

Resumen

El presente editorial tiene por objetivo acercar al lector algunas ideas relacionadas a la farmacovigilancia, su importancia y su campo de acción. En el mismo se aclaran algunas definiciones como la de reacción adversa a medicamentos y su diferencia con el evento adverso; y las diferencias entre la farmacovigilancia tradicional e intensiva. Se describe brevemente el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en Argentina, algunos ejemplos de sus acciones, así como la experiencia de un efector periférico implementado en una institución local Argentina.

Gonzalez Capdevila, G, Korzewycz, N, Beragua, R (Farmacéuticas, Area de Farmacovigilancia del Hospital Italiano de Buenos Aires) ¿Qué es la Farmacovigilancia y a quienes compete? Evid. Actual. Práct. Ambul. 2004;7:162-163

Introducción

La talidomida^{1,2} se comercializó hacia fines de la década del 50' como un fármaco con efectos sedativos y para tratar los vómitos matinales durante el embarazo.³ Fue muy promocionado por su rápida acción sin efecto residual y su aparente seguridad,⁴ 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 (focomielia), en orejas, ojos y tracto gastrointestinal. Debido al uso difundido de la talidomida, 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. Surge así la Fase IV de los ensayos clínicos o de Farmacovigilancia. Desde ese momento comenzaron a organizarse sistemas de monitoreo permanente en distintos países, centralizados en Upsala (Suecia), dependiendo de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los ensayos de Fase IV o de farmacovigilancia, se realizan luego de que el medicamento ha sido aprobado y lanzado al mercado. En general, estos ensayos tienen como objetivo evaluar la existencia de reacciones adversas no detectadas previamente, determinar los efectos de la administración a largo plazo y también monitorear el medicamento en poblaciones específicas, normalmente no incluidas en fases de pre-comercialización, como niños, ancianos o embarazadas. La farmacovigilancia, es también una herramienta útil para establecer usos clínicos, distintos a los contemplados al momento de aprobación y comercialización del fármaco.

Algunas definiciones⁵

Reacción adversa a medicamentos (RAM)

La definición de la OMS (1968) indica que es todo efecto indeseado o nocivo, que aparece con las dosis usuales, para medicamentos utilizados con fines diagnósticos, terapéuticos o la modificación de una función fisiológica. Es importante recordar que los efectos adversos a medicamentos ocurren a dosis terapéuticas y que los mismos están relacionados con sus propiedades farmacológicas.

En cambio, un evento adverso es cualquier suceso clínico no deseado que se pueda presentar durante el tratamiento con un medicamento. El mismo no necesariamente tiene relación causal con el tratamiento farmacológico que el sujeto esté recibiendo.

La Farmacovigilancia (OMS, 1968) se define como la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos, para determinar su frecuencia, gravedad e incidencia y para prevenir su aparición.

¿Qué es la A.N.M.A.T?

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T) es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional Argentina. El mismo autoriza, registra, controla y regula:

- Medicamentos.
- Cosméticos y reactivos de diagnóstico.
- Alimentos acondicionados, suplementos dietarios, aditivos, edulcorantes e ingredientes.
- Productos médicos: equipos, dispositivos, elementos de uso médico asistencial.
- Productos de uso doméstico, desinfectantes, desinsectantes.

A raíz de la diversidad en cuanto a sus características de los ítems anteriormente expuestos, en el ámbito de la ANMAT existen tres sistemas de vigilancia, que se diferencian entre sí por el tipo de producto vigilado. Las mismas son:

- Tecnovigilancia
- Vigilancia Alimentaria
- Farmacovigilancia

Sistema Nacional de Farmacovigilancia

En Argentina, se crea en 1993 por la resolución 706/93 del Ministerio de Salud y Acción Social un Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG).

El SNFVG está compuesto por un efector central, constituido en el Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y por efectores periféricos distribuidos en todo el país. Estos últimos se establecen en hospitales públicos o privados, organismos gubernamentales de salud y cátedras universitarias. En la actualidad el número de efectores en nuestro país es de 44. Son efectores periféricos de ANMAT la Unidad de Toxicología del Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, el Centro de Intoxicaciones del Hospital Alejandro Posadas, la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Plata, el Hospital Italiano de Buenos Aires; y en el interior del país la Cátedra de Farmacología de la Fac. de Ciencias Médicas (UNR), la Sub-Secretaría de Programación Sanitaria del Ministerio de Salud de Córdoba y la Dirección de Medicamentos del Ministerio de Salud de Mendoza, entre otros.

La labor del SNFVG se basa fundamentalmente en recopilar y analizar las notificaciones que le son enviadas, como también difundir la información relacionada que a nivel mundial emite la OMS.

Las notificaciones al SNFVG son voluntarias, espontáneas y **confidenciales**, y se realizan a través de la "hoja amarilla". Se pueden notificar tanto eventos adversos a medicamentos como faltas de eficacia.

Las faltas de eficacia evalúan aspectos inherentes a la calidad del producto, entendiendo por calidad a la sumatoria de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente a la efectividad, seguridad de los medicamentos y la aceptabilidad por el paciente. Son ejemplos de este tipo de notificación, mala disolución de un comprimido, cápsulas defectuosas, coloración extraña en ampollas, presencia de cuerpos extraños o aparición de precipitados en las mismas, inadecuada graduación en vasos dosificadores, cucharas o jeringas. También se encuentran en este grupo aquellas notificaciones que refieren ausencia, disminución o aumento del efecto terapéutico esperado.

Las notificaciones pueden ser realizadas no sólo por centros efectores, sino por cualquier profesional del equipo de salud, laboratorios, o particulares (en este último caso a través de entidades de Defensa al Consumidor). Según datos disponibles en la página de ANMAT (www.anmat.gov.ar), en los primeros dos años se recibieron 876 notificaciones de eventos adversos de los Efectores Periféricos y de otros profesionales de la salud. Mientras que en el año 2003, se recibieron 2035 notificaciones, de las cuales el 81,4% correspondieron a eventos adversos a medicamentos y 18,6% a faltas de eficacia.

Es importante notificar todos los eventos adversos a medicamentos, tanto los no descriptos en la bibliografía como así también aquellos ya conocidos, sean leves o graves, que requieran tratamiento o que cedan en forma espontánea ya que esta información contribuye a la farmacoepidemiología.

Farmacovigilancia vs. Farmacovigilancia Intensiva*

El SNFVG contempla un tipo de notificación obligatoria que se aplica a aquellos medicamentos en "vigilancia intensiva". En este grupo se incluyen especialidades medicinales útiles para el tratamiento de algunas enfermedades pero que pueden producir reacciones adversas graves.

Definimos Farmacovigilancia Intensiva como el monitoreo sistemático de la aparición de eventos adversos de un principio activo durante toda la etapa de prescripción (definición adoptada por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia), Disp 2552/95.

Los laboratorios que comercialicen drogas incluidas dentro de este sistema deben informar a la Autoridad Sanitaria si dichos productos producen una reacción adversa grave.

Los programas de farmacovigilancia intensiva establecen el mecanismo de incorporación de pacientes tratados con estos medicamentos; éstos deben presentar un consentimiento informado firmado tanto por el paciente como por el profesional que indica el tratamiento. Estos programas contemplan además la habilitación de médicos, farmacias y laboratorios bioquímicos que traten pacientes con drogas involucradas en este tipo de monitoreo.

En el cuadro se observan las principales diferencias entre la forma tradicional y la intensiva.

Cuadro. Diferencias entre farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva.

Aspecto	Farmacovigilancia	Farmacovigilancia Intensiva
Medicamentos monitoreados	Todos los medicamentos	Medicamentos seleccionados
Tipo de notificación	Espontánea	Obligatoria por parte del Laboratorio
Tipo de efectos adversos	Todos los efectos adversos	Efectos adversos graves y conocidos
Consentimiento informado del paciente	No	Si

Algunos ejemplos de vigilancia intensiva instaurados en nuestro país conjuntamente por ANMAT y el Laboratorio productor son el de la clozapina y el felbamato, dos fármacos con posibles efectos adversos serios. Estos programas tienen como objetivo lograr disminuir los riesgos de las drogas comprendidas en vigilancia intensiva. Dentro de tales medidas están el control del seguimiento de

los pacientes tratados y la obligación de notificar los eventuales efectos adversos que puedan producirse a la ANMAT.

Importancia sanitaria del SNFVG

Un medicamento para ser comercializado, debe ser presentado ante las autoridades sanitarias, que en nuestro país están representadas por la ANMAT.

Los estudios de pre-comercialización (Fases 0 a III) en general no registran eventos adversos de baja incidencia o de lento desarrollo, pues se realizan sobre poblaciones controladas y reducidas. Es por ello que la farmacovigilancia juega un papel muy importante en la detección de este tipo de eventos, puesto que el número de pacientes expuestos una vez que el medicamento se encuentra en el mercado es muchas veces lo suficientemente grande como para observarlos.

Acciones generadas por el SNFVG*

Basándose en la información que recibe y analiza, el SNFVG propone medidas regulatorias y de fiscalización mediante las cuales puede, por ejemplo, retirar un medicamento del mercado, modificar su condición de venta, obligar a la firma productora a efectuar cambios en los prospectos, o advertir sobre las situaciones detectadas a los distintos profesionales de la salud. A la vez, las notificaciones recibidas por el SNFVG son enviadas regularmente al Centro Colaborador de la OMS situado en Upsala (Suecia) quien centraliza los datos a nivel mundial.

Para citar algunos ejemplos, durante el período 2003-2004 el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT participó de las siguientes acciones:

- 1) Incorporación de la droga Nimesulida al programa de vigilancia controlada, cambiando la dosis máxima diaria y modificación de prospectos.
- 2) Prohibición de la comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan como principio activo Terfenadina o Astemizol.
- 3) Retiro del mercado, en carácter preventivo, de la monodroga Rofecoxib sola o asociada en todas sus presentaciones comerciales.

La experiencia de un joven efector periférico de farmacovigilancia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

Uno de los grandes inconvenientes de la farmacovigilancia, es que tanto a nivel nacional como internacional, el grado de notificación espontánea es sumamente escaso. Esto responde a distintas causas, como por ejemplo falta de tiempo de los profesionales, el difícil acceso a la "hoja amarilla", el temor del profesional a que el evento adverso sea consecuencia de una indicación errónea, el temor a ser perseguido o caratulado. En nuestro Hospital se han incorporado con fines de promover y facilitar la notificación espontánea, distintas herramientas entre las cuales podemos citar, la creación de una casilla de correo electrónico (farmacovigilancia@hospitalitaliano.org.ar) y la publicación de noticias relacionadas a farmacovigilancia y Disposiciones de la ANMAT en el portal institucional orientadas a alertar, concientizar e informar a la comunidad. En un futuro cercano, se está previendo incluir la búsqueda activa de eventos adversos como parte de los Programas de Manejo de Enfermedades Crónicas y de Educación a Pacientes que se llevan a cabo en la institución para problemas de salud prevalentes como la hipertensión arterial o la diabetes.

Gabriela Gonzalez Capdevila, Natalia Korzewycz, Roxana Beragua [Farmacéuticas, Area de Farmacovigilancia. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias

1. Micromedex (<http://www.micromedex.com>)
2. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica (I. Ed. en castellano. Pharma Ed. 2003: 1847-8.
3. Cool, R; Herrington, J. Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory Multiple Myeloma. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (8): 1025-7.
4. Quilits, R. Thalidomide in Oncology: the Peril and The Promise. *Cáncer Control* J. 6 (5. Disponible en: URL: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v6n5/dept3.htm>.
5. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) Boletín Informativo. Vol V (nº5, Octubre 1997), Vol XII (nº 2 y 3, Abril 2004)
6. Disposiciones e información de página de ANMAT, disponibles en: URL <http://www.anmat.gov.ar>