDRÉS ALVARADO SEGOVIA - FRANCISCO SIERRA ESTEBAN  
JAVIER GUZMÁN CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTO  
(INVIMA)

## Introducción

El desabastecimiento de medicamentos es un problema global. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su resolución WHA69.25 de 2016, reconoce la magnitud del problema y solicita a los Estados Miembros establecer sistemas eficaces de notificación que propicien las medidas correctivas para evitar la escasez de medicamentos y vacunas, garantizar que los procesos de gestión de estos productos permitan mitigar el riesgo de escasez y desarrollar sistemas de monitorización para alertar posibles desabastecimientos.

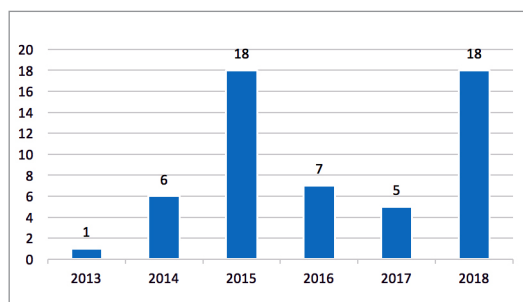
En Colombia, el desabastecimiento se ha definido como “la situación en la cual se presenta una insuficiente oferta para satisfacer la demanda de un producto farmacéutico que ya ha sido aprobado por el Invima y comercializado en el país”<sup>1</sup>.

Este documento analiza el problema de desabastecimiento en Colombia entre enero 2013 y junio 2018. La primera sección describe la frecuencia del problema y sus causas; la segunda, las acciones que tradicionalmente implementaron el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para gestionar y mitigar el desabastecimiento, y la tercera, las nuevas medidas tomadas por el Invima y las perspectivas a futuro de este tema en el país.

## 1. Situación del desabastecimiento de medicamentos en Colombia

Entre enero 2013 y junio 2018 se declaró el desabastecimiento de 55 medicamentos en Colombia (ver Figura 1).

**Figura 1.**  
**Medicamentos declarados desabastecidos en Colombia 2013-2018**



Fuente: Cálculos propios. Base consolidada del Ministerio de Salud y Protección Social. Corte: Junio 2018.

Al revisar las causas de estos desabastecimientos, es posible identificar una causa primaria desencadenante que se suma a causas subyacentes. Por ejemplo, el desabastecimiento de Bupivacaina que se presentó en febrero 2018, tuvo como causa primaria la necesidad de realizar adecuaciones físicas de la planta de fabricación del mayor proveedor del mercado, luego de una visita de seguimiento de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) realizada por el Invima y como causas subyacentes el bajo número de titulares de registro sanitario y la no comercialización de producto por algunos de ellos.

Aunque cada caso requiere un estudio individual, las causas primarias y subyacentes más frecuentes, pueden agruparse en seis categorías:

- **Descontinuación del producto:** Titulares de registro sanitario deciden de manera voluntaria dejar de comercializar el medicamento por razones principalmente comerciales (p. ej. pipotiazina, ribavirina o carbamazepina han dejado de ser comercializados por varios laboratorios por su baja rentabilidad).
- **Problemas de manufactura:** Fabricantes han tenido inconvenientes en la producción del medicamento por no garantizar el cumplimiento de las BPM (p. ej. el mayor proveedor de Nifedipino suspendió su fabricación en 2016 debido a inconvenientes de calidad que lo llevaron a reformular el producto). Cuando varios titulares de registro sanitario tienen el mismo fabricante y este presenta un problema de manufactura, varios titulares son afectados.
- **Aumento de la demanda:** Circunstancias inusuales aumentan el consumo de un medicamento, lo que hace que su oferta sea insuficiente.

Por ejemplo, en la epidemia del virus del Zika en Colombia en 2016, se aumentó la demanda de Inmunoglobulina humana G lo que llevó a su desabastecimiento. También puede presentarse por aumento de la demanda de una alternativa terapéutica, de un medicamento previamente desabastecido, por ejemplo en el caso de los anestésicos, el primer desabastecido fue la lidocaína y subsecuentemente otros como mepivacaina, articaina y prilocaina.

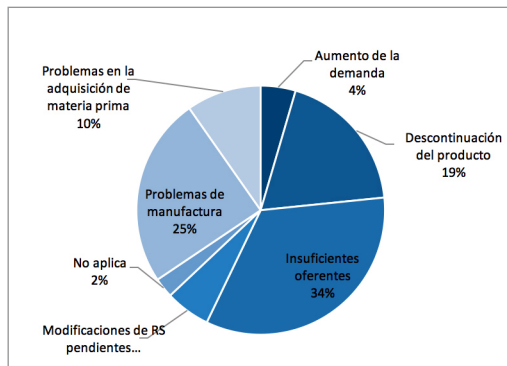
- **Problemas en la adquisición de materia prima:** Teniendo en cuenta que en Colombia no se producen Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA), estos problemas suelen ser regionales o globales (p. ej. escasez global de materia prima para la fabricación de fludrocortisona, Inmunoglobulina G o fenoterol más bromuro de ipratropio). Esta causa presenta dificultades en su gestión, ya que es la única que no puede ser mitigada a través de acciones administrativas como la priorización de trámites, el acompañamiento a titulares o la autorización de importación del medicamento al país como vital no disponible.
- **Pocos oferentes:** Esta es una causa subyacente que aumenta en forma importante el riesgo de desabastecimiento. Si solo existen uno o dos oferentes, en el momento en que alguno presente dificultades, el desabastecimiento es inminente (p. ej. el medicamento Isoproterenol solo contaba con un registro sanitario que se estaba comercializando en el momento de su desabastecimiento).
- **Modificaciones de registro sanitario inconclusas:** Dificultades asociadas al cumplimiento de los requisitos para la comercialización de un medicamento, ya sean asociadas al registro sanitario o a autorizaciones de importación (p. ej. el Invima negó la renovación del registro sanitario del principal proveedor de Tacrolimus en 2015 lo que llevó a su desabastecimiento).

Dentro de las causas identificadas hasta el momento, no se ha evidenciado relación con la regulación de precios de medicamentos en Colombia.

Entre enero 2013 y junio 2018, las tres causas primarias más frecuentes de desabastecimiento fueron: número insuficiente de oferentes (34% de los casos), problemas con la manufactura de los medicamentos (25% de los casos) y la discontinuación de los productos (19% de los casos) (ver Figura 2).

**Figura 2.**

**Causas de desabastecimiento de medicamentos en Colombia 2013-2018.**



Fuente: Cálculos propios. Base consolidada del Ministerio de Salud y Protección Social.

## 2. Acciones implementadas para la gestión del desabastecimiento en Colombia entre 2013 y 2018

Entre enero 2013 y abril 2018, el MSPS y el Invima identificaron y gestionaron el desabastecimiento de medicamentos en Colombia. Por lo general, los actores alertaban de posibles desabastecimientos a estas entidades, que a su vez contactaban a titulares de registro, fabricantes e importadores para verificar la disponibilidad de unidades y las dificultades en su suministro. Simultáneamente, el MSPS analizaba el SISMED<sup>2</sup>, para determinar la demanda y la participación en el mercado de cada titular. Una vez confirmado el desabastecimiento, el MSPS declaraba el medicamento desabastecido, solicitaba medidas al Invima y publicaba una ficha técnica en su página web.

Dentro de las acciones que realizaban el MSPS y el Invima se incluían:

- **Autorizar importación única:** Permitir que un medicamento desabastecido que contara con registro sanitario para importar y vender, ingresara en Colombia con etiquetado de país de origen. La única información en español que se solicitaba era: nombre o dirección del importador, composición, condiciones especiales de almacenamiento, número de registro sanitario e información de seguridad.
- **Declarar Medicamento como Vital No Disponible (MVND):** Permitir que el medicamento desabastecido fuera importado por una persona natural

o jurídica diferente a la autorizada en el registro sanitario y/o que el fabricante del medicamento fuera diferente al autorizado al del registro sanitario.

- **Considerar alternativas terapéuticas** o la posibilidad de realizar preparaciones magistrales.
- **Priorizar los trámites** para la fabricación y comercialización ante el Invima y asistir técnicamente a titulares, fabricantes e importadores.
- **Articular con autoridades sanitarias** de otros países el diagnóstico y las acciones para gestionar el desabastecimiento.

Estas medidas por lo general mitigaron y contribuyeron a la solución de los casos de desabastecimiento. Sin embargo, a pesar de la coordinación permanente entre el MSPS y el Invima, existía confusión entre los actores sobre la entidad responsable del tema y no se realizaba una gestión preventiva del desabastecimiento.

### 3. Medidas tomadas por Invima y perspectivas del desabastecimiento en el país

En mayo 2018, el Invima asumió la responsabilidad plena de la gestión del desabastecimiento, centralizando la recepción de alertas y el estudio de las mismas, informando sobre el abastecimiento, y desplegando acciones de prevención y mitigación.

Dentro de las medidas implementadas por el Invima se destacan:

- **Reporte electrónico de posibles desabastecimientos:** Esta medida estandariza y mejora la información del reporte, reduce los tiempos de respuesta y permite llevar un registro confiable de las declaraciones de desabastecimiento y del número de alertas de desabastecimiento. Antes, los actores alertaban al MSPS y/o al Invima a través de correo electrónico, correspondencia o contacto telefónico.  
(ver Reporte: <https://app.invima.gov.co/reportes/view.php?id=71764>)
- **Creación de micrositio de desabastecimiento:** Sección en la página web del Invima que permite a la ciudadanía y a todos los actores del sistema, acceder y descargar el listado actualizado de medicamentos desabastecidos o en estudio y los casos de desabastecimiento cerrados.  
(ver Micro-sitio: <https://www.invima.gov.co/desabastecimiento-de-medicamentos#reporte-de-desabastecimiento-aqu%C3%AD>)
- **Cambios en estructura y procedimientos en pro de una gestión preventiva del riesgo de desabastecimiento:** Creación de un grupo de re-

gistros sanitarios enfocado en trámites de medicamentos con riesgo de desabastecimiento, modificando el procedimiento, para identificar y gestionar los riesgos de desabastecimiento, incluyendo la presencia de pocos oferentes, la cancelación de registros sanitarios o la pérdida de la certificación de BPM (ver Circular 1000-040-18: <https://www.invima.gov.co/circulares-externas-en-medicamentos.html>)

- **Implementación de sistema de reporte habitual para la industria farmacéutica:** El sistema TRAZA, que operacionaliza el capítulo III del Decreto 843 de 2016, obliga a titulares e importadores de medicamentos a informar al Invima cuando dejen de comercializar productos en el país, lo que permite una mejor identificación del riesgo de desabastecimiento. (<https://www.invima.gov.co/decretos-en-medicamentos/decreto-843-de-2016-renovación-automática-medicamentos-pdf/detail.html>)
- **Mayor y mejor comunicación con actores del sistema:** Establecimiento de espacios periódicos de reunión con algunas sociedades científicas (p. ej. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación) y reuniones con fabricantes, importadores y distribuidores para mejorar los desabastecimientos relacionados con problemas logísticos.

A pesar de los avances del MSPS y del Invima sobre este tema y las medidas que se están implementando para mejorar la identificación, mitigación y prevención del desabastecimiento, es probable que el número de principios activos declarados en desabastecimiento aumente en el país por las siguientes razones:

- **Mejor reporte y mejores estadísticas:** El reporte electrónico permite que más actores informen alertas de desabastecimiento y permite llevar estadísticas más confiables.
- **Mayor participación y sensibilización de actores:** Las sociedades científicas, los hospitales y clínicas y los operadores logísticos están cada vez más sensibilizados sobre la necesidad del reporte temprano y la prevención del desabastecimiento.
- **Mayor cubrimiento mediático:** Luego de reportar casos icónicos como el de los anestésicos locales, los medios están cada vez más interesados en reportar casos de desabastecimiento potencial y confirmado.
- **Permanencia de las causas estructurales de desabastecimiento:** Las fallas de mercado (p. ej. baja rentabilidad de ciertos medicamentos), la actualiza-

ción de requerimientos sanitarios (p. ej. la implementación de estándares internacionales como el informe 37 de BPM) y los problemas de materia prima (p. ej. materia prima contaminada) son problemas estructurales que seguirán impactando la oferta de medicamentos.

#### **4. Conclusión**

Desde el 2013, el MSPS y el Invima han trabajado para identificar, mitigar y prevenir el desabastecimiento de medicamentos en el país. Desde mayo 2018, cambios estructurales mejoran el reporte, la identificación y la gestión del desabastecimiento, siendo importante que ahora el Invima centralice las acciones en este tema. Sin embargo, es probable que el número de medicamentos desabastecidos en el país no disminuya, en parte por un mejor reporte pero también porque las causas del desabastecimiento probablemente permanecerán en el tiempo.

#### **Bibliografía**

1. Disponible en la página web del Invima:

<https://www.invima.gov.co/desabastecimiento-de-medicamentos>

2. SISMED: Sistema de información de precios de medicamentos.





Este libro tiene como objetivo continuar con el espíritu de la edición anterior, de difundir y compartir las experiencias y conocimientos de la farmacovigilancia en Latinoamérica.

Esta obra continúa y complementa la anterior, Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, cuyos autores son la Dra. Inés Bignone, el Dr. Santiago Schiaffino y una amplia gama de expertos colaboradores.

Esta publicación, de distribución libre y gratuita, brinda a todo el público interesado información actualizada y vigente sobre temas de farmacovigilancia que no se encuentran fácilmente disponibles. Cada capítulo ha sido redactado por selectos profesionales dedicados a cada uno de los temas que tratan.

Este manual se ha organizado en diferentes secciones cubriendo desde la historia y el rol de las agencias regulatorias de Latinoamérica, pasando por herramientas básicas y novedosas de esta materia hasta la descripción de situaciones especiales con alto impacto en la actividad. El prólogo está escrito por Sten Olson, actual presidente de la International Society of Pharmacovigilance (ISOP) y con la generosa participación de destacadas personalidades del ámbito asistencial, académico, regulatorio e industria farmacéutica.

Esperamos que este manual impacte en la práctica profesional ayudando a preservar la seguridad de los pacientes.

