

**FARMACOVIGILANCIA EN NOSOCOMIOS DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA.
DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
COMO EFECTOR PERIFÉRICO DE ANMAT (*)**

DRUGS SURVEY IN HOSPITALS OF CORDOBA CITY (ARGENTINA)

Aída E. del V. Segura(1), Víctor Mutal(2), Salvador Lizzio(3), Hilda L. Monrull(4)

- (1). Profesora Adjunta Farmacología Aplicada. Dpto. Farmacología. Fac. Ciencias Médicas. UNC.
- (2). Docente adscripto y Jefe de Trabajos Prácticos. Farmacología Aplicada. Dpto. Farmacología. Fac. Ciencias Médicas, UNC. Jefe de Guardia, Hospital de Urgencias. Córdoba.
- (3). Profesor Adjunto Farmacología General, Dpto. Farmacología. Fac. Ciencias Médicas, UNC.
- (4). Coordinadora del Dpto. Farmacología. Profesora Titular Farmacología Aplicada. Fac. Ciencias Médicas UNC.

Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas.
Universidad Nacional de Córdoba

ABSTRACT

There were designed Monitoring's study (FVG), centred on three Public Hospitals of Córdoba, seeking to detect Adverse Reactions for medicines.

To such purpose there were realized forming courses of human resources in FVG. FVG's cards were distributed, of own design, recovered then. For statistical calculation there was applied the INFO 4.

84 informed cards were recovered. The groups of involved medicines: they were: Antibiotics (22%), cardiovascular (16%), antiulcerous (10%), anxiolytics (8.75%), non-steroidal anti-inflammatory (8%), oncologics (6%), anticonvulsants (3.75%), hypolypemics (3.5%), sexual hormones (2.5%), hypoglycemics (2.5%), plasmatic-expansors (2.5%). The organs affected by RAM were: Central Nervous System (25%), skin (25%), gastrointestinal (17.5%), Bleeds (7.5%), cardiovascular (7.5%), respiratory (7%), immune (6%), renal (4%). The analysis of imputability indicated: Definite RAM: 10 % - Probable RAM: 90%.

Key Words: Monitoring. Adverse Reactions for medicines. Hospitals.

RESUMEN

Se diseñó un estudio de Farmacovigilancia (FVG), centrado en tres Hospitales Públicos de Córdoba, buscando detectar Reacciones Adversas por medicamentos.

A tal fin se realizaron cursos formadores de recursos humanos en FVG. Se distribuyeron fichas de FVG., de diseño propio, recuperadas luego. Para cálculo estadístico se aplicó el INFO 4.

Se recuperaron 84 fichas informadas. Los grupos de medicamentos involucrados: fueron: Antibióticos (22%), cardiovasculares (16%), antiulcerosos (10%), ansiolíticos (8.75%), AINEs (8%), oncológicos (6%), anticonvulsivantes (3.75%), hipolipemiantes (3.5%), hormonas sexuales (2.5%), hipoglucemiantes (2.5%), expansores plasmáticos (2.5%).

Los órganos afectados por RAM fueron: SNC (25%), piel (25%), gastrointestinal (17.5%), Sangre (7.5%), cardiovascular (7.5%), respiratorio (7%), inmunes (6%), renal (4%).

El análisis de imputabilidad indicó: RAM Definidas: 10% - RAM Probables: 90%.

Palabras Claves: Farmacovigilancia. Reacciones Adversas Medicamentosas. Hospitales.

(*) El presente trabajo fue subsidiado por SECYT, UNC

INTRODUCCIÓN

La selección y utilización de medicamentos corona a menudo el acto médico.(9)(11) Sin embargo resulta incompleto si no se efectúa un seguimiento posterior del paciente en el que se evalúen de modo secuencial los resultados de la terapéutica farmacológica.(5)(6) Ello implica el monitoreo programado de la eficacia(5), las reacciones adversas a medicamentos (RAM)(1)(7), las variantes metabólicas(2) y las interacciones de cada fármaco(8)(9)(11).

En tal sentido debe subrayarse que la toxicidad cero o seguridad absoluta de los medicamentos es una meta inalcanzable (6)(18), y que incluso los fármacos supuestamente mas inocuos pueden ser peligrosos en algunas ocasiones (11). De ahí que sea preciso estar siempre alerta ante la eventualidad que los medicamentos causen algún perjuicio (10). Paradojalmente los progresos en la industria farmacéutica han producido monodrogas y compuestos cada vez mas eficaces, pero al mismo tiempo mas tóxicos. (11)(13)

El diseño y aplicación de los respectivos análisis, constituye hoy una verdadera rama adicional de la Farmacología Clínica, que se ha dado en llamar en castellano *Farmacovigilancia*, en francés "*Surveillance*", y en inglés "*Monitoring*". (12)(13)(17)

Se define hoy la Farmacovigilancia (FV) como "el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten durante la etapa de comercialización, detectar reacciones adversas medicamentosas (RAM), ausencia de eficacia, e igualmente efectos benéficos no previstos en los estudios preclínicos, control, fabricación y evaluación del medicamento. La FV busca detectar y/o solucionar los problemas clínicos, toxicológicos y/o epidemiológicos que no han podido ser resueltos antes de la comercialización del preparado.(10)(11)(13)

A través de la FV se incrementan los datos referidos a los medicamentos que existen en el mercado, lo que permite obtener información adecuada y suficiente para elaborar un correcto balance entre beneficios y riesgos (11)(13), apuntando a proteger la seguridad del paciente, destinatario y en rigor único beneficiario de la terapéutica medicamentosa. Ello implica asimismo que

la FV debe analizar el uso del producto por grupos de pacientes no incluidos en los ensayos clínicos, las nuevas indicaciones que pudieren aparecer en la práctica clínica y el período de utilización de la droga, obviamente más largo que el dedicado a su estudio durante la precomercialización.(12)(17)(19)

Conviene remarcar que la prescripción es un arte que forma parte indisoluble e indelegable del acto médico. Establecer una terapéutica correcta es un complejo proceso que requiere como condición la libertad de elegir y aplicar un fármaco determinado conforme al leal saber y entender del prescriptor. En tal sentido exige tanto habilidades innatas como una formación apropiada, todo lo cual confluye necesariamente en lo que se denomina terapéutica racional.(15)(20)

Actualmente, en los países con más avanzados criterios sanitarios, la FV es una herramienta ineludible para controlar el expendio y utilización de medicamentos que ya han alcanzado la fase de comercialización.(14)(19)(20)

En realidad, los estudios de FV son relativamente recientes. Emergen al comenzar la década de los 60, como consecuencia de la "tragedia de la talidomida", que afectó numerosos casos de recién nacidos en Europa (Alemania, Bélgica, Holanda, y mas tarde en Inglaterra (1964) y Suecia (1965), etc. A partir de allí, y con la detección posterior de otros graves "accidentes terapéuticos" como la respuestas letales a la administración de Tolrestato, las autoridades sanitarias y los científicos de esas y otras naciones empezaron a preocuparse por las reacciones nocivas que pueden provocar los medicamentos cuando son comercializados sin exhaustivos estudios previos (3)(16)

El primer país que implementó un Sistema Nacional de FV, fue Estados Unidos, aunque el flagelo de las malformaciones congénitas por talidomida llegó un par de años más tarde que en Europa. En el Viejo Mundo varios países implementaron sus respectivos Sistemas Nacionales de FV recién el subsiguiente quinquenio.(3)(13)(14)(16)

Cabe consignar que ha habido también casos en nuestro país. De ahí que, tras muchas vicisitudes, en septiembre de 1993 se creó el Sistema Nacional de FV en Argentina, dentro del marco legal del



ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), lo cual fue consecuencia directa de otra tragedia, la del propóleo, que costó también muchas vidas. **(3)(16)**

La FV implica un verdadero mecanismo de retroalimentación, donde podemos distinguir cuatro niveles: El primer nivel es la dupla profesional-paciente, o sea donde se produce la observación; el segundo nivel es el efector periférico, como es el caso de nuestro Departamento de Farmacología.; el tercer nivel es la oficina gubernamental reguladora de medicamentos, en Argentina ANMAT, y el cuarto nivel es la oficina internacional de recolección de informes, sita en UPSALA, Suecia.

En Argentina, tanto los profesionales que forman el equipo de la Salud, médicos, farmacéuticos, odontólogos, bioquímicos, enfermeras, etc., como las autoridades sanitarias, y los responsables de la industria farmacéutica, deben asumir plenamente sus responsabilidades y comunicar al ANMAT en forma directa o a través de efectores periféricos, acerca de cualquier RAM de que han sido testigos. Con esa información se elabora una base de datos que permite detectar o corregir alguna característica de los fármacos, la cual retorna al cuerpo sanitario como parte de información y actualización farmacológica. **(8)(10)(16)(20)**

Las notificaciones de las RAM son espontáneas, voluntarias y confidenciales. Se efectúan en una ficha de color amarillo (adoptada internacionalmente).

Objetivos

El presente trabajo se diseñó para clasificar, cuantificar e imputar las RAM que fueran surgiendo a lo largo del estudio, con vistas a establecer las peculiaridades que caracterizan a nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Para realizar el presente estudio se seleccionaron tres hospitales públicos de Córdoba, a saber uno Universitario Nacional (Hospital de Clínicas), el segundo Municipal (Hospital de Urgencias) y el tercero provincial (Hospital Córdoba). Los criterios

de selección fueron: Hospital polifuncional, elevada masa poblacional que utiliza esos servicios, multiplicidad etaria, polivalencia farmacológica.

2. Se realizaron en cada nosocomio cursos formadores de Recursos Humanos a fin de:

- Capacitar al personal de los 3 (tres) hospitales, mediante seminarios sobre las buenas prácticas de la FVG, e instrucciones prácticas sobre la forma correcta del llenado de fichas de FVG.

- Incentivar a ese personal a tomar el hábito de comunicar toda RAM que se produjere, previa demostración que es una herramienta efectiva para los profesionales de la salud, y señalando que son ellos los verdaderos responsables de la seguridad de los medicamentos.

3. Se distribuyeron carteles informativos sobre las buenas prácticas de la FVG.

4. Se proveyó a los tres hospitales en los que se iba a desarrollar el trabajo de las fichas amarillas de FVG, informando cómo, cuándo y dónde debían enviarse las mismas una vez completadas.

5. A fin de subsanar cualquier inconveniente se efectuó la recolección periódica de las Fichas de FVG en los servicios de los hospitales elegidos.

6. Se clasificaron las fichas según que informaran sobre RAM o falta de eficacia farmacológica.

7. Se efectuó la imputación de RAM según método de Naranjo y otros. **(13)**

8. Se aplicó el cálculo estadístico para definir origen de la información, patología, órganos afectados, medicamentos predominantes, y tipos de reacciones adversas.

9. Todas estas determinaciones se compararon con estándares internacionales.

El presente protocolo ha sido aprobado por los Comités de Ética y Científico de Farmacología Clínica.

RESULTADOS

Se analizaron 84 fichas informadas durante los años 2001-2002.

La figura N° 1 es un gráfico comparado de la incidencia de los Grupos Farmacológicos involucrados en esta muestra: Antibióticos (22%), drogas anestésicas (17,5%), drogas de acción Cardiovascular (16%), antiulcerosos (10%), ansiolíticos (8,75%), AINEs (8%), oncológicos (6%), anticonvulsivantes (3,75%), hipolipemiantes (3,5%), hormonales sexuales (2,5%), hipoglucemiantes (2,5%), expansores de plasma (2,5%)

En el gráfico de la figura N° 2 se observan los principales órganos o sistemas afectados por RAM. Estos fueron en frecuencia decreciente

SNC (25%), Piel (25%), Gastrointestinal (17,5%), Sangre (7,5%), cardiovascular (7,5%), respiratorio (7,5%) sistema inmunológico (6%), renal (4%).

El análisis de imputabilidad mostró que las RAM definidas fueron el: 30%, - mientras que las RAM probables alcanzaron el 70%.

Los medicamentos que presentaron mayor porcentaje de RAM fueron los antibióticos, anestésicos y los empleados en enfermedades cardiovasculares, cuyos respectivos niveles resultan muy similares.

La localización predominante de los efectos adversos fue en SNC, piel y aparato gastrointestinal. En esta serie no aparecen RAM a nivel glandular, lo que no excluye tal posibilidad, pues la muestra es relativamente pequeña.

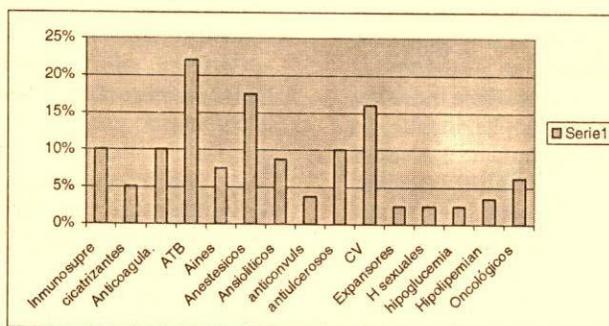


Figura 1. Incidencia Porcentual de RAM conforme al medicamento productor

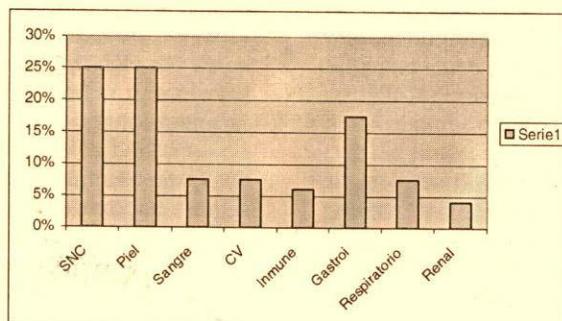


Figura 2. Porcentaje de Órganos afectados por RAM

DISCUSIÓN

La problemática de los medicamentos abarca tres aspectos concurrentes pero muy diferentes entre sí: eficacia, inocuidad y costo. El médico tiende a recetar medicamentos eficaces, los pacientes se niegan o no pueden

adquirir medicamentos caros y siempre existe el riesgo de RAM que esterilicen los esfuerzos de médicos y organizaciones de salud.

De allí que se ha buscado establecer un consenso sobre seguridad y confiabilidad de los medicamentos. A ello concurren los trabajos de los farmacólogos clínicos quienes

a partir de Laurence, (11) apuntan a correlacionar eficacia y riesgos, agregándose mas tarde desde Naranjo (13), la variable costo, para posibilitar el acceso de la mayor población posible a los beneficios de los mejores medicamentos.

La estrategia más completa, eficiente y confiable en los respectivos análisis y metanálisis radica en la buena comprensión, difusión y aplicación de la Farmacovigilancia

El presente trabajo no diferencia entre preparados originales y similares, lo cual podría presentar un sesgo distorsionante. Nos hemos dedicado aquí a analizar lo que sucede en nuestro mercado de medicamentos, sin que haya habido una previa certificación de bioequivalencia, (3) porque esa etapa aún no ha sido cumplida por las autoridades sanitarias, ni tampoco por las industrias que elaboran los medicamentos similares. De cualquier manera, constituye un antecedente para los reanálisis pues nos está diciendo cuales son los problemas que enfrentan actualmente médicos y pacientes en nuestro medio. Los resultados de este trabajo, inserto en el programa del Departamento de Farmacología, constituyen la primera etapa de la investigación de FV en nuestro medio.

Las RAM constatadas responden a la utilización real de medicamentos en nuestros nosocomios, en relación directa con las respectivas prescripciones, (4) (20)

Las RAM a nivel del SNC y piel predominan en esta serie, (25% c/u). Las respuestas nocivas nerviosas constituyen un llamado de atención, lo que advierte que los órganos nerviosos son un blanco para la nocividad de cualquier droga.

Tampoco es inesperado el alto predominio de reacciones comunicadas en piel, ya que son fácilmente detectadas por médicos y pacientes e incluyen además un componente inmune muy importante, por confluencia de factores exógenos de contacto y factores endógenos que llegan por la circulación general.

Las reacciones gastrointestinales ocupan el tercer lugar en frecuencia registrada (17.5%), pero debe advertirse que son también las mas buscadas por los médicos y las mas delatadas por los pacientes, pues a menudo se trata de molestias que subsiguen a la ingesta de drogas.

En cambio nos sorprenden los relativamente bajos porcentajes relatados para RAM en los niveles cardiovascular (7.5%) y respiratorio (7.5%). Es factible suponer que en las historias clínicas revisadas pueden haberse confundido síntomas de la patología subyacente, con RAM a los medicamentos prescritos

No es llamativa la predominancia de las RAM por los antibióticos. (22%) Es conocido que las enfermedades infecciosas constituyen un porcentaje muy elevado de la consulta diaria por pacientes ambulatorios y de las internaciones. Además, persistentemente ingresan nuevos antibióticos al mercado farmacéutico como respuesta a la instalación cada vez mas acusada de gérmenes multirresistentes. Su prescripción no sólo es común en el tratamiento de esos casos sino como profilaxis

Tampoco sorprende el alto porcentaje de problemas causados por los tratamientos para patologías cardiovasculares (16%), que tienen morbilidad y mortalidad muy elevadas.

AINES, antiulcerosos y anestésicos comparten el siguiente escalón, sin diferencias significativas entre ellos, aunque las explicaciones farmacodinámicas son diferentes.

Los AINES actúan sobre las ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2..., excepto algunos que son mas específicos para COX-2. Por ello, al tiempo que producen su acción antiinflamatoria, reducen las posibilidades de defensa y reparación tisular, como se observa sobre todo en mucosa gastrointestinal, donde el efecto tóxico deriva de impedir que las PGs aliadas a los PMN articulen el sistema de la reparación. Otro tanto se observa en las articulaciones, donde esas drogas contribuyen a formar el pannus que perenniza la artritis.

Los antiulcerosos provocan distintas respuestas según sean o no antagonistas de receptores H2. Entre estos, la ranitidina, tiende a producir alguna disfunción respiratoria por bloqueo H2, fallo renal y ginecomastia. En cambio los inhibidores de la bomba de protones, pueden llegar a provocar en piel un síndrome de Lyell, y en medio interno distorsiones metabólicas.

A su turno, los anestésicos locales provocan RAM diferentes que los volátiles. De entre estos, los halogenados pueden llevar a depresión cardíaca o arritmias, y a

insuficiencia hepática. En cambio la procaína es esencialmente alergógena, hasta el grado de anafilaxia.

Los medicamentos prescritos para el cáncer siempre generan RAM, por su estrecho margen de seguridad.

CONCLUSIONES

1. La Farmacovigilancia (FV) es la herramienta más idónea para el seguimiento de los medicamentos en el mercado farmacéutico. Utiliza un conjunto de técnicas que permiten certificar la producción de RAM, evaluar su gravedad, controlar la real eficacia, y detectar fallas en la producción, almacenamiento y expendio de los medicamentos. Asimismo nos permite para cada caso establecer la correlación entre beneficios, riesgos y costos, y aplicar esos índices a cada sector en particular (provincia, ciudad, hospital, poblaciones diferenciadas, etc)

2. Los resultados de esta investigación muestran que en nuestro medio las RAM prevalecen en SNC y piel, seguidas por la localización gastrointestinal.

3. Los medicamentos que resultaron más nocivos fueron antibióticos, drogas de uso en patologías cardiovasculares y antiinflamatorios.

4. Nuestros resultados revelan que es imperiosos multiplicar los esfuerzos para concientizar al equipo de salud sobre la Farmacovigilancia y reducir la incidencia de RAM

BIBLIOGRAFÍA

1. Bateman DN: "Adverse reactions I". Br. Med. J. 1988; 296: 761-764.

2. Brodie BB, Reid WD: "Some pharmacological consequences of species variation in rates of metabolism", Federal Proceedings, 26, p 1062-1070, 1967.

3. Buenas prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica. (ANMAT) N°5330/97.

4. Bulpitt CJ: "Randomised controlled clinical trials", Martinus Nijhoff, The Hague, 1983.

5. Finney DJ: "The design and logia of a monitor of drug use", Journal of Chronic Disease, 18, p 77-98, 1965.

6. Inman WHW: Monitoring for drug safety, págs. 36-37, MTP Press, Lancaster, 1980.

7. Karch FE, Lasagna, L: "Adverse drug reactions", Journal of the American Medical Association, 234 (12), p 1236-1241. 1975.

8. Kessler DA: "Introducing MED WATCH. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. Jama 1993-269: 2765-2768.

9. La Farmacovigilancia en España. Instituto de Salud Carlos III. Editores: F. J. De Abajo, M. Madurga, J. F. Olalla, R. Palop. Madrid 1992.

10. Laporte JR, Tognoni G: Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat, 1983.

11. Laurence DR, Bennett PN: Clinical Pharmacology Ed Churchill Livingstone, 5-ed. 1980.

12. Lewis JA: "Post-marketing surveillance: how many patients?", Trends in Pharmaceutical Sciences, 2 (4), p 93-94, 1981.

13. Naranjo C, Souich P, Usoa EB: Métodos en farmacología clínica. OPS, 1992

14. Nuevas Perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Editores: Grupo IFAS. 1998.

15. Segarra Domeneche: "Necesidad de una terapéutica farmacológica racional". Rev. Clín. Esp. 1988; 183: 495-499.

16. Seoane MR, Bolaños R: "La nueva regulación argentina sobre buenas practices de investigación clínica". CediQUIFA. Boletín N° 38. Bs. As. Octubre 1998.

17. Stephens MDB: "Post marketing surveillance (PMS)", en Stephens, M. D. B.: The Detection of new adverse drug reactions, 2a ed., p 143-200, The Macmillan Press, Basingtoke, 1988.

18. Vallé C: Seguridad y Medicamentos, Barcelona: J.R. Prous, 1987.

19. Venning GR: "Identification of adverse reactions to new drug". "How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays?". British Medical Journal, 286, p 289-292, 365-368, 1983.

20. Walley T: "Rational prescribing in primary care. A new role for clinical pharmacology." Br. J. Cline. Pharmac 1993; 36: 11-12.