

# Farmacovigilancia: experiencia centro regional de la UNNE

Dra. Mabel Valsecia  
Cátedra Farmacología. Medicina. UNNE  
Nodo Regional Nordeste de FVG de la  
Administración Nacional de Medicamentos,  
Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)  
Corrientes (Argentina)

Correo e-: [mvalsecia@med.unne.edu.ar](mailto:mvalsecia@med.unne.edu.ar)

Web: <http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>

## Que es la FARMACOVIGILANCIA?

Conjunto de métodos, observaciones y registros que permiten durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento detectar reacciones adversas y eventualmente, efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación de un medicamento.

# Farmacovigilancia

(The importance of Pharmacovigilance. WHO 2002)

- Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de reacciones adversas y otros posibles problemas relacionados con los medicamentos

Recientemente, las incumbencias de la fvg han sido extendidas e incluye: hierbas, medicamentos tradicionales y complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos (tecnovigilancia)

Son de relevancia en la ciencia de la FVG:

- Medicamentos sub-estándar, errores médicos, falta de eficacia, uso de medicamentos para indicaciones no aprobadas con inadecuadas bases científicas.
- Notificaciones de casos agudos o crónicos de intoxicaciones, detección de mortalidad relacionada con medicamentos.
- Abuso y uso indebido de medicamentos, interacciones medicamentosas con sustancias químicas, alimentos u otros medicamentos

## DEFINICIÓN RAM (Reacción Adversa a Medicamento)

Comité de expertos: International drug monitoring: The role of national centres. Tech Rec Ser N° 498. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1972

- **Reacción adversa a un medicamento (RAM)** es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS),

## ANTECEDENTES<sub>1</sub>

- 1930/ 40: “LA ERA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA”: sulfonamidas y la penicilina
- Se sospechaba RAM, se describieron casos de agranulocitosis.
- Primer accidente en EEUU un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol dio lugar a más de 100 muertes (toxicidad).

### Pasaron:

- 90 años para sospechar de la nefropatía por *fenacetina*
- 40 años de la agranulocitosis por *amidopirina*
- 20 años para descubrir los trastornos óseos por *tetraciclina*
- 39 años para sospechar de *aspirina* y de hemorragia digestiva.

## ANTECEDENTES<sub>2</sub>

- 1960: epidemia de focomelia por talidomida, modificación de leyes y creación de Comités de Seguridad de Medicamentos.
- 1962: EEUU requirió el Informe de RAM a los fabricantes
- 1964: Reino Unido
- 1965: Suecia
- 1968: Centro Mundial de Vigilancia de medicamentos de la OMS en Virginia (EEUU) se traslada a Ginebra (Suiza) y luego a Uppsala (Suecia)

## Centro de FVG Uppsala\_funciones

- Generar señales: identificar nuevas RAM
- Fortalecer señales(confirmar-refutar sospechas)
- Comparar experiencias nacionales
- Identificar factores de riesgo
- Armonización de métodos de FVG
- Desarrollar terminología de RAM (diccionario RAM)
- Asistir a centros nacionales

## Official member countries and their year of entering the programme (OMS\_Upssala)

- |                           |                          |                                |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 1. ARGENTINA (1994)       | 25. GUATEMALA (2002)     | 49. POLAND (1972)              |
| 2. ARMENIA (2001)         | 26. HUNGARY (1990)       | 50. PORTUGAL (1993)            |
| 3. AUSTRALIA (1968)       | 27. ICELAND (1990)       | 51. ROMANIA (1976)             |
| 4. AUSTRIA (1991)         | 28. INDIA (1998)         | 52. RUSSIA (1998)              |
| 5. BELGIUM (1977)         | 29. INDONESIA (1990)     | 53. SERBIA & MONTENEGRO (2000) |
| 6. BRAZIL (2001)          | 30. IRAN (1998)          | 54. SINGAPORE (1993)           |
| 7. BULGARIA (1975)        | 31. IRELAND (1968)       | 55. SLOVAKIA (1993)            |
| 8. CANADA (1968)          | 32. ISRAEL (1973)        | 56. SOUTH AFRICA (1992)        |
| 9. CHILE (1996)           | 33. ITALY (1975)         | 57. SPAIN (1984)               |
| 10. CHINA (1998)          | 34. JAPAN (1972)         | 58. SRI LANKA (2000)           |
| 11. COSTA RICA (1991)     | 35. JORDAN (2002)        | 59. SWEDEN (1968)              |
| 12. CROATIA (1992)        | 36. KOREA, REP OF (1992) | 60. SWITZERLAND (1991)         |
| 13. CUBA (1994)           | 37. LATVIA (2002)        | 61. TANZANIA (1993)            |
| 14. CYPRUS (2000)         | 38. MACEDONIA (2000)     | 62. THAILAND (1984)            |
| 15. CZECH REPUBLIC (1992) | 39. MALAYSIA (1990)      | 63. TUNISIA (1993)             |
| 16. DENMARK (1968)        | 40. MEXICO (1999)        | 64. TURKEY (1987)              |
| 17. EGYPT (2001)          | 41. MOLDOVA (2003)       | 65. UKRAINE (2002)             |
| 18. ESTONIA (1998)        | 42. MOROCCO (1992)       | 66. UNITED KINGDOM (1968)      |
| 19. FIJI (1999)           | 43. NETHERLANDS (1968)   | 67. URUGUAY (2001)             |
| 20. FINLAND (1974)        | 44. NEW ZEALAND (1968)   | 68. U.S.A. (1968)              |
| 21. FRANCE (1986)         | 45. NORWAY (1971)        | 69. VENEZUELA (1995)           |
| 22. GERMANY (1968)        | 46. OMAN (1995)          | 70. VIETNAM (1999)             |
| 23. GHANA (2001)          | 47. PERU (2002)          | 71. ZIMBABWE (1998)            |
| 24. GREECE (1990)         | 48. PHILIPPINES (1995)   |                                |

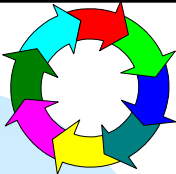
## Associate member countries (OMS\_Upssala)

BAHRAIN  
BELARUS  
DEMOCRATIC REPUBLIC OF CONGO  
ETHIOPIA  
KYRGYZSTAN  
MALTA  
NETHERLANDS ANTILLES  
PAKISTAN  
ZAMBIA

# AMERICA LATINA

Se fueron incorporando a partir de la década de los noventa:

- Argentina y Cuba (1994)
- Venezuela (1995)
- Chile (1996)
- México (1999)
- Brasil y Uruguay (2001)
- Guatemala y Perú (2002)



## INCIDENCIA de las RAM

JAMA, April 15, 1998, vol 279, nº15 (metanálisis)

■ 4ª-6ª causa de muerte: Cardiopatía isquémica, cáncer, ACV, EPOC, accidentes, RAM....

■ A- MEDIO HOSPITALARIO: 15% RAM

Ingresos: 5% por RAM Hospitalizados: 10-20%  
presentan RAM, 7% graves y 0,32 fatales

■ B- ATENCIÓN PRIMARIA: Se consumen 90% de los medicamentos, 2,5% de las consultas son por RAM, 40% de los pacientes presentan como mínimo 1 RAM durante tratamiento farmacológico.

## **REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)**

- **SON UN PROBLEMA MÉDICO  
IMPORTANTE**
- **CONSIDERADAS “PATOLOGÍA  
FARMACOLÓGICA”**

## **La situación de FVG en Argentina..... y en el NEA.....**

- A mediados de los 70: algunos informes de programas de Farmacovigilancia. Experiencias aisladas que no generaron un proyecto general.
- A fines del '93 la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del MSPyAS de la Nación puso en marcha un SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.
- '95 Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE se ha constituido en un nodo Regional del Sistema para el Nordeste Argentino.

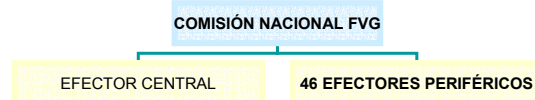
# SISTEMA NACIONAL DE FVG



## ACTIVIDADES:

DETECCIÓN	ANÁLISIS	NOTIFICACIÓN
INFORMACIÓN	METANÁLISIS	PUBLICACIONES
INFORMACIÓN	MEDIDAS DE REGULACIÓN Y CONTROL	

# ORGANIZACIÓN SISTEMA NACIONAL FVG (ANMAT)



NODO REGIONAL UNNE  
CORRIENTES  
IOSPER (E.R.)  
M. SALUD MENDOZA  
M. SALUD MISIONES  
M. SALUD CORDOBA  
M. SALUD SANTA FE  
SOC..DERMATOLOGÍA

HOSP. NIÑOS R.GUTIERREZ  
HOSP POSADAS  
HOSP ELIZALDE  
HOSP GARRAHAN  
HOSP BELGRANO  
HOSP. ITALIANO  
HOSP. NEUQUÉN  
FACULTAD DE MEDICINA y de FARMACIA  
UNT



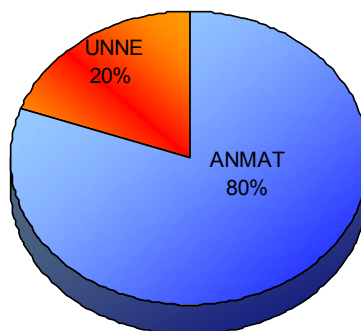
# Farmacovigilancia en Argentina y en el NEA...

ABRIL 2004

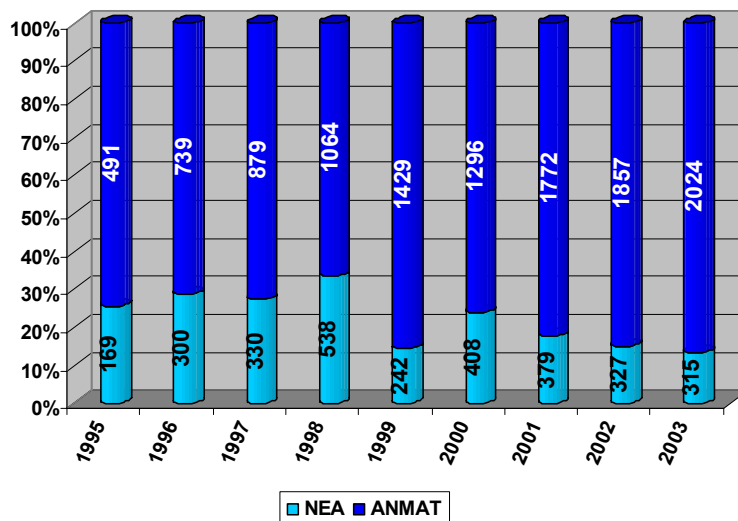
- ANMAT n=12.570 notificaciones

Centro Regional del Nordeste: n=3080

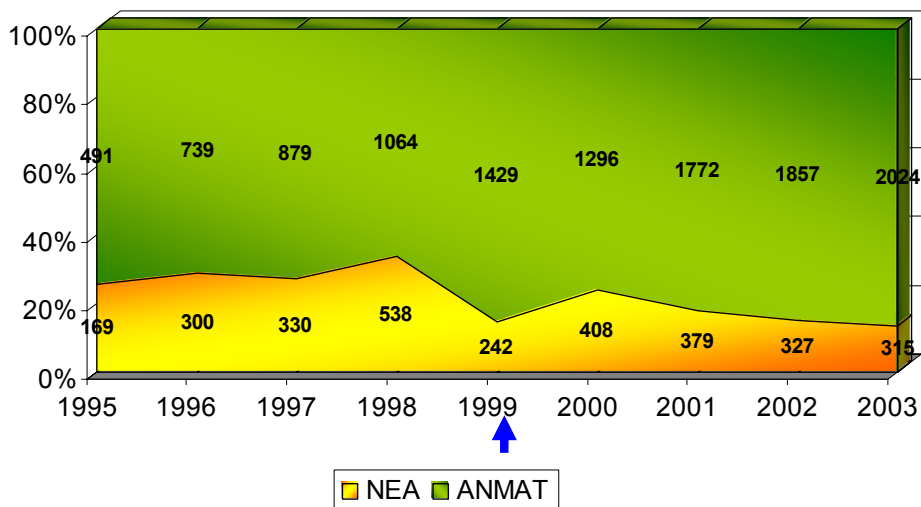
- ~20 % del total de Argentina



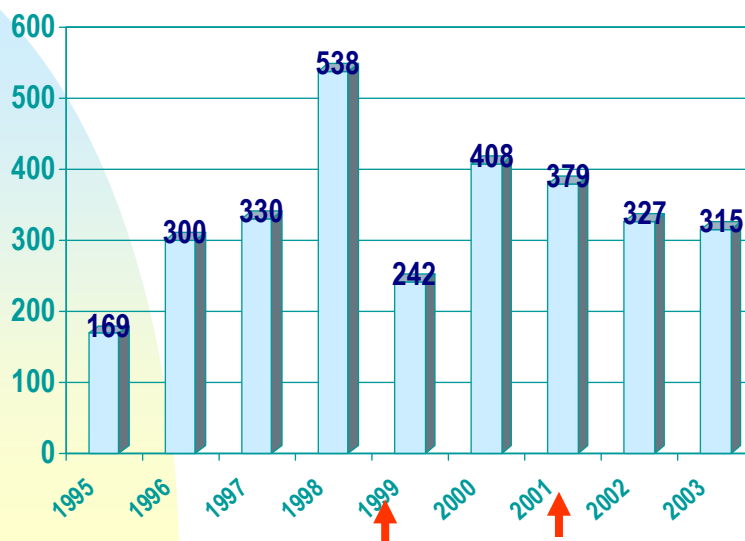
## NEA\_ ANMAT: NOTIFICACIONES ESPONTANEAS



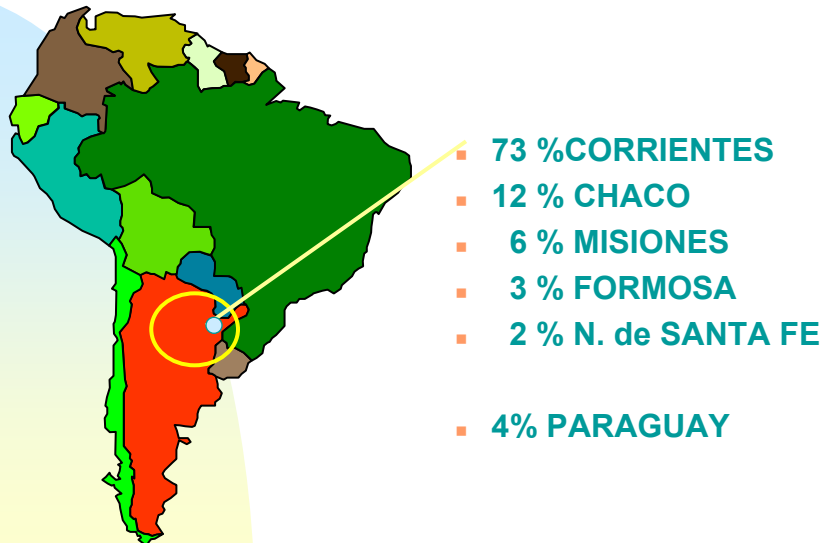
## NEA\_ANMAT: % NOTIFICACIONES ESPONTANEAS



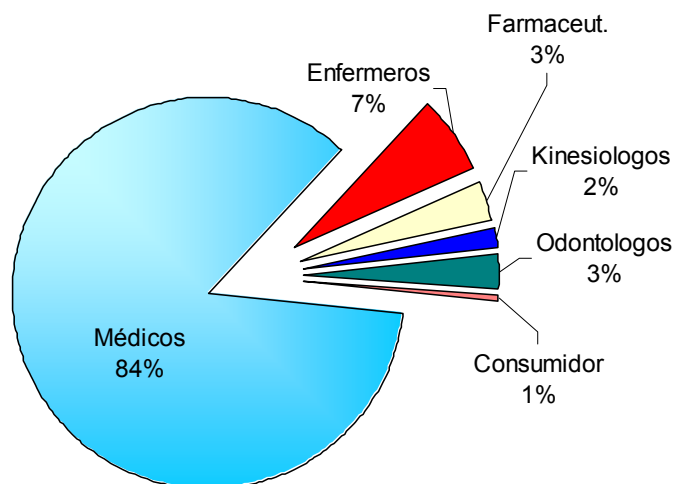
## REPORTES ESPONTÁNEOS: 1995-2003



## Reportes en el NEA

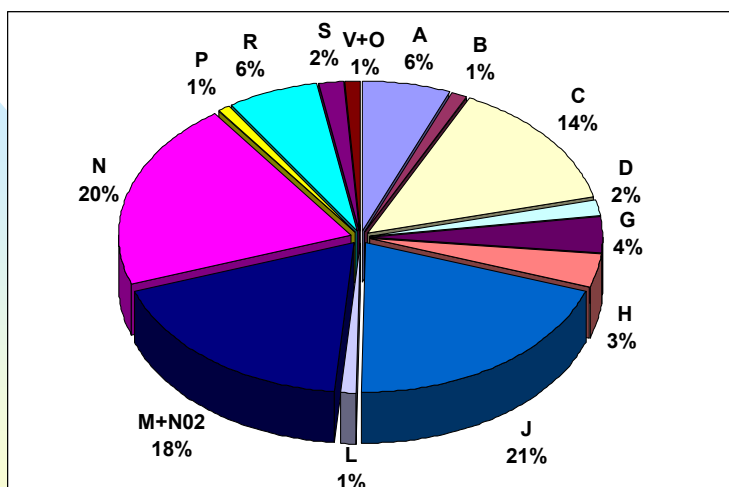


## REPORTES ESPONTÁNEOS: n=3054



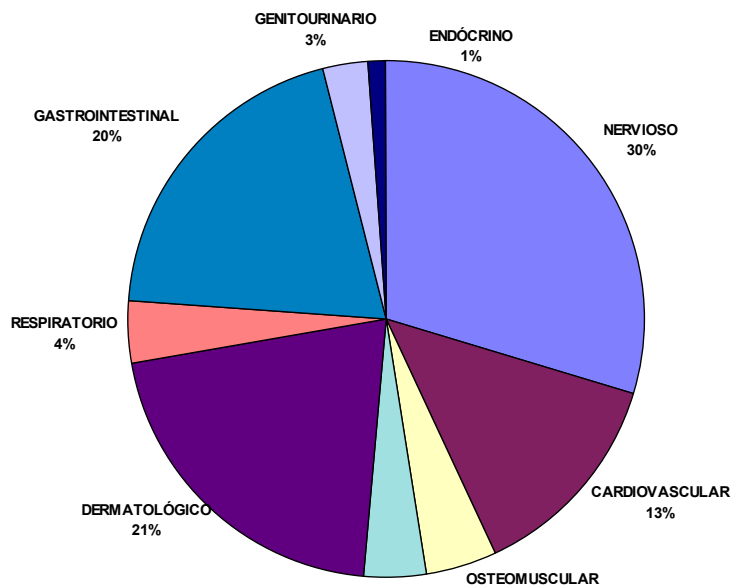
Médicos: Profesionales=70%, Estudiantes=30%

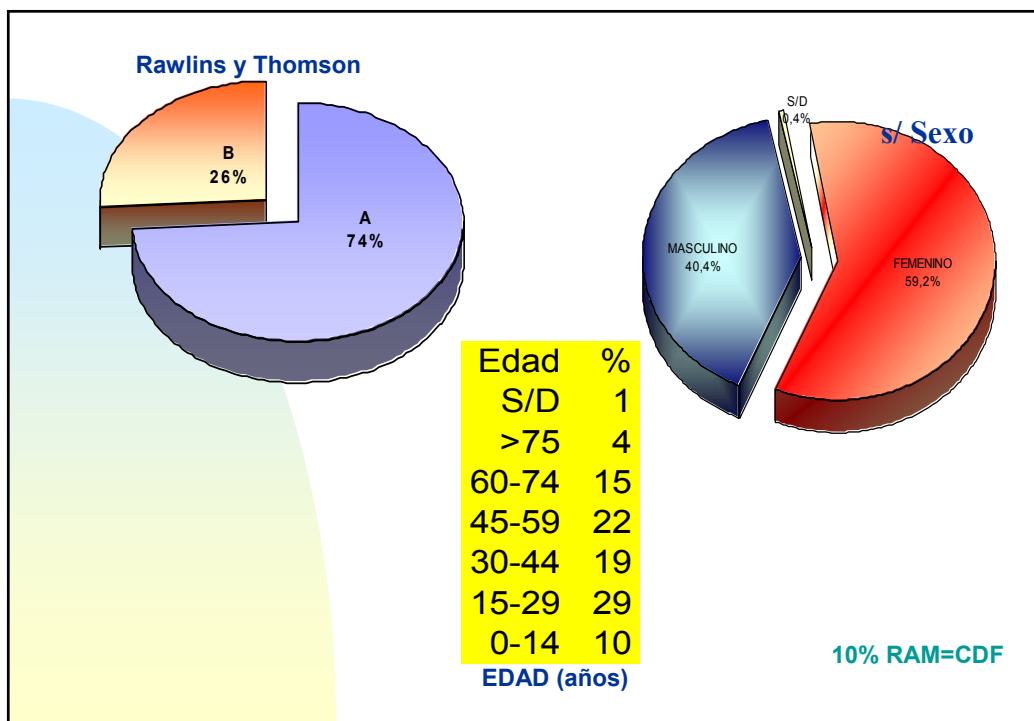
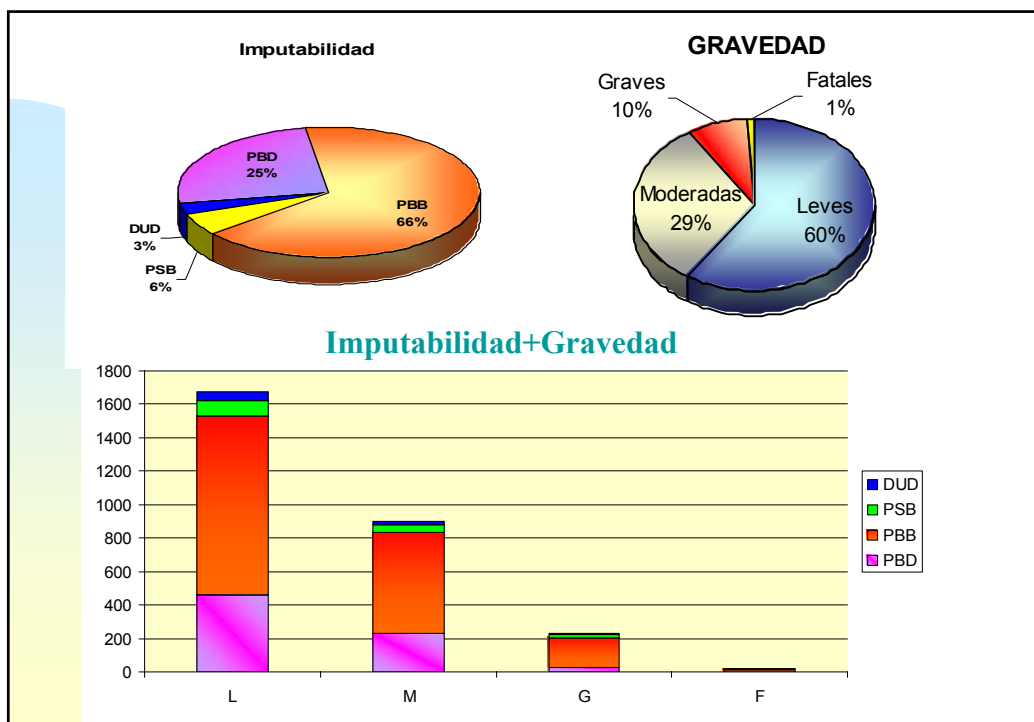
## Fármacos involucrados según Clasificación ATC OMS



A=T.Alimentario, B=Sangre, C=Cardiovascular, D= Dermatológ., G=Genitourinar., H= Hormonas, J= Antiinfecciosos, L= Antinéoplasicos, M+N=Musculoesquelét+ analgésicos., N=S.Nervioso, P= Antiparasitarios, R=Respiratorio, S=O.Sentidos, V=Varios

## RAM: SISTEMAS AFECTADOS (Clasificación WHO-ART)





## Porqué estudiar las RAMs

- Afectan calidad de vida
- Pueden generar perdida de confianza en el médico
- Aumentan los costos de la asistencia
- Implican un cambio en el tratamiento
- Imitan enfermedades, dificultan su detección.

### Factores de riesgo

- El primero es el medicamento en si.
- La patología subyacente.
- Grupos de Población: edad, sexo, patologías: hepáticas, renales, tiroides, HIV

## Mecanismos de producción

### 1- Intrínseco del medicamento:

- **Sobredosis relativa:** alteración en metabolismo o excreción, interacciones
- **Efectos colaterales:** efectos deseados e indeseados (amitriptilina -sequedad de boca)
- **Efectos secundarios:** tratamiento del insomnio BZ en ancianos da como efecto colateral fractura de cadera

### 2- Dependientes del medicamento y las características del individuo:

- Hipersensibilidad
- Idiosincrasia
- Tolerancia y dependencia

## Métodos en FVG

- Las estrategias de mayor utilización para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos consisten en:
- Reporte de un caso: Notificación espontánea de reacciones adversas y/o publicaciones
- Serie de casos : Ej. publicaciones en boletines y/o revistas.
- Estudios de Cohorte
- Estudios de casos y controles
- Ensayos clínicos controlados

El sistema más extendido internacionalmente para la detección y cuantificación de reacciones adversas es el de **notificación espontánea** de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

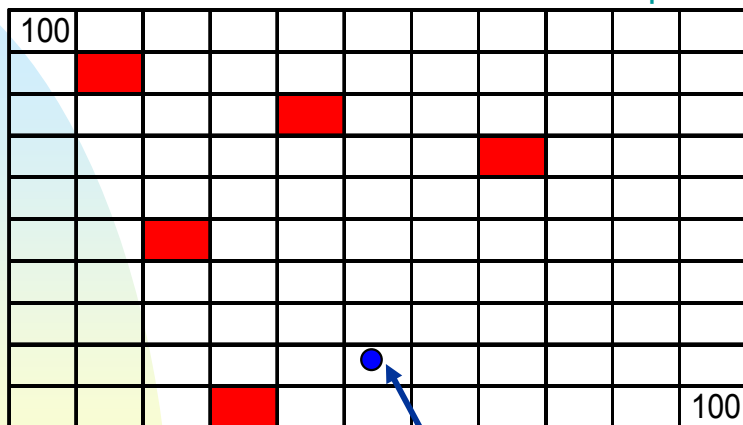
## FVG vs ECC

El número de personas que ha recibido un nuevo fármaco en el momento de su comercialización es del orden de  $10^2$ - $10^3$

Para tener un 95% de probabilidad de identificar por lo menos un caso de un efecto con una incidencia de 1/10.000, es necesario tratar a unas 40.000 personas

## Por qué la notificación post-comercialización??

Cada cuadrado son 100 pacientes



Si se hace un ECC con 500 pacientes y la RAM es de 1/10.000, probablemente no aparezca en el ensayo

## ECC vs. PRACT. CLÍNICA HABITUAL

	ECC (Eficacia)	PCH (Efectividad)
Nº de pacientes	$10^2$ - $10^3$	$10^4$ - $10^7$
Duración	Días/ semanas	Semanas, meses, años
Participantes	Excl. grupos de alto riesgo	Incluye toda la población
Patologías	Bien definida (artritis)	Mal definida (cualquier indicación)
N. de medicam.	1 o limitado	Indeterminado
Dosis	fijas	Variables
Patrones de uso	continua	Intermitente
Seguimiento	riguroso	menos riguroso



## Notificación espontánea

- Permite recopilar información con relación al número de casos de reacción adversa, pero no provee información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos.
- No interfiere con los hábitos de prescripción. Comienza desde el momento en que se comercializa el medicamento y tiene el carácter permanente.
- No es necesario definir previamente la población controlada, ni el tipo de efectos adversos a detectar.
- Sistema económico y sencillo. Puede detectar factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas.
- No invalida que se desarrollen otras formas de farmacovigilancia, sino que induce la necesidad de realizar estudios más definidos.

## Notificación espontánea..... limitaciones.....

- Infranotificación
- Notificaciones selectivas: se tiende a notificar RAM conocidas... no se notifican las raras por temor a equivocarse
- Fichas incompletas: difícil realizar la causalidad o imputabilidad

## NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA

Como se recogen los datos???

FICHA OFICIAL DEL SN-FVG



**ANMAT COMUNICACION DE EFECTOS INDESEABLES**

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
CÁTEDRA FARMACOLOGÍA FAC. MEDICINA U.N.N.E.  
Moreno - 1240 - Tel-fax: (0783) 32902 - 3400 Corrientes

Ministerio de Educación y Cultura  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional del Nordeste  
CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA

Datos del Paciente:  
Nombre:  Peso:  Altura:  Edad:  Sexo:

Breve descripción del cuadro clínico del paciente:

Descripción de la reacción adversa (RAM):

Exámenes complementarios relevantes (con fechas):

Condiciones médicas relevantes:

Fármacos (marque con un asterisco el/los agente(s) sospechoso(s))

n°	N. Comercial	N. Genérico	Dosis diaria	vía	Fin terapéutico	N° Dosis recibidas
1						
2						
3						
4						
5						

Resultado:  
☐ Recuperado  
☐ Recuperado c/ secuelas  
☐ No recuperado  
☐ Desconocido  
☐ Requirió o prolongó hospitalización  
☐ Malformación  
☐ Riesgo de vida  
☐ Fatal - fecha:

La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó disminución o desaparición del evento adverso? ☐

La reexposición al fármaco generó la misma o similar reacción adversa? ☐

Datos del Profesional:  Fecha:

Nombre:  SI NO TIENE FICHAS AMARILLAS O NO TIENE TIEMPO DE LLENARLAS, Ud. PUEDE NOTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS POR TELÉFONO O FAX A LA CÁTEDRA DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNNE. Tel-Fax: (0783) 32902.

Lugar de trabajo:

Profesión:

Dirección:

Teléfono:  e-mail:

No llenar (uso interno)  
 PBO PBO PBO DBO A ATC:  E M Od K Consumidor:  
 L M G F B Organos afectados:  Otros:

## ¿QUE NOTIFICAR CON LA TARJETA AMARILLA?

- **TODAS** las sospechas de RAM (incluyendo vacunas, contrastes radiológicos, productos homeopáticos, plantas, fórmulas magistrales, etc.)
- **TODAS** las reacciones adversas **por medicamentos comercializados recientemente** (últimos 3 años), aunque se consideren leves o ya conocidas.
- Reacciones **graves**, independientemente de que la reacción sea conocida o relacionada con un fármaco comercializado hace mucho tiempo:
  - \*que sean mortales
  - \* que pongan en peligro la vida
  - \*que produzcan secuelas
  - \* que causen baja laboral o escolar
  - \*que sean causa de ingreso hospitalario
  - \*que originen malformaciones congénitas u efectos irreversibles sobre el feto o neonato.

## ¿QUE NOTIFICAR CON LA TARJETA AMARILLA?

- Las reacciones raras o desconocidas, aunque las manifestaciones clínicas sean leves o relacionadas con un fármaco de comercialización no reciente.
- Aquellas en las que se sospeche interacción entre dos o más fármacos.
- Las que aparezcan en grupos especiales: ancianos, niños, embarazadas, pacientes con nefropatías o hepatopatías.
- Reacciones que aparezcan con una frecuencia aumentada, independientemente de su gravedad.

## SECUENCIA BÁSICA PARA ASIGNAR CAUSALIDAD

El paciente debe haber tomado el fármaco antes del comienzo de la reacción

La secuencia temporal de la aparición del evento debe coincidir con la administración del fármaco

Saber si hay otros factores: otros fármacos, enfermedad concomitante o exposición a otras sustancias químicas que puedan explicar el evento

## Qué hacer??? Acciones reguladoras

EFICACIA DEMOSTRADA	RAM nuevas y graves	Acciones
+	---	No hacer nada
+(depende si es de 1ª elección o es me too)	+	Evaluación del riesgo, reevaluación de la necesidad, información e indicaciones
---(CDF o fármacos inocuos pero sin beneficios)	---	? (depende del país, del mercado...)
+(ej gangliósidos)	+	? (acciones obvias, retirar del mercado...)

## Acciones reguladoras a partir de notificación voluntaria

- Nuevos conocimientos beneficio/riesgo
- Modificación de información de prospectos
- Limitar indicaciones
- Nuevas contraindicaciones
- Disminuir dosis recomendadas
- Modificar status (VL, Bajo receta, Prescripción hospitalaria)
- Retirada del mercado

## Indicaciones de cloramfenicol en 537 pacientes con aplasia medular (OMS)

Infecciones respiratorias	127
Infecciones urinaria	81
Fiebre tifoidea	29
Acné	23
Tos ferina	23
Profilaxis	25
Infección inespecífica??	58
No se sabe????	171
Total	537

## conclusiones

- El perfil de RAM de un nuevo fármaco se conoce post-comercialización
- La incidencia de una RAM **NO** debe medirse por el N° de casos reportados o publicados
- Si en nuevo fármaco no se han demostrado beneficios terapéuticos y se han descubierto RAM graves, lo mejor es retirarlo del mercado