

## Programa de Farmacovigilancia en atención primaria: experiencia en una clínica de Veracruz, México

### Pharmacovigilance Program in Primary Care: The Experience at a Clinic in Veracruz, Mexico

Rascón-Sabido R, \* Sabido-Siglier AS, \*\* Márquez-Celedonio FG, \*\* Soler-Huerta E. \*\*

\* *Médico General, pasante del servicio social.* \*\* *Maestra en Investigación Clínica, Unidad de Medicina Familiar No. 61, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Delegación Veracruz Norte, México.* \*\*\* *Maestro en Investigación Clínica, Coordinador de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Medicina Familiar No. 61, IMSS Delegación Veracruz Norte.* \*\*\*\* *Maestra en Investigación, Coordinador Delegacional de Investigación en Salud, IMSS Delegación Veracruz Norte.*

Recibido: 12-01-06

Aceptado: 21-04-06

Correspondencia: Dr. R. Rascón Sabido. Correo Electrónico: [angelus\\_1981@hotmail.com](mailto:angelus_1981@hotmail.com)

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los principales fármacos con sospecha de reacciones adversas así como la opinión de los médicos familiares sobre el programa de farmacovigilancia (PdF). **Material y Métodos:** Estudio descriptivo y transversal. Se registraron casos de reacciones adversas, reportados por médicos familiares durante un año, mediante el formato SSA-03-021. Al final del año se aplicó una encuesta sobre conocimiento y opinión acerca del PdF a 25 médicos familiares de la Unidad de Medicina Familiar No. 61, Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Veracruz Norte, México. Se utilizó estadística descriptiva en el análisis. **Resultados:** Fueron reportados 60 casos de sospecha de reacciones adversas: 37 mujeres y 23 hombres. El grupo de fármacos con mayor número de reportes fue el de los prescritos para enfermedades infecciosas y parasitarias, seguidos de los medicamentos para enfermedades cardiológicas y los analgésicos. Las encuestas aplicadas indican que 16 médicos familiares conocían el programa pero sólo ocho enviaron pacientes a control. Los médicos señalaron al exceso de trabajo como principal obstáculo para realizar los reportes. **Conclusiones:** A través del PdF no se obtuvieron las metas esperadas; lo cual concuerda con la experiencia internacional. Existe necesidad por mejorar la cultura del reporte y proponer nuevas estrategias para lograr el cumplimiento de metas.

**Palabras Claves:** Reacciones adversas, Farmacovigilancia, Primer nivel de atención.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the main pharmaceuticals with suspicion of side effects, as well as the opinion of Family Physicians on the Pharmacovigilance Program (PhSP). **Materials and Methods:** We conducted a descriptive and transversal study, registering cases of side effects reported by Family Physicians during 1 year by means of the Mexican Secretariat of Health (SSA)-03-021 format. At the end of the year, we applied a survey on knowledge and opinion regarding the PhSP to 25 Family Physicians at the Veracruz North Delegation's Mexican Institute of Social Security's (IMSS) No. 61 Family Medicine Unit. We utilized descriptive statistics in the analysis. **Results:** Sixty cases were reported with suspicion of side effects, including 37 females and 23 males. The pharmaceutical group with the highest number of reports comprised prescriptions for infectious and parasitic diseases, followed by medicaments for cardiologic and analgesic diseases. The surveys applied indicate that 16 Family Physicians were aware of the PhSP, but that these only referred a total of eight patients to control. The Physicians cited excessive work as the main obstacle for carrying out reports. **Conclusions:** We did not obtain the expected goals by means of the PhSP, which is in agreement with the international experience. The need exists to improve the culture of the medical report and to propose novel strategies to achieve goal compliance.

**Key Words:** Side effects, Pharmacovigilance, Primary Care.

## **Introducción**

Se define a la Farmacovigilancia como la ciencia y actividades que se encargan de recopilar, monitorear, investigar y valorar la causalidad, así como evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes sobre los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios. Esta práctica busca identificar nueva información relacionada con reacciones adversas<sup>1</sup> a determinados medicamentos.

Desde 1962 a consecuencia del gran número de niños que presentaron malformaciones congénitas por el uso de la talidomida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró un programa de promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos. Se solicitó a los estados miembros que establecieran sus propios sistemas de registro sobre efectos indeseables de los medicamentos. Desde entonces el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (PIMM) lleva un registro a través de un formato, donde se especifica la terminología y metodología para codificar las reacciones adversas<sup>2</sup>.

Alrededor del año 2003, en el PIMM participaban 67 países, los cuales reportaban un total de 2 791 906 casos. Estados Unidos de Norteamérica fue el país con mayor número de reportes, alcanzando el 90%; le seguía Inglaterra y Alemania. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) eran los fármacos con mayor número de reportes a nivel internacional; después estaban los antidepresivos, las vacunas bacterianas, los antipsicóticos y las penicilinas<sup>3</sup>.

México ingresó a este programa en 1999, cuando estableció el Centro Nacional de Farmacovigilancia, sustentado jurídicamente en la NOM-220-SSA1-2002<sup>4</sup>. Durante ese mismo año, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reportó 890 sospechas de reacciones adversas a medicamentos, vacunas e insumos para la salud. Los medicamentos más reportados fueron la trimetoprima con sulfametoxazol, la penicilina, ciclofosfamida, ciprofloxacina y el metamizol<sup>5</sup>.

La importancia del programa de Farmacovigilancia es reconocida mundialmente. Sin embargo, existen dificultades en todos los países para la continuidad del mismo; de hecho el subregistro es el obstáculo principal. Algunos países han implementado programas de reportes farmacéuticos. Otros han optado por establecer un sistema de reporte del propio paciente<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo fue recabar la experiencia de la implantación del programa de Farmacovigilancia en una unidad de atención primaria del Instituto Mexicano del Seguro Social. El propósito fundamental fue identificar aquellos medicamentos que comúnmente están causando efectos adversos, así como el funcionamiento y la operatividad del programa.

## **Material y Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 61, durante el periodo comprendido de junio de 2005 a julio del 2006. Los pacientes objeto de estudio eran derechohabientes adscritos a la UMF del turno matutino. Cabe mencionar que se consideraron todos los reportes de Farmacovigilancia registrados durante el periodo mencionado.

El programa de Farmacovigilancia fue implementado justo cuando se inició este estudio. Para ello se adaptó un módulo, el cual era operado por un médico becario, previamente instruido con la NOM-220-SSA1-2002. Los pacientes eran referidos por su médico familiar mediante un formato de 4-30-200 con interconsulta a dicho módulo. Al asistir se les realizaba una entrevista con el fin de conocer las instrucciones y las dosis del -

medicamento en cuestión, así como una exploración física para corroborar los datos clínicos. El reporte se llevó a cabo mediante el llenado del formato SSA-03-021, utilizado para el informe de sospechas de reacciones adversas a determinados medicamentos.

Después de un año de haberse iniciado el programa, se aplicó una encuesta de opinión a los 25 médicos del turno matutino que estuvieron colaborando en el mismo. La encuesta fue estructurada con preguntas abiertas que recabaron la opinión y experiencia acerca del programa. El proyecto de investigación fue previamente aceptado por el comité local de investigación. Los resultados fueron analizados a través de estadística descriptiva.

## Resultados

Fueron reportados 60 casos de sospecha de reacciones adversas: 37 mujeres y 23 hombres. El grupo de fármacos con mayor número de reportes fueron los prescritos para enfermedades infecciosas y parasitarias, seguidos de los medicamentos para enfermedades cardíológicas y los analgésicos. Cuadro I

Según su compuesto activo, el trimetoprim y sulfametoxaxol ocupó el primer lugar con 11 reportes de reacciones alérgicas principalmente cutáneas, sin presentarse ningún caso de síndrome de Steven Johnson. El captopril con ocho casos, tuvo efectos de tos, y la nifedipina de 10 mg que, como indicaron diez reportes, provocó cefalea y náuseas, ocuparon los primeros lugares. Cuadro II

## Cuadro I

**Frecuencia de reacciones adversas por grupo de fármacos**

Grupo terapéutico	n	%
Enfermedades infecciosas y parasitarias	20	33.3
Cardiología	18	30
Analgésicos	11	18.3
Gastroenterología	4	6.6
Neumología/otorrinolaringología	2	3.3
Psiquiatría	2	3.3
Endocrinología	2	3.3
Otros	1	1.6
<b>Total de reportes</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Dentro de los reportes, cabe destacar casos poco comunes como los siguientes: el vértigo desencadenado por el uso de diclofenaco; la úlcera esofágica por alendronato, la cual fue corroborada con los hallazgos clínicos y endoscópicos; el agravamiento de una reacción alérgica con empeoramiento de la urticaria y edema facial en una paciente posterior a la toma de loratadina en tabletas.

Un total de 16 médicos familiares reportaron las siguientes causas de subregistro: exceso de trabajo (62.5%) y a la falta de interés del paciente (25%), quien después de la espera para la consulta médica no desea pasar al módulo de Farmacovigilancia para una nueva entrevista.

**Cuadro II****Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos según el principio activo**

Medicamento	N	%
Trimetoprim y Sulfametoxazol	11	18.3
Captopril	8	13.3
Nifedipina	6	10
Paracetamol	5	8.3
Naproxeno	3	5
Ampicilina	3	5
Diclofenaco	2	3.3
Metamizol	2	3.3
Enarapril	2	3.3
Pentoxifilina	2	3.3
Bromuro de Ipatropio	2	3.3
Metoclopramida	2	3.3
Cisaprida	2	3.3
Metronidazol	2	3.3
Paroxetina	2	3.3
Albendazol	1	1.6
Sulindaco	1	1.6
Alendronato	1	1.6
Loratadina	1	1.6
Itraconazol	1	1.6
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

El principal órgano afectado por reacciones adversas de medicamentos fue la piel en un 75%; el estómago, con un 10%. Las alteraciones del sistema nervioso se presentaron en un 4%. El 100% de los efectos adversos fueron reversibles en su totalidad. Cuadro III.

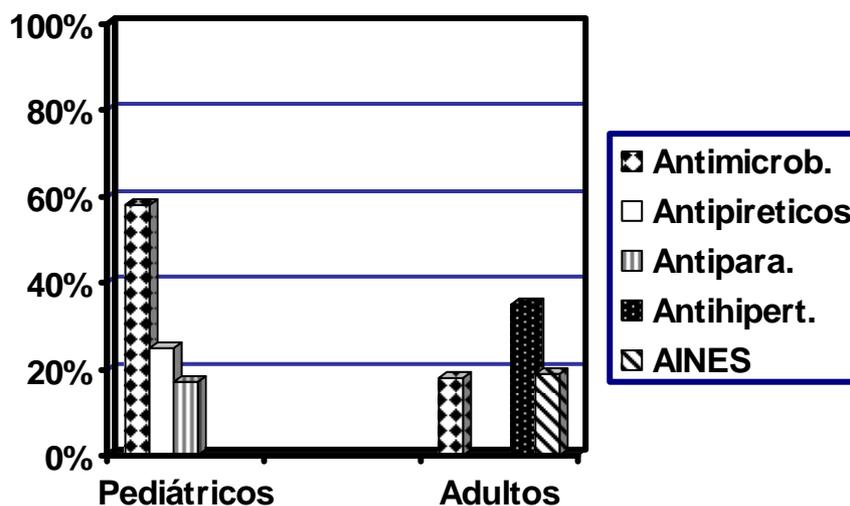
**Cuadro III****Casos poco comunes**

Medicamento	Tipo de Reacción	Número de Casos
Diclofenaco	Pérdida del equilibrio	2
Alendronato	Úlcera esofágica	1
Loratadina	Urticaria y edema facial	1

En cuanto a la edad de los pacientes estudiados, 19 (31%) eran pacientes pediátricos y el resto adultos. En las edades pediátricas los medicamentos con mayor reporte fueron los antimicrobianos en 58%; después seguían los antipiréticos y antiparasitarios. En los adultos los antihipertensivos obtuvieron 35% (captopril y la nifedipina de 10 mg), seguidos de los AINES y los antimicrobianos. Figura I

Figura I

## Medicamentos con mayor reporte de reacciones adversas por grupo de edad



## Discusión

Sin tomar en cuenta la edad, los medicamentos que más reportes tuvieron fueron los que se prescribieron para enfermedades infecciosas y parasitarias: el trimetoprim y sulfametoxazol, encabezó la lista. De igual forma, en un seguimiento a cinco años realizado por el Centro Institucional de Farmacovigilancia de nuestro país<sup>4</sup> se reportó a los medicamentos para enfermedades infecciosas y parasitarias, específicamente el trimetoprim y sulfametoxazol ocupaba el primer lugar; en ese centro los medicamentos para enfermedades oncológicas ocuparon el segundo lugar, a diferencia de lo reportado en esta Unidad de Medicina Familiar donde este lugar correspondió al grupo de medicamentos para enfermedades cardiológicas. El captopril fue reportado por ocasionar tos<sup>7</sup>; la nifedipina de 10 mg, cefalea y vértigo<sup>8</sup>.

En el caso del captopril cabe destacar que ya existen en el mercado medicamentos que han probado igual eficacia pero sin originar este efecto adverso. Lo mismo ocurre con la nifedipina de 10 mg, la cual en nuestro país sigue siendo uno de los medicamentos más recetados en el primer nivel de atención médica, al no contar con el mismo medicamento de acción prolongada de 30 mg, el cual reduce los efectos adversos<sup>8</sup>.

Cuando se clasificaron los reportes por edad pediátrica y adulta, los medicamentos del grupo de cardiología, específicamente los antihipertensivos, fueron los de mayor frecuencia en adultos. Lo anterior se explica porque la mayor parte de la consulta en el primer nivel de atención médica es otorgada para el tratamiento de la hipertensión arterial.

En cuanto a los reportes en edad pediátrica, la lista de medicamentos refleja también la frecuencia de padecimientos que se atienden en esta edad en el primer nivel de atención. El mayor porcentaje de reportes correspondió a los antimicrobianos que frecuentemente se prescriben para enfermedades infecciosas. Esto nos hace pensar que los antimicrobianos se siguen usando de manera indiscriminada en padecimientos infecciosos, aunque presenten etiología bacteriana.

No menos importante es el reconocimiento de los casos raros, como la pérdida del equilibrio por el uso de diclofenaco reportado en dos casos, la úlcera esofágica comprobada con endoscopia y estudio histopatológico en un caso, así como empeoramiento de la reacción alérgica a la toma de la loratadina manifestado en un caso. Con respecto al diclofenaco derivado del ácido benceno-acético que actúa al igual que otros AINES inhibiendo la ciclooxigenasa, y así controla la producción de prostaglandinas implicadas en el dolor e inflamación<sup>9</sup>, ha reportado en algunos estudios clínicos como reacción adversa, el vértigo<sup>10,11</sup>. Existe el reporte del efecto adverso mas no hay información acerca de la fisiopatología del mismo, únicamente algunos experimentos describen un bloqueo de los canales sensibles a protones del aparato vestibular según la tesis de Mercado<sup>13</sup>. En cuanto a la úlcera esofágica se han reportado casos, sobre todo en ancianos que no siguen las instrucciones adecuadas al ingerir el alendronato.

No obstante estos inconvenientes todos los pacientes que han sufrido reacciones adversas se han recuperado totalmente al suspender el tratamiento, sin embargo los casos se han recuperado totalmente al suspender el tratamiento<sup>12</sup>. Un caso reportado en este trabajo es el de una paciente del sexo femenino de 77 años que tenía antecedentes de reflujo gastro-esofágico que generó una úlcera la úlcera desapareció completamente a los 15 días de suspender el fármaco<sup>14-15</sup>.

Por otra parte, la loratadina también desencadenó efectos adversos. Este medicamento es un antihistamínico tricíclico con actividad selectiva frente a los receptores H<sub>1</sub> periféricos, indicado en el tratamiento de la rinitis alérgica y de otros síntomas de la fiebre del heno. Recientemente se han registrado casos de glaucoma y de prostatismo y se ha comprobado que la loratadina tiene efectos anticolinérgicos<sup>16</sup>, que pudieron ser responsables del agravamiento de la reacción alérgica.

Los 60 casos reportados durante un año pueden ser considerados una cifra pequeña, si tomamos en cuenta que en una jornada de trabajo con 25 médicos sólo reportaron aproximadamente cinco casos al mes. En Italia, aunque la mayoría de los médicos conoce el programa, sólo el 50% realiza reportes<sup>17</sup>. En Francia, publicaciones recientes sobre este problema señalan que después de invitar a 400 médicos para que enviaran sus reportes sobre Farmacovigilancia por correo durante tres años, sólo 152 (38%) reportó continuamente efectos adversos; el mayor número de reportes lo realizaron los médicos especialistas y sólo el 17% de los médicos generales reportaron casos<sup>18</sup>. En estos países se ha evaluado el programa sobre todo en el primer nivel de atención, y se ha encontrado como la principal causa de subregistro el exceso de trabajo, situación que se encuentra reportada de la misma manera en esta investigación. En países como Holanda se lleva un registro adecuado de medicamentos con efectos adversos. Gracias a estos reportes se han retirado del mercado múltiples medicamentos que causaban complicaciones<sup>18,19</sup>.

A siete años de estar establecido en la Norma Oficial Mexicana, el programa de Farmacovigilancia aún no ha permitido que se logren las metas esperadas. Las conclusiones de este trabajo nos llevan a valorar la cultura del reporte de sospecha de reacciones adversas, a reconocer la necesidad de incrementar la educación en nuestro medio, tanto para médicos de primer nivel como para los pacientes y personal de salud, acerca del conocimiento de la fase 4 para el desarrollo de un medicamento y a implementar estrategias que feliciten el registro por parte de los profesionales de la salud.

## Referencias

1. WHO. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint part I. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre; 2002.
2. Rodríguez Betancourt L, García Vigil JL, Giral Valdez C, Santillan Hernández D, Gutiérrez Jasso L. Farmacovigilancia I El Inicio. Rev Med IMSS 2004;42(4):327-329.
3. Rodríguez Betancourt L, García Vigil JL, Giral Valdez C, Santillan Hernandez D, Gutierrez Jasso. Farmocovilancia III. La experiencia Internacional. Rev Med IMSS 2005;43(2):131-140.

4. Rodríguez Betancourt L, García Vigil JL, Giral Valdez C, Santillan Hernandez D, Gutierrez Jasso. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas de los medicamentos y el programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med IMSS* 2004;42(5):419-423.
5. Hernández-Santillan David L, Rodríguez-Betancourt L, Jasso-Gutiérrez L. Farmacovigilancia IV. La experiencia Institucional. *Rev Med IMSS* 2005;43(3): 257-266.
6. Van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Jul;13(7):457-64.
7. Ionescu SD, Sandru V, Leuciuc E, Manea P, Burdujan A, Tovarnitchi S, Cosovanu A. Undesirable effects and interaction to angiotensin converting enzyme inhibitors therapy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2002 Jan-Mar;106(1):128-31.
8. Myers MG. Dihydropyridine calcium antagonists and the trough: peak ratio: focus on adverse effects. *J Hypertens Suppl.* 1994 Nov;12(8):S73-6; discussion S76-7.
9. Green AG. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornestone* 2001;3(5):50-59.
10. Zochling J, Bohl-Buhler MH, Baraliakos X, Feldtkeller E, Braun J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis-a population-based survey. *Clin Rheumatol.* 2006 Nov;25(6):794-800. Epub 2006 Mar.
11. Ciccolunghi SN, Chaudri HA, Schubiger BI. The value and results of long-term studies with diclofenac sodium (Voltarol). *Rheumatol Rehabil.* 1979;Suppl 2:100-15.
12. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy.* 2005 Aug;37(8):740-4.
13. Mercado FA. Influencia de los cambios en el pH extracelular sobre las propiedades electrofisiológicas de las células aisladas del vestíbulo. Tesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2003).
14. Fernandes PA, Pires MS, Gouvea AP. Ulcerative esophagitis associated with the use of alendronate sodium: histopathological and endoscopic features. *Arq Gastroenterol.* 2002 Jul-Sep;39(3):173-176.
15. Luciani J, Pigatto V, Naves A, Fay M, Silvestre Begnis M. Esophagitis associated with use of alendronate in 5 postmenopausal patients. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2001 May;31(2):59-63
16. Reacciones adversas. *Revista Panamericana de Salud Pública* Year: 1997 Vol: 2 Issue: 1 Pages/record No.: 67-70.
17. Cosentino M, Leoni O, Banfi F, Lecchini S, Frigo G. Attitudes to adverse drug reaction reporting by medical practitioners in a Northern Italian district. *Pharmacol Res.* 1997;35(2):85-88.
18. Tubert-Bitter P, Haramburu F, Begaud B, Chaslerie A, Abraham E, Hagry C. Spontaneous reporting of adverse drug reactions: who reports and what?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998 Sep;7(5):323-9.
19. Van Grootheest AC, Passier JL, van Puijenbroek EP. Direct reporting of side effects by the patient: favourable experience in the first year; *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005 Mar 5;149(10):529-33.