

Farmacovigilancia hospitalaria

Pharmacovigilance at hospital

Ana Julia García Milián,¹ Kenia Galindo Reymod,^{1,2} Mayasil Morales Pérez,^{1,3}
Pablo León Cabrera¹

¹ Escuela Nacional de Salud Pública. La Habana, Cuba.

^{1,2} Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{1,3} Universidad de Ciencias Médicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

RESUMEN

En la práctica clínica existen varios factores que dificultan la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos. La farmacovigilancia es utilizada para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. Esta vigilancia en el marco de la práctica habitual se realiza por los sistemas de farmacovigilancia, y se considera necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con estos, lo que puede ocurrir por las diferencias en la producción, la distribución y el uso (por ejemplo: indicaciones, dosis y disponibilidad). Teniendo en cuenta la baja incidencia general de reporte de reacciones adversas procedentes de los hospitales en general y de la especialidad de Oftalmología en particular, debe mantenerse una colaboración multicéntrica para la notificación de las reacciones adversas producidas por fármacos en los servicios de Oftalmología. El desarrollo de un Programa de farmacovigilancia en un hospital exige cumplir con requisitos básicos en el plano técnico, ético y de la coordinación interhospitalaria y general.

Palabras clave: farmacovigilancia; reacciones adversas; farmacoepidemiología.

ABSTRACT

There are several factors in the clinical practice that make it difficult to detect the adverse reactions to drugs. Pharmacovigilance is used to prevent drug risks for human beings and to avoid the economic cost associated to unwanted adverse effects. Such vigilance is kept by the pharmacovigilance systems in the context of daily practice. It is considered necessary in each country since there exist differences among countries (and even among regions in some countries) in terms of adverse

drug reaction manifestations and other problems so related, which may derive from the differences in manufacture, distribution and use (for example, indications, doses and availability). Taking into account the general low incidence of adverse drug reaction reporting from hospitals in general and from ophthalmology specialty in particular, a multicenter cooperation should be kept for notification of adverse reactions caused by the use of drugs to the ophthalmology services. The development of a pharmacovigilance program in a hospital demands the compliance with basic requirements in the technical, ethical and general and interhospital coordination areas.

Key words: pharmacovigilance; adverse reactions; pharmacoepidemiology.

INTRODUCCIÓN

La farmacoepidemiología es una rama de la salud pública, y se define como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos o perjudiciales) y los usos de los medicamentos en las poblaciones. Es decir, la utilización de los medicamentos una vez que se inicia su comercialización. Su principal objetivo es alcanzar un uso racional de los medicamentos que se comercializan.¹ Los estudios de poscomercialización permiten conocer la eficacia de un fármaco durante su empleo prolongado, las reacciones adversas menos frecuentes o que aparecen con el uso de tratamiento durante períodos largos. Ofrecen información sobre datos comparativos a largo plazo, las causas por las que algunos pacientes no responden al tratamiento, la sobredosificación, la mala utilización y el abuso de fármacos.²

El proceso de medicación de un paciente comienza con la identificación de su problema de salud, continúa con la prescripción del médico, su dispensación farmacéutica y finaliza con la aplicación del medicamento por la vía para la cual fue concebido.³ La seguridad de un medicamento es un parámetro relacionado con la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos y la gravedad de estos. Es fundamental su conocimiento para evaluar la ecuación entre la eficacia (grado en el que resulta beneficioso su uso en el contexto experimental del ensayo clínico) y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribir un determinado principio activo.

Es inevitable que la información sobre un fármaco, reunida durante la fase de precomercialización, resulte incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas. Por un lado, las pruebas en animales son insuficientes para predecir la seguridad en seres humanos y, por otro, en los ensayos clínicos los pacientes se seleccionan rigurosamente y se limitan en número. Además, las condiciones de uso difieren de las de la práctica médica habitual y la duración de los ensayos es limitada. Como consecuencia la información es, a menudo, incompleta o no se dispone de ella en lo referente a las reacciones adversas infrecuentes, la toxicidad crónica, el uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas) o respecto a las interacciones farmacológicas.⁴

En la práctica clínica existen varios factores que dificultan la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos. Por ejemplo, pueden ocurrir de manera muy inusual a pesar de que el fármaco se utilice con frecuencia, por lo que la relación entre ambos puede pasar inadvertida, afectar a cualquier órgano o sistema,

por lo que la aparición de otros signos y síntomas pueden ser considerados manifestaciones de la enfermedad que se está tratando, o síntomas de un nuevo padecimiento.⁵

Llama la atención que en los servicios de Oftalmología, a pesar de contar con personal entrenado para el reporte de reacciones adversas, no se realizan con frecuencia y se limitan a los monitoreos intensivos que se hacen a los productos de reciente incorporación en el mercado.

LA FARMACOVIGILANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La farmacovigilancia es el conjunto de procedimientos con los cuales se sistematiza la detección, el registro, la notificación y la información de reacciones adversas, ocasionadas por los medicamentos, los productos biológicos y las medicinas tradicionales, después de su aprobación y registro, con el fin de determinar la posible causalidad, la frecuencia de aparición y la gravedad, y establecer las medidas preventivas para un uso más racional de los medicamentos y la optimización de la relación beneficio-riesgo.⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por su parte, la define como: la disciplina que trata de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre reacciones adversas a los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir daños en los pacientes. Abarca así la vigilancia de la seguridad de medicamentos y biológicos, de la Medicina natural y tradicional, vacunas, sangre y hemoderivados, medios de contraste, sustancias radioactivas y dispositivos médicos.⁷

Para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia existen diversos métodos, los cuales, de acuerdo con los procedimientos empleados para la obtención de la información, se pueden dividir en farmacovigilancia pasiva y activa. La pasiva es la que se realiza cuando el notificador obtiene la información de manera espontánea o directa. Para su estudio emplea diferentes métodos tales como la notificaciones espontáneas por profesionales que se basa en la identificación y detección de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza y el sistema de notificaciones espontáneas por el paciente/consumidor. Este permite a la población la notificación, de manera directa y espontánea, de los efectos adversos que sufren durante el tratamiento o consumo de determinado medicamento. Por su parte, la farmacovigilancia activa es cuando el notificador realiza una acción que estará encaminada a obtener la información. Para esto utiliza los métodos de la investigación basada en sistemas de farmacovigilancia intensiva (también se puede encontrar en la literatura como farmacovigilancia "activa") que consisten en determinar el número de reacciones adversas a determinado medicamento mediante un proceso organizado previamente con este fin, fundamentado en la recolección de datos de manera sistemática y detallada de todos los efectos adversos provocados por el medicamento en cuestión, en grupos bien definidos de la población. Para su análisis se divide en: a) sistemas centrados en el medicamento: se realiza a aquellos medicamentos con menos de cinco años de introducción en el mercado, o aquellos que por una razón determina motiva su vigilancia. Cada territorio tiene su propio listado de fármacos sujetos a este tipo de vigilancia y b) sistemas centrados en el paciente: monitorización intensiva de pacientes hospitalizados que incluye a los pacientes que son ingresados en el medio hospitalario independientemente del motivo y se centra en la medicación utilizada durante este periodo, aunque se deben tener en cuenta los fármacos consumidos previamente; los ensayo clínico que al realizarse

bajo completo control de las variables confusoras permiten demostrar de manera estadística la relación de causalidad entre un fármaco y el efecto, mediante la comparación de poblaciones que solo se diferencian en la exposición o no al medicamento en cuestión.

De manera activa también se busca información mediante estudios epidemiológicos (se encuentra como estudios de farmacovigilancia poscomercialización) que tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento. Pueden ser de cohorte, de casos-control y de serie de casos. La monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción es otro método empleado. Consiste en identificar a los primeros 5 000-10 000 pacientes tratados con un nuevo medicamento, o con uno ya comercializado que tenga algún problema conocido, y obtener información sobre su desarrollo clínico.

Otras formas de búsqueda activa de reacciones adversas son la fusión de registros (también se puede encontrar como base de datos multipropósitos) donde todos los informes sobre acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población, junto con los tratamientos recibidos, se recogen en una gran base de datos, la cual podrá emplearse en distintas investigaciones. Las estadísticas vitales permiten encontrar o sugerir la posible relación entre cambios en los patrones de comportamiento habitual de una enfermedad y el consumo de medicamentos. Por último, los metaanálisis. Este método es cada vez más utilizado ya que permite combinar los resultados de múltiples estudios (de cohorte, de casos y controles, ensayos clínicos) los cuales por sí solos no permiten llegar a conclusiones válidas.

Se considera necesaria la farmacovigilancia en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aún entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos y otros problemas relacionados con estos, lo que puede ser por diferencias en la producción, la distribución y el uso, por ejemplo, indicaciones, dosis o disponibilidad. La genética, la dieta, las tradiciones de la población, la calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos de fabricación local, el uso de medicamentos no-ortodoxos, como plantas medicinales que pueden presentar problemas toxicológicos, cuando se usan bien solos o en combinación con otros medicamentos justifican también la actividad de farmacovigilancia.⁸

Los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y estimular la toma de decisiones reguladoras en el ámbito nacional. La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. Cuando no existe la información de una región, se tarda más tiempo en detectar un problema por parte de las autoridades reguladoras de medicamentos, de los farmacéuticos, de los pacientes y de las compañías farmacéuticas.⁹

LA FARMACOVIGILANCIA EN CUBA

En Cuba, con la Ley de la Salud Pública, sección octava, artículo 104 y su decreto 139 Reglamento de la Ley de la Salud Pública (febrero de 1988) se regulan los procedimientos para contribuir a que se comercialicen medicamentos seguros, eficaces y de calidad. Esto presupone una autorización sanitaria y un registro previo a la comercialización. Esta intervención pública prosigue una vez que el medicamento es puesto a disposición de los profesionales de la salud y los pacientes. El Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica fue creado por resolución ministerial de Salud Pública, el 21 de septiembre de 1976. Está ubicado en la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica. Al surgir la red de farmacoepidemiología se impulsa esta actividad

que, de hecho, da un salto en cantidad de notificaciones recibidas, como resultado del trabajo desarrollado y de la acción desplegada por los farmacoepidemiólogos de la red.¹⁰ Es en este contexto que se decide a mediados de 1999 crear la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFv), en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF), por la resolución ministerial No. 26, de julio de ese año; para dar cumplimiento a los objetivos que se trazan en el perfeccionamiento del sistema cubano de farmacovigilancia. En estos momentos esas funciones se desarrollan en el departamento de farmacoepidemiología de la dirección de medicamentos del MINSAP.

La referida unidad funciona como el órgano técnico científico, que desarrolla la política de farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública e integra en un sistema único las actividades de los centros provinciales y de otros programas concertados de farmacovigilancia. Las funciones más relevantes consisten en la coordinación de la actividad de los centros provinciales de farmacovigilancia, unificar criterios sobre el método de trabajo y prestar el debido soporte en lo que respecta a la codificación, el tratamiento, la emisión y la evaluación de información acerca de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). También definir, diseñar y desarrollar los sistemas de tratamiento de la información, administrar la base de datos nacional, así como depurar y validar la información contenida en esta. Además, recibe, valora, procesa y emite información referente a sospechas de RAM o cualquier otro problema relacionado con la eficacia del medicamento durante su aplicación clínica, y colabora con los centros de otros países y organismos internacionales en la generación de señales de alarma sobre productos de comercialización internacional.¹¹

La UCNFv presta apoyo científico técnico a todas las dependencias del MINSAP y organismos del Estado que así lo requieran, realiza y coordina estudios sobre la seguridad de los medicamentos, elabora informes para la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y las autoridades sanitarias, e intercambia información con organismos internacionales en materia de farmacovigilancia, representando a Cuba ante ellos. También forma parte de las actividades de esta unidad, la formación del personal en materia de farmacovigilancia en colaboración con universidades, facultades de ciencias médicas y otras entidades; el suministro de información a los laboratorios productores de los medicamentos objeto de sospechas y efectúa perfiles de seguridad de los medicamentos que están en el mercado. Se recibe, por el sistema de notificación espontánea, un promedio anual de 8 000 reportes de sospechas de RAM, cuya fuente principal de información son los reportes espontáneos provenientes de médicos y de otros profesionales de la salud (farmacéuticos y enfermeros).

El sistema cubano de farmacovigilancia está integrado por unidades provinciales. En el país se ha implementado un programa para todos los profesionales y técnicos de la salud, con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados con los medicamentos comercializados. Se brinda información detallada sobre el trabajo de farmacovigilancia, así como actualización de lo que se presenta en el mundo en materia de seguridad de medicamentos y productos sanitarios. Sin embargo, aún no existe un sistema para que la población notifique de forma directa la sospecha de RAM, por lo que siempre habrá un subregistro para los casos en los cuales los pacientes no acuden a consulta por una RAM, o la informan al médico y estos no la notifican al centro de farmacovigilancia.¹²

Con sus más de 50 años de historia, la farmacovigilancia sigue siendo una disciplina científica y clínica muy dinámica, resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal medicamentoso que no deja de crecer en variedad y potencia, porque todo fármaco encierra un inevitable y a veces impredecible potencial dañino. Por eso es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos), se notifique y analice el episodio y se

comuníque de forma adecuada su importancia a un público que sepa cómo interpretar la información.

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perjudiciales. Es posible minimizar estos si se vela por su uso racional seguro, eficaz y de calidad, así como procurar que a la hora de tomar decisiones terapéuticas se tengan en cuenta las expectativas y preocupaciones del paciente. Cumplir esos objetivos equivale a servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general; lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos; proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos; mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y el gran público y formar a los profesionales de la salud para que entiendan la eficacia y los riesgos de los medicamentos que prescriben. Tal es el importante cometido de la farmacovigilancia.

Los sistemas de información de los centros sanitarios son una potente herramienta, ya que contienen información sanitaria que permite evaluar, entre otras cosas, la calidad asistencial. Los avances tecnológicos de los nuevos sistemas de información y la integración de estos entre los distintos niveles asistenciales puede hacer factible implantar programas de farmacovigilancia capaces de explotar y utilizar los propios recursos del sistema.¹³ La farmacovigilancia hospitalaria es el conjunto de procedimientos integrados en las funciones propias del hospital, destinados a la detección, registro, notificación y evaluación de las reacciones adversas que se presentan en los pacientes asistidos en el hospital, con el objetivo último de su prevención y tener un mejor cuidado del paciente.

Esta definición pretende incorporar al concepto general de farmacovigilancia dos ideas fundamentales: la de integración en las actividades propias del hospital y la delimitación de la población estudiada, que se circunscribe a los pacientes asistidos en un hospital, entendiendo como tales a los pacientes ingresados, como los que son atendidos en régimen ambulatorio. El fin de establecer un Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria, es el de procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos y, por lo tanto, sus objetivos fundamentales son:¹⁴

- Lograr la detección lo más oportuna posible de las RAMs y prioritariamente de aquellas que revistan mayor gravedad. En este sentido, es necesario prestar especial atención a los medicamentos recientemente introducidos en la terapéutica, para ampliar la información disponible sobre su relación eficacia/seguridad.
- Describir las nuevas RAMs que pueden detectarse y evaluar su gravedad y significancia clínica.
- Confirmar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento.
- Establecer la incidencia de las RAMs, es decir, la frecuencia real con que se producen, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.
- Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de RAMs, tales como, edad y sexo del paciente, polifarmacia, así como determinadas enfermedades. Actualmente existe un interés creciente hacia el estudio de los factores genéticos, que pueden influir en la aparición de las reacciones adversas.
- Impulsar la formación e información en materia de RAMs, dirigidas a los profesionales sanitarios, en general. En determinados aspectos, estas actividades han

de extenderse también a los pacientes, puesto que su colaboración es útil en la detección de las reacciones adversas, porque el incumplimiento de las pautas terapéuticas prescritas, incluyendo en este aspecto la automedicación, puede influir en la aparición de reacciones adversas.

- Adoptar medidas encaminadas al tratamiento farmacológico eficaz y a la posible prevención de las RAMs, que es el objetivo al que van encaminados todos los anteriores.

Los estudios de farmacovigilancia hospitalaria ofrecen ventajas tales como obtener una información completa, con menor probabilidad de errores y omisiones, sobre los medicamentos administrados al paciente. Se puede hacer un seguimiento casi continuo, por ejemplo, con visitas diarias a los pacientes ingresados, con el fin de anotar todos los acontecimientos clínicos que ocurren. Se ha demostrado que la monitorización de RAM disminuye su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria. Como resultado, mejora el cuidado individual del paciente. Además, mediante la detección y notificación de RAM, raras e inusuales, se aumenta el conocimiento de cada medicamento y se mejora, por tanto, la decisión en futuros pacientes. Asimismo, los programas de farmacovigilancia a nivel hospitalario apoyan el uso racional de los medicamentos (URM), que es una de las estrategias prioritarias de la OMS.

Teniendo en cuenta la baja incidencia general de reporte de reacciones adversas de procedente de los hospitales en general, y de Oftalmología en particular, debe mantenerse una colaboración multicéntrica para la notificación de las reacciones adversas producidas por fármacos en los Servicios de Oftalmología. El desarrollo de un Programa de Farmacovigilancia en un hospital exige cumplir con requisitos básicos en el plano técnico, ético y de la coordinación interhospitalaria y general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agemed. La farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Real Decreto 1344/2007 [citado 15 de Septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007
2. Blanes Jiménez A, García López JA. Estudios de utilización de medicamentos en España. Evaluación de la literatura (1995-1997). Farm Hosp. 1997;21(3):151-6.
3. García Milián AJ. Consumo de medicamentos y su medición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.
4. Kennedy DL, Goldman SA, Lillie RB. Spontaneous Reporting in the United States. In: *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley and Sons; 2005.
5. Rego J, Leyva C, Pérez M. Pesquisaje activo de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en el Hospital "Dr. Salvador Allende". Rev Cubana Farmacol. 2007 [citado 3 de octubre de 2016];41(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152007000300007&lng=en&nrm=iso
6. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013.

7. Debesa García F, Jiménez López G. La farmacovigilancia en el Sistema Nacional de salud de Cuba. En: *Modelo cubano de la red nacional de farmacoepidemiología*. La Habana: Editorial Academia; 2008.
8. Hannaford PC, Bond CM, Sinclair HK. Supporting the safe use of over-the counter medicines in the UK: a pilot pharmacovigilance study of OTC ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2000; 9: 73.
9. García Milián AJ, Ruiz Salvador AK, Alonso Carbonell L. Seguridad del consumo de fitofármacos. Experiencia en farmacovigilancia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013.
10. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. 2006 [citado 3 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.cdf.sld.cu/fv/normas_procedimientos2006.pdf
11. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Ávila J. La estrategia de farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la unidad coordinadora de farmacovigilancia. *Bol Fárm*. 2001 [citado 3 de octubre de 2016]; 4(2): Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/042001/c25.htm>
12. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. 2007 [citado 3 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/fv/NormasyProcedimientos2006.htm>
13. Laredo L, Martín MC. Programa de farmacovigilancia hospitalaria por CMBD. *Boletín de Información sobre Farmacovigilancia de Madrid*. 2010 [citado 3 de octubre de 2016]; 17(3). Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Vol17n3sep2010.pdf>
14. Gómez-Oliván LM, Téllez AM, López M. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Rev Mex Cienc Farmac*. 2005 [citado 3 de octubre de 2016]; 36(2): 41-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57936206.pdf>

Recibido: 22 de febrero de 2016.

Aprobado: 30 de junio de 2016.

Ana Julia García Milián. Escuela Nacional de Salud Pública. Correo electrónico: purmed@infomed.sld.cu