

Farmacovigilancia: hoy más que nunca no podemos dejar de ser protagonistas

Pharmacovigilance: today more than ever,
we should be a protagonist

Nuñez, MH

*Prof. Titular de Farmacología. Facultad de Medicina. UCES.
Docente Adscripto de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA.
Director del Laboratorio de Farmacovigilancia y Seguridad del Medicamento.
Instituto de Farmacología. Facultad de Medicina. UBA*

fvinstitutofarmacologia@fmed.uba.ar

Fecha de recepción: 15/03/2017
Fecha de aprobación: 17/04/2017



YO OPINO

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 44-48
Enero - Abril 2017

Palabras claves: Farmacovigilancia,
Reacciones adversas,
Seguridad del medicamento.

Keywords: Pharmacovigilance,
Adverse reactions,
Safety of the medicinal product.

Erróneamente se ha considerado a la Farmacovigilancia, en la actividad médica habitual, como una herramienta para ser utilizada si se detectase algún efecto adverso serio o inesperado. Esta concepción, sumada al escaso tiempo disponible para la consulta médica, llevó a que en nuestro país la tasa de reportes de eventos adversos sea escasa y muy por debajo de las tasas de reportes de los países con alta vigilancia sanitaria.

La Farmacovigilancia moderna es una disciplina amplia, que abarca cualquier problema relacionado con el medicamento⁽¹⁾, entendiendo que el uso seguro implica utilizarlo de acuerdo a sus características farmacológicas, conocer los efectos adversos que pueden generarse en la población general (fuera de un trabajo clínico) y, también, asegurar la calidad

para lograr que los resultados clínicos o la seguridad de su uso sean reproducibles en los pacientes en cualquier lugar del planeta e independientemente del proceso de producción del mismo.

La tendencia actual requiere que la Farmacovigilancia abarque cada vez más todos los aspectos del medicamento, desde su producción (cumplimiento de normas de manufactura, calidad de las materias primas, actualización de farmacopeas, mantenimiento en el largo plazo de los mismos estándares de producción y calidad), su aprobación (presentación de estudios clínicos o de bioequivalencia según corresponda) y seguimiento de la aparición de efectos adversos nuevos o desvíos de calidad.

El aumento en el número de medicamentos oncológicos orales disponibles (en particular los inhi-

bidores de tirosina quinasas), sumado a la aparición de biosimilares de los fármacos de uso habitual en el tratamiento de las enfermedades oncológicas, vuelven indispensable mejorar la Farmacovigilancia en nuestro país.

En un mundo globalizado como el actual, es necesario entender que los diferentes componentes que forman un medicamento (el ingrediente farmacéutico activo o los excipientes) o aún el medicamento final ya terminado pueden tener su origen en cualquier lugar del planeta, con diferentes regulaciones, distintos estándares de calidad y disímiles capacidades de control. Por ello, los médicos debemos incorporar hoy más que nunca a nuestra práctica habitual el ejercicio de la Farmacovigilancia.

¿Dónde estamos hoy en nuestro país en relación a la Farmacovigilancia?

Si bien desde el año 1993 la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) creó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en el año 2012 se aprueba la disposición de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, donde se establecen los lineamientos del sistema para que cumpla estándares internacionales. Actualmente el Sistema Nacional de Farmacovigilancia está formado por el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT que funciona como Efector Central del Sistema y por Efectores Periféricos (Ministerios de Salud Provinciales, Colegios de Profesionales, Hospitales públicos y privados, Universidades, Obras Sociales y Asociaciones de Profesionales). Las notificaciones pueden realizarse a través de cualquiera de ellos.

Si bien el número de reportes ha ido en aumento desde la creación del Sistema Nacional, nuestro sistema de Farmacovigilancia sigue teniendo una tasa de reporte muy baja en relación a países con alta vigilancia sanitaria. La tasa de reportes del año 2012 a la ANMAT (último informe de gestión disponible públicamente) fue de 174 notificaciones/millón de habitantes/año⁽²⁾. En ese mismo año, la tasa de reporte a la FDA fue de 3471 notificaciones/millón de habitantes/año⁽³⁾.

Si se analizan los datos de la profesión del notificador en el año 2012 a la ANMAT, observamos que aproximadamente un cuarto de los reportes son realizados por médicos⁽²⁾ cuando dada la tarea médica, debería ser el principal notificador (**Gráfico 1**).

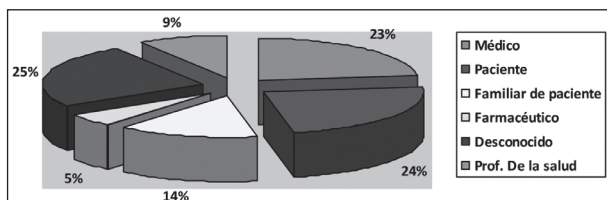
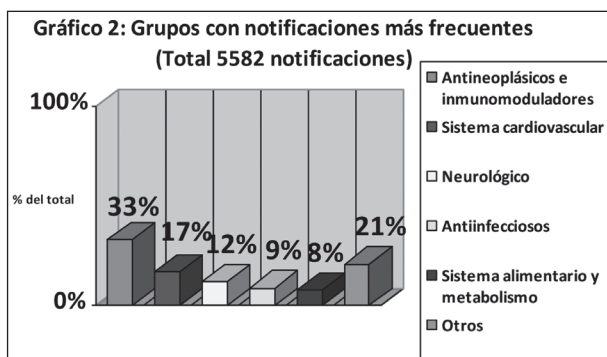


Gráfico 1. Profesión del notificador⁽²⁾

Al examinar específicamente las notificaciones relacionadas con el uso de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores del mismo año, se observa que este grupo representa sólo 1842 notificaciones del total reacciones adversas notificadas en un 1 año (**Gráfico 2**). Si se tiene en cuenta el número de pacientes tratados con este grupo de fármacos, y la incidencia de su efectos adversos, claramente se podría concluir que existe un marcado sub-reportaje de eventos adversos relacionados con el uso de tratamientos farmacológicos de patologías oncológicas. Si se contrastan estos datos de reportes de eventos



adversos de fármacos oncológicos con los reportes generados en la FDA en los últimos años, también se puede observar que en nuestro país deberíamos observar un mayor número de reportes de medicamentos utilizados en Oncología (**Gráfico 3**).

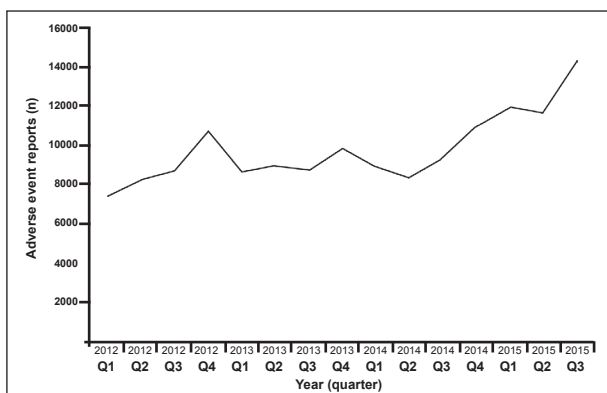


Gráfico 3. Número de eventos adversos reportados a la FDA de medicamentos oncológicos⁽⁴⁾

¿Por qué no reportamos?

En dos encuestas realizadas en España a médicos y farmacéuticos se observó que las causas más frecuentes de sub-notificación son el conocimiento parcial o el desconocimiento de las reacciones adversas a notificar y la falta de tiempo⁽⁵⁻⁶⁾. En otro estudio realizado en el Reino Unido, a estas dos causas se le suma la desconfianza del médico a informar datos confidenciales⁽⁷⁾. Datos propios no publicados dan resultados similares en nuestro país, siendo las principales causas la falta de tiempo, el desconocimiento de qué reportar, la complejidad en el reporte o la falta de información sobre a dónde reportar.

La sub-notificación por falta de tiempo, si bien es real, no puede basarse en la complejidad del reporte, ya que para reportar a alguno de los efectores del sistema de Farmacovigilancia sólo se necesitan 4 datos:

1. Un medicamento.
2. Un paciente (identificado por sus iniciales, edad y sexo).
3. Un evento adverso (descripción).
4. Una persona que reporte (cuyos datos son mantenidos dentro de la confidencialidad).

Hoy tanto la ANMAT en su sitio web, como otros centros tienen la posibilidad de realizar el reporte directamente *online* en escasos minutos.

¿Realmente genera algún efecto el esfuerzo de reportar?

Es muy importante reportar un evento adverso o una sospecha de falta de eficacia porque el tiempo que lleva es breve y es virtualmente imposible suponer

que, en la práctica clínica, la respuesta diaria de todos los pacientes a un producto farmacéutico será la misma que en un ensayo clínico controlado.

La información que generen los reportes permiten a la agencia regulatoria:

- Suspender la comercialización de un producto farmacéutico con algún problema.
- Promover retiros del mercado de los medicamentos en cuestión.
- Permitir que los sistemas regionales y nacionales pongan en alerta a los profesionales de la salud y al público en general acerca de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos comercializados.
- Modificar condiciones de uso (indicaciones, posología, precauciones, etc.).

Ejemplos hay muchos sobre acciones relacionadas con el uso de medicamentos retirados del mercado o puestos en sistemas de Farmacovigilancia activa gracias a los datos generados por las notificaciones de los profesionales de la salud. Se puede mencionar el caso reciente de las quinolonas⁽⁸⁾, donde gracias a los reportes de efectos adversos neurológicos hoy sabemos que no deberían utilizarse para infecciones de bajo riesgo porque el beneficio es mucho menor que el riesgo de neurotoxicidad severa o permanente (**Gráfico 4**). Si bien éste es un caso, existen cientos de casos donde se han retirado fármacos del mercado (**Tabla 1**), se han modificado indicaciones o posologías o se han cerrado establecimientos de producción gracias a los reportes generados por la Farmacovigilancia.

Tabla 1. Ejemplos de algunas drogas retiradas del mercado gracias a la Farmacovigilancia

Droga	Causa de retiro del mercado	Año de aprobación	Año de retiro
Bromfenac	Hepatotoxicidad grave	1997	1998
Encainida	Exceso de mortalidad	1987	1991
Temafloxacina	Anemia hemolítica	1992	1992
Benoxaprofeno	Necrosis hepática	1982	1982
Terfenadina	Arritmias fatales	1985	1998
Sibutramina	Mayor riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular	1997	2010

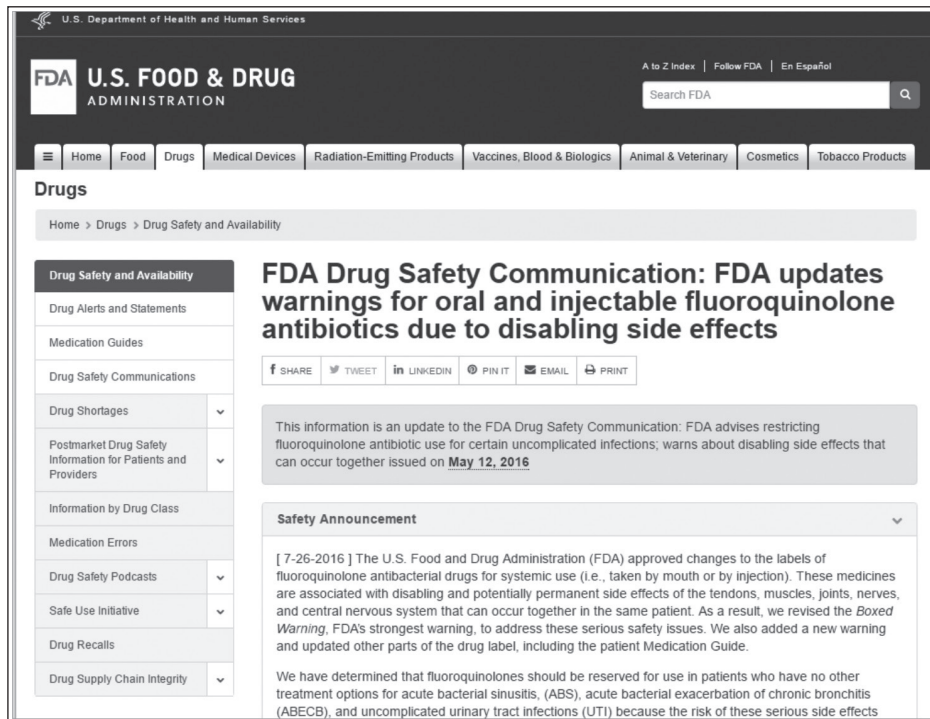


Gráfico 4. Comunicación de seguridad de la FDA sobre el riesgo de efectos adversos discapacitantes con el uso de quinolonas

¿Por qué desde los médicos debemos ser más protagonistas que nunca?

Un medicamento nuevo en el mercado (novedad terapéutica), un medicamento sin la calidad adecuada (calidad sub-estándar), o un biosimilar de reciente ingreso al mercado pueden, durante el uso en la población de pacientes de la “vida real”, mostrar efectos adversos no conocidos o resultados clínicos que no son los publicados en los estudios clínicos. Se debe recordar que para poder observar efectos adversos (muchas veces muy graves) que tengan una incidencia de 1 en 10.000 debemos tratar a por lo menos 30.000 pacientes, número que está muy lejos de los pacientes tratados durante las fases de desarrollo de pre-aprobación de un medicamento.

Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un problema grave cuya incidencia crece a medida que se comercializan más medicamentos y más personas se exponen a ellos. Un examen de estudios prospectivos en los EE.UU. mostró que en 1994 se produjeron 2,2 millones de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados (una incidencia del 6,7%) y que estas reacciones ocasionaron 106.000 fallecimientos⁽⁹⁾.

Como hemos mencionado anteriormente, en todas las áreas de la medicina, pero sobre todo en oncolo-

gía, el aumento del número de nuevas moléculas orales de síntesis y la aparición de nuevos anticuerpos monoclonales y, en particular, la aparición de fármacos biosimilares es un hecho que ya está presente en nuestra práctica habitual. Todos estos tratamientos tienen la particularidad de ser de muy alto costo, lo que hace más atractivo el mercado para la aparición de copias que, en algunos casos, pueden no cumplir los estándares de calidad adecuados y, por ello, la Farmacovigilancia es la única herramienta capaz de dar la información necesaria a las autoridades regulatorias para poder asegurar la calidad y seguridad de los medicamentos que utilizaremos en nuestros pacientes.

Por ello, hoy más que nunca, si queremos lograr los resultados clínicos tanto de eficacia como de seguridad observados en los estudios clínicos publicados, no podemos seguir teniendo un rol pasivo en el control de los perfiles de seguridad y eficacia al utilizar medicamentos. Hoy debemos ser parte del sistema de control de la calidad y seguridad de los medicamentos fomentando y nutriendo de datos a los Sistemas de Farmacovigilancia.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
2. <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/informesanuales.asp>
3. www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070434.htm
4. Peter J Pitts et al. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e486–92.
5. F. Nogareda Moreno, B. Díaz Rosselló. Causas de infranotificación de reacciones adversas a medicamentos en la comunidad autónoma de las Islas Baleares. *Medicina Balear.* Vol.21, núm. 2, 2006.
6. J A. Gijón Porta y col. Negative side-effects of medicines and the programme of automatic notification: a survey of primary care doctors' views. *Aten Primaria.* 1997;19:307-12.
7. Karen J. Belton, and col. Attitudinal survey of adverse drug reaction reporting by medical practitioners in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 39: 223-226.
8. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279: 1200-1206.