

## Revista Médica del IMSS

Volumen  
Volume 42

Número  
Number 5

Septiembre-Octubre  
September-October 2004

*Artículo:*

### Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



[www.Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

**J. Leticia  
Rodríguez Betancourt,<sup>1</sup>  
José Luis García Vigil,<sup>2</sup>  
Carmen Giral Barnés,<sup>3</sup>  
David Hernández Santillán,<sup>4</sup>  
Luis Jasso Gutiérrez<sup>5</sup>**

# **Farmacovigilancia II.**

## **Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos**

<sup>1</sup>Responsable del  
Centro de Información de  
Medicamentos Institucional,  
Universidad Autónoma  
del Estado de Morelos  
(IMSS-UAEM)

<sup>2</sup>Jefe del Área  
de Evaluación Científica  
y Apoyo Tecnológico

<sup>3</sup>Directora de la  
Facultad de Farmacia,  
Universidad Autónoma  
del Estado de Morelos

<sup>4</sup>Coordinador del Programa  
Institucional de  
Farmacovigilancia  
<sup>5</sup>Jefe de la División

Autores 2, 4 y 5  
División Institucional  
de Cuadros Básicos  
de Insumos para la Salud,  
Instituto Mexicano  
del Seguro Social

Comunicación con:  
Luis Jasso Gutiérrez.  
Tel.: 5286 6985.  
Fax: 5355 8523.  
Dirección electrónica:  
luis.jasso@imss.gob.mx

### **RESUMEN**

Se describe aquí qué se entiende por reacciones adversas a los medicamentos, cómo se definen internacionalmente y algunas variantes por países y también se presenta su clasificación. Se comenta acerca del destino y la función de los reportes de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, en los que participan el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud y los países que integran el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. Finalmente se describe cuál es la utilidad de la información del Programa de Farmacovigilancia a nivel internacional, nacional e institucional.

### **SUMMARY**

This article includes the international definition of adverse drug reactions and some other definitions adopted in other countries and their classification. Also briefly describes the final goal pursued, at the Collaborating Center with the suspected adverse drug reactions reports of the countries participating in The International Drug Monitoring Program. Finally, it reviews shortly the international, national, and institutional benefits of the Pharmacovigilance Program.

## **Introducción**

En un primer artículo<sup>1</sup> se definió qué se entiende por farmacovigilancia y se describió de manera sucinta la forma como se fue organizando en el mundo. Aquí se describe qué debe entenderse por reacción adversa a los medicamentos, la clasificación de los mismos, cuál es el destino de sospechas de las reacciones adversas y la utilidad del programa de farmacovigilancia.

### *¿Qué se entiende por reacción adversa de los medicamentos?*

En 1969, la Organización Mundial de la Salud emitió la primera definición de *reacción adversa*,<sup>2</sup> misma que modificó en 1972, que hasta la fecha se mantiene vigente y que por su importancia constituye uno de los términos armonizados y adoptados por la mayoría de los centros nacionales. Como armonizado debe entenderse que existe

### **Palabras clave**

- ✓ reacciones adversas de los medicamentos
- ✓ Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos
- ✓ farmacovigilancia

### **Key words**

- ✓ adverse drug reaction, side effects
- ✓ International Drug Monitoring Program
- ✓ pharmacovigilance

acuerdo internacional en la aplicación y en la interpretación de la definición que a la letra dice que *reacción adversa a los medicamentos* es:<sup>3</sup>

...cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función.

Cabe destacar el hecho de que en esta definición se incluye la ineffectividad terapéutica<sup>4</sup> y se excluye al envenenamiento accidental o intencional.<sup>5</sup> Se entiende por ineffectividad terapéutica a la ausencia, disminución o cambios del efecto que aparecen de manera inesperada, es decir, respuestas débiles o ausentes, de inicio retardado, de corta duración o que disminuyan o desaparezcan después de un período de uso satisfactorio.<sup>6</sup>

No obstante que en algunos países se utilizan definiciones diversas de las reacciones adversas, éstas generalmente no muestran diferencias fundamentales con la emitida por la Organización Mundial de la Salud, por ejemplo, en Inglaterra se les considera como:<sup>7</sup>

...efectos no deseados o perjudiciales que se presentan después de la administración de un fármaco o de una combinación de fármacos, los cuales se sospecha que están relacionados con el medicamento. La reacción puede ser un efecto colateral conocido del medicamento o bien una reacción adversa que previamente no había sido reconocida.

En Estados Unidos de Norteamérica, la *Food and Drug Administration* (FDA) decidió incorporar el término de *eventos adversos*, que genera confusión entre los profesionales de la salud, ya que no es sinónimo de reacciones adversas, motivo por el cual ha sido necesario armonizar su definición:<sup>3</sup>

...cualquier incidente médico indeseable que se presenta durante el tratamiento médico con un producto farmacéutico pero que no necesariamente muestra una relación causal con el tratamiento.

Lo que implica que las reacciones adversas constituyen solamente uno de los posibles eventos adversos.

Como puede notarse, aunque existe una definición armonizada, los ejemplos de Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica revelan que la armonización no es tan generalizada en el mundo.

### ***Clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos***

Las reacciones adversas se clasifican según Rawlins y Thompson<sup>8</sup> en reacciones tipo *A* y tipo *B*, y recientemente las tipo *C*.<sup>9</sup>

Reacciones tipo *A*:

- Son exageraciones del efecto terapéutico, como la hipoglucemia por hipoglucemiantes orales.
- Obedecen a la acción farmacológica que da lugar al efecto terapéutico en un sitio diferente del sitio de acción, como la carcinogénesis por estrógenos.
- Pueden ocurrir debido a la naturaleza no selectiva de algunos medicamentos, como sucede con los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, que producen irritación del tracto gastrointestinal debido a la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina  $E_1$ .
- Por el espectro de su acción farmacológica, como los antidepresivos que producen efectos anticolinérgicos.

Se caracterizan por:

- Ser generalmente dependientes de la dosis.
- Ser predecibles con base en las acciones farmacológicas del medicamento.
- Tener tasas elevadas de morbilidad y tasas de mortalidad bajas.

Anteriormente estas reacciones se designaron con los términos: hipersusceptibilidad (efectos exagerados), efectos secundarios (consecuencia del efecto primario), efecto colateral (derivado de su espectro de actividad) y acumulación (resultado de una eliminación ineficiente). Cabe mencionar que estos términos continúan siendo vigentes y no son incorrectos.

## Reacciones tipo B

Son efectos aberrantes que se presentan a las dosis terapéuticas usualmente empleadas en el hombre, las cuales se caracterizan por:

- No ser predecibles a partir de las acciones farmacológicas del medicamento.
- Generalmente no ser dependientes de la dosis.
- Tener una morbilidad baja y una tasa de mortalidad elevada.<sup>8</sup>

Estas reacciones adversas a menudo son referidas en los textos como reacciones de idiosincrasia o de hipersensibilidad.

## Reacciones tipo C

Estas reacciones fueron definidas recientemente<sup>9</sup> como resultado de la controversia que surgió cuando el grupo universitario del programa de diabetes reportó haber observado incrementos en la mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus que emplearon hipoglucemiantes orales, lo que posteriormente dio lugar a que se hayan relacionado numerosas exposiciones a los medicamentos con la frecuencia de algunos padecimientos, de aquí que estas reacciones se definan como:

...incrementos en la frecuencia de un determinado padecimiento en los pacientes que utilizan un fármaco en particular comparativamente con la frecuencia del mismo en los pacientes no expuestos a dicho medicamento.

Estas reacciones son a menudo efectos tardíos y generalmente no muestran una relación de temporalidad y su detección se lleva a cabo en sistemas de monitoreo que incluyen tamaños muestrales grandes con seguimiento de la población durante tiempo prolongado. Otro ejemplo de este tipo de reacciones adversas es el incremento observado en la tasa de enfermedades malignas en pacientes que utilizaron clofibrato en el estudio de prevención de enfermedades isquémicas cardíacas, en el cual participaron varios países.

Atendiendo a las causas implicadas en la génesis de las reacciones adversas a los medicamentos de tipo A y B, éstas pueden ser:

1. *Farmacéuticas*. En este caso guardan relación con la formulación farmacéutica, ya sea por el potencial antigénico de alguno de los componentes del excipiente o del vehículo, o bien, consecuente con el incremento en la biodisponibilidad, lo que implica que la concentración del medicamento que alcanza el sitio de acción sea mayor.
2. *Farmacocinéticas*. Son alteraciones en los procesos de absorción, las cuales también se manifiestan como aumento en la biodisponibilidad (concentración en la circulación sistémica) cuando la absorción se ve alterada por causas diferentes del tipo de formulación farmacéutica, la distribución, el metabolismo o la eliminación de los medicamentos.
3. *Farmacodinámicas*. Obedecen a factores genéticos, formación de haptenos o padecimientos que alteran la respuesta a los medicamentos de los órganos blanco.<sup>10</sup>

En las reacciones tipo C aún se desconocen los mecanismos implicados en su génesis.<sup>9</sup>

## ¿Cuál es el destino de los reportes de sospecha de reacciones adversas de los medicamentos?

La detección de las reacciones adversas en la fase de poscomercialización es un reto metodológico importante, tanto porque éticamente no es factible aplicar el método experimental, como por la baja frecuencia de ellas, para lo que se requieren grandes tamaños muestrales de pacientes expuestos a las acciones de un mismo fármaco.<sup>11</sup> Por este motivo el método de elección resultó ser la notificación espontánea de los profesionales de la salud a centros previamente designados, denominados como centros nacionales, los que a su vez remiten la información recolectada al centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud, también denominado *The Uppsala Monitoring Centre* (UMC), constituyéndose así el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, es decir, un sistema integrado por una red conformada por los estados miembros, bajo la dirección de la Organización Mundial de la Salud, cuyas acciones son coordinadas y realizadas por el centro colaborador.<sup>12</sup>

**Leticia Rodríguez  
Betancourt et al.  
Farmacovigilancia:  
reacciones adversas**

Desde un principio el objetivo principal del Programa Internacional fue la detección y alerta temprana de los riesgos posibles para la salud relacionados con el uso de los medicamentos, lo que se logró con el desarrollo de una metodología denominada *detección de señales*.<sup>13</sup> En 1994, se definió el término *señal* como:<sup>14</sup>

...la información reportada acerca de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo dicha relación desconocida o anteriormente documentada de manera incompleta.

La ventaja consiste en que bastan de tres a nueve reportes para tener una señal.<sup>15</sup> Al inicio la detección de señales era llevada a cabo por un grupo de expertos, quienes revisaban una gran cantidad de información clasificada y adecuadamente tabulada. En la actualidad se realiza de manera automatizada, sustentada en la teoría bayesiana, procedimiento que ha recibido el nombre de *Bayesian Confidence Propagation Neural Network* (BCPNN), que permite comparar estadísticamente la frecuencia de los reportes que ingresan a la base de datos con los ya existentes. Aquellos reportes que hayan resultado estadísticamente significativos a través de este filtro, se envían a un grupo de expertos de diversos países para su revisión y opinión.<sup>16</sup>

### *Utilidad de la información derivada del programa*


1. A nivel internacional, la información —como ya antes se mencionó— se emplea para la detección de señales y así también puede emplearse a nivel nacional.
2. A nivel nacional resulta de suma importancia caracterizar el desarrollo de las reacciones adversas en la población, puesto que cabe la posibilidad de que las diferencias étnicas influyan en el mismo, ya sea determinando la ausencia o la presencia de estos efectos indeseables. Y desde el punto de vista regulatorio, la información derivada del programa fundamenta las decisiones que protegen a la población pues determinan las políticas a seguir, ya sea restringiendo el uso de los medicamentos potencialmente peligrosos a ciertas indicaciones

terapéuticas y bajo ciertas condiciones perfectamente delineadas, o bien, en los casos de reacciones adversas de naturaleza grave, suspender temporalmente su venta o excluirlos del mercado, siempre y cuando se disponga de alternativas terapéuticas y evitando satanizarlos injustificadamente.

3. A nivel institucional permite disponer de la información relacionada con la seguridad de los medicamentos que reciben los pacientes, lo que constituye uno de los criterios empleados para la inclusión o la exclusión de los medicamentos en el cuadro básico de los medicamentos en el Instituto Mexicano del Seguro Social, además de disminuir su riesgo y costos por concepto de la atención médica de las mismas, lo que contribuye a mejorar la calidad de la atención a la salud brindada.
4. Considerando que la meta última de la farmacovigilancia es el uso racional de los medicamentos, la utilidad de la información derivada del programa podrá fundamentar la selección del tratamiento basada en la relación riesgo-beneficio, siempre y cuando el análisis de los datos se realice a partir del conocimiento profundo de la metodología empleada en la farmacovigilancia, ya que, como antes se mencionó, ésta solamente puede ser observacional, lo que a su vez pone de manifiesto la importancia de las aportaciones de los profesionales de la salud, reportando las sospechas de las reacciones adversas a los medicamentos.

### **Referencias**

1. Rodríguez-Betancourt JL, García-Vigil JL, Giral-Barnés C, Hernández-Santillán D, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia I. El inicio. Rev Med IMSS 2004; 42(4):327-329.
2. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. Función del hospital. Informe de una reunión de la OMS. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos, número 425; 1969.
3. Edwards IR, Biriell C. Harmonization in pharmacovigilance. Drug Safety 1994;10 (2): 93-102.
4. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala, Sweden: WHO Collaboration Centre for International Drug Monitoring; 2000.

5. The Uppsala Monitoring Centre. <http://www.who-umc.org>. Consultada en mayo del 2004.
6. Meyboom RHB, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Safety* 2000;23(2):95-99.
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. <http://www.mca.gov.uk>. Consultada en mayo del 2004.
8. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. En: Davies DM, editor. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. New York, USA: Oxford University Press; 1977. p. 44.
9. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts AAC. An ABC of drug related problems. *Drug Safety* 2000; 22(6):416-423.
10. Rawlins MD, Thomas SLH. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies DM, Ferner RE, De Glanville H, editors. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. London, England: Chapman and Hall Medical; 1998. p. 40-59.
11. Strom BL. Sample size considerations for pharmaco-epidemiology studies. En: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. New York, USA: John Wiley and Sons; 1994. p. 29-38.
12. Lindquist AM. Seeing and observing in international pharmacovigilance. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2003.
13. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm B-E, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet* 1990;336:156-158.
14. Lindquist M, Edwards IR, Bate A, Fucik H, Nuñez AM, Stahl M. From association to alert. A revised approach to international signal analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:S15-S25.
15. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning HP, Gribnau FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997;16(6):355-365.
16. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:315-321. 

**Leticia Rodríguez  
Betancourt et al.  
Farmacovigilancia:  
reacciones adversas**