

Reacciones adversas a medicamentos

1. Generalidades

1.1 Descripción del evento

Es conocido que los medicamentos, además de producir beneficio en la condición tratada pueden provocar la aparición de reacciones adversas. Aunque algunas de ellas pueden detectarse en los ensayos clínicos previos a su comercialización, estos son insuficientes para la detección de reacciones adversas a medicamentos (RAM) pues los estudios realizados hasta antes de que ellos aparezcan en el mercado se hacen con pocas personas y en cortos periodos de tiempo. Por lo anterior, algunos efectos poco frecuentes o que aparecen a largo plazo sólo pueden observarse en evaluaciones posteriores a la comercialización.

Además, la mayoría de los estudios se realizan en ciertas poblaciones y se desconoce cómo se comportan los medicamentos en poblaciones mestizas e indígenas como la nuestra, tanto desde el punto de vista de efectividad como de frecuencia, tipo y gravedad de reacciones adversas.

Desde la salud pública se abordan varios aspectos relacionados con los medicamentos, así: la vigilancia y control sanitarios, referida a la calidad de la producción, distribución, oferta y venta de estos; es decir que el producto, en este caso el medicamento, que llega al consumidor sea de buena calidad. En un ámbito distinto pero dentro de la misma vigilancia de la salud pública está la farmacovigilancia, centrada en las reacciones adversas a los medicamentos, como lo define la Organización Panamericana de la Salud. Cabe señalar que el uso indebido de psicoactivos así como el uso con fines no médicos de fármacos o sustancias diversas (intoxicaciones deliberadas o accidentales) tienen su propia especificidad y no se contemplan dentro de la farmacovigilancia, pero sí incluyen la vigilancia de las RAM debidas al uso médico de los sicotrópicos. Lo anterior permite distinguir la farmacovigilancia del sistema de vigilancia epidemiológica del uso indebido de psicoactivos –Vespa– y de la toxicología.

De acuerdo con el enfoque de riesgo, el subsistema contempla tres componentes:

- ◆ Vigilancia de RAM graves cuyo principal esfuerzo es una estrategia de vigilancia centinela en centros de atención de tercer nivel.
- ◆ Vigilancia de factores de riesgo, que se desarrolla por medio encuestas periódicas.
- ◆ Intervención, centrada en la promoción del uso racional de medicamentos y en la respuesta a las señales generadas por los otros dos componentes.

El presente protocolo se refiere a la vigilancia de las RAM graves.

- Farmacovigilancia: según el Informe 425 de la Organización Mundial de la Salud, «Es la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones

adversas a los medicamentos que se despachan con o sin receta. La información puede obtenerse por notificación voluntaria de los médicos en ejercicio privado u hospitalario en centros previamente designados (vigilancia espontánea), o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener sistemáticamente datos de diversas fuentes: hospitales, muestras representativas de la clase médica, etcétera (vigilancia intensiva)”.

- Reacción adversa a medicamento: es cualquier «lesión o reacción no buscada que ocurre a dosis usadas de un medicamento en los humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o modificación de funciones fisiológicas» (publicaciones OMS, 1984).

1.2 Caracterización epidemiológica

El desastre de la thalidomida a comienzos de la década de los sesenta, cambió de forma fundamental el desarrollo de la investigación farmacológica. Se introdujeron nuevas y más exhaustivas pruebas de toxicidad en animales, comenzaron a exigirse ensayos clínicos controlados como pruebas de eficacia y seguridad de los medicamentos para la autorización de su comercialización y el desarrollo de los actuales sistemas de farmacovigilancia.

En diferentes estudios, la incidencia de reacciones adversas varía entre 1% y 30%, siendo en pacientes hospitalizados entre 10 y 20%. Entre 3% y 7% de las admisiones en hospitales se deben a reacciones adversas a medicamentos. Entre los hospitalizados, de 10% a 20% de RAM son graves, de las cuales de 0,5% a 0,9% causan la muerte. En estos pacientes, los medicamentos que más comúnmente causan reacciones adversas son los digitálicos, diuréticos, antibióticos, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos (Laporte, Tognoni, 1993; Bates et al., 1995).

En el hospital San Ignacio de Bogotá, durante mayo y agosto de 1997 se realizó un proyecto piloto de farmacovigilancia, en el cual se encontró una incidencia de RAM de 1,2% (18 en 1.501); los eventos más frecuentemente encontrados fueron exantema (5/18), elevación de las enzimas hepáticas (3/18), hemorragias (3/18) y nefrotoxicidad (2/18) (Dennis, Gutiérrez et al, 1998).

Las RAM se clasifican con base en criterios tales como mecanismo de producción, gravedad, relación de causalidad.

Con base en el mecanismo por el cual se produce la reacción adversa se clasifican en los siguientes tipos (Naranjo, 1992).

- ◆ *Reacciones tipo A.* Son los efectos colaterales relacionados con la dosis administrada. Tienen la característica de ser predecibles y prevenibles, además de ser los más frecuentes. Incluyen también dependencia, interacciones y sobredosis.
- ◆ *Reacciones tipo B.* Son efectos colaterales no relacionados con la dosis. Están representados por aquellas reacciones alérgicas o las idiosincráticas, que son difíciles de prevenir y predecir, son en general más graves y menos frecuentes.
- ◆ *Reacciones tipo C.* Producidas por el uso frecuente de los medicamentos.
- ◆ *Reacciones tipo D.* Las que aparecen tardíamente luego del uso del medicamento y relacionadas con dismorfogénesis, por ejemplo, cáncer o malformaciones congénitas.

- ◆ *Reacciones tipo E.* Las que aparecen al suspender un fármaco, especialmente si se hace de manera abrupta.
- ◆ *Según la relación de causalidad.* Se clasifican como definida (probada), probable, posible o dudosa, lo cual se determina en los casos individuales con base en el puntaje alcanzado aplicando alguna de las escalas diseñadas para ello, de las que existen cerca de treinta versiones con diferentes grados de complejidad. El sistema utilizará la propuesta por Naranjo (véase el anexo 1) (Hughes, 1995: 179-182; Kramer et al., 1979: 623-638; Leape, 1995). Para definir la relación causal a nivel general se utilizan estudios epidemiológicos para establecer la fuerza de la asociación.
- ◆ *Según la gravedad.* Las reacciones adversas se clasifican en leves, moderadas y severas o graves; el sistema busca identificar las graves, es decir, las mortales, o que ponen en peligro de muerte o requieren hospitalización o prolongación de la misma, producen lesión o incapacidad permanente, aborto, malformación congénita o cáncer.

2. Definiciones de caso

Como se mencionó en apartado anterior, el esfuerzo inicial se centrará en la vigilancia centinela; sin embargo, también se promocionará el reporte voluntario, que es la estrategia a desarrollar a largo plazo, pues es la que permitirá lograr una amplia participación de la comunidad y del personal de salud, y vigilar una mayor variedad de eventos y de medicamentos; finalmente, es la más económica. El reporte voluntario se promocionará como parte de las acciones en el uso racional de medicamentos, especialmente en primer nivel de atención; es útil para generar alertas sobre eventos que requieran utilización de métodos activos para ser controlados.

2.1 Definición de caso para vigilancia centinela

2.1.1 Caso sospechoso

Cualquiera de los eventos enumerados adelante, que el personal de salud considere que pueden deberse a una RAM.

2.1.2 Caso confirmado

Todo caso sospechoso que se analizará aplicando escala de Naranjo, para establecer relación causal.

Los eventos que se vigilarán inicialmente por vigilancia centinela se investigarán para evaluar su asociación con el uso de algún medicamento; estos son los siguientes:

1. Ingreso hospitalario por RAM.
2. RAM que implique la prolongación de la hospitalización.
3. Muerte relacionada con RAM.
4. RAM que genere incapacidad temporal o permanente con o sin hospitalización.

5. Hemorragia digestiva alta (hematemesis, sangrado evidenciado por sonda nasogástrica o endoscopia).
6. Granulocitopenia (recuento de leucocitos por debajo de 4.000/mm³).
7. Trombocitopenia (recuento de plaquetas por debajo de 150.000/mm³ con o sin sangrado).
8. Aplasia medular (diagnóstico por biopsia).
9. Falla hepática aguda (alteración de pruebas funcionales hepáticas, bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, según técnica y valores de referencia para cada laboratorio).
10. Falla renal aguda (alteración de pruebas funcionales renales creatinina, nitrógeno ureico (BUN), según técnica y valores de referencia para cada laboratorio).
11. Síndrome de Steven Jhonson (eritema multiforme con compromiso de mucosas).
12. Alteraciones del comportamiento y del estado de conciencia.
13. Fractura de cadera en ancianos.
14. Hemorragia por exceso de anticoagulación.

2.2 Definición de caso para reporte voluntario

2.2.1 Caso sospechoso

Cualquiera de los eventos enumerados a continuación que el personal de salud considere que puede deberse a una RAM.

2.2.2 Caso confirmado

Todo caso probable que se analizará aplicando escala para establecer nivel de asociación.

Los eventos que se vigilarán inicialmente por reporte voluntario son lo siguientes:

- ◆ Muerte por RAM.
- ◆ Hospitalización por RAM.
- ◆ Prolongación de hospitalización por RAM.
- ◆ RAM que genere incapacidad temporal o permanente con o sin hospitalización.

3. Fuentes de información

- ◆ Reportes voluntarios generados por personal de salud o la comunidad.
- ◆ Registros hospitalarios de las IPS seleccionadas como centros centinela.
- ◆ Aplicación para el reporte de RAM desarrollada por el grupo que coordina la farmacovigilancia desde el nivel central de la Secretaría de Salud.
- ◆ Historias clínicas.
- ◆ Diario de egresos hospitalarios.
- ◆ Diario de consulta médica.
- ◆ Reporte del comité de farmacia y terapéutica (CFT).

Mensualmente, los referentes del subsistema de farmacovigilancia de los centro centinela, diligenciarán la aplicación diseñada al efecto (FARVI) para reportar los casos de RAM que hayan tenido ocurrencia en el período respectivo, para hacerlos llegar al área de vigilancia en salud pública.

4. Intervenciones

4.1 Acciones de contingencia

Se ejecutarán actividades que en cada nivel tendrán el alcance correspondiente, las cuales se mencionan a continuación:

- ◆ Individuales: detección precoz y manejo pertinente de la RAM.
- ◆ Tendientes a garantizar el flujo de la información.
- ◆ Generación de alerta sobre un evento y medicamento particular según nivel, buscando llamar la atención del personal directamente relacionado con los mismos hasta obtener información suficiente para la toma de otras decisiones.
- ◆ Institucional, realizada por CFT con repercusión en la IPS de origen.
- ◆ Distrital, realizada por vigilancia en salud pública en el Distrito.
- ◆ Nacional, realizada por el Invima en todo el país.
- ◆ Medidas sanitarias de seguridad según evaluación del evento.
- ◆ Suspensión temporal de la venta de un medicamento o de un lote del mismo mientras se realiza la investigación pertinente como fundamento para una medida definitiva.
- ◆ Retiro de la disponibilidad de un medicamento hasta que se cumplan las recomendaciones dadas por la autoridad sanitaria luego de la investigación.
- ◆ Congelación de las existencias de un medicamento.

4.2 Acciones de promoción y prevención relacionadas con uso racional de medicamentos

4.2.1 Actividades de promoción

- ◆ Actividades de educación en manejo no farmacológico de síntomas inespecíficos y patologías benignas dirigidas a la comunidad en general y al personal de salud.
- ◆ Educación a la comunidad sobre uso racional de servicios asistenciales.
- ◆ Capacitación a dispensadores de medicamentos.
- ◆ Capacitación a estudiantes del área de la salud.
 - Interacción, coordinación con instituciones formadoras del talento humano en salud. Desarrollo de cátedra sobre medicamentos esenciales, política de genéricos.
 - Uso racional de medicamentos.
- ◆ Capacitación a profesionales del área de la salud.
 - Desarrollo de programas de farmacoepidemiología en las diferentes instituciones, con énfasis en uso racional de medicamentos y farmacovigilancia.

4.2.2 Actividades de prevención

- ◆ Programas para el manejo de estados fisiológicos y patologías más comunes y que demandan mayor uso del servicio asistencial y de fármacos. Con énfasis en manejo no farmacológico.
- ◆ Información y educación a la comunidad sobre automedicación, peligros, utilidad y limitaciones, cuándo acudir a los servicios de salud.
- ◆ Capacitación a dispensadores de medicamentos.
- ◆ Capacitación a estudiantes del área de la salud.
 - RAM y farmacovigilancia.
- ◆ Capacitación a profesionales del área de la salud.
 - Programas sistemáticos y permanentes de educación continuada, entrega y difusión de información independiente relacionada con el uso de los medicamentos a los trabajadores de la salud con énfasis en los prescriptores (médicos y odontólogos).
 - Adaptación, construcción, difusión e implementación de protocolos de manejo de las principales causas de morbilidad en cada institución con base en protocolos generales (Ministerio de Salud, secretarías seccionales de salud, Seguro Social, organizaciones médicas reconocidas nacional o internacionalmente).
 - Garantía de la calidad de los medicamentos
 - Control a promoción y propaganda de los medicamentos tanto en los profesionales de la salud como del público en general.

5. Subsistema de análisis

En nuestro caso, el análisis de la información generada por el subsistema de farmacovigilancia se realizará especialmente una vez se produzcan los reportes mensuales que debe hacer cada centro centinela. No obstante, cada centro deberá analizar en forma concomitante con la ocurrencia de cada RAM, todos los datos que se tengan al alcance para intervenir de manera óptima y en forma inmediata.

Se utilizarán los siguientes indicadores para realizar la evaluación y seguimiento:

- ◆ Número de reacciones adversas detectadas por vigilancia centinela.
- ◆ Número de estudios de utilización de medicamentos en los que participa el sistema.
- ◆ Proporción de reacciones adversas investigadas.
- ◆ Proporción de reacciones según mecanismo de producción.

6. Subsistema de evaluación

Para evaluar el subsistema de farmacovigilancia definiremos algunos factores básicos, utilizando los siguientes indicadores:

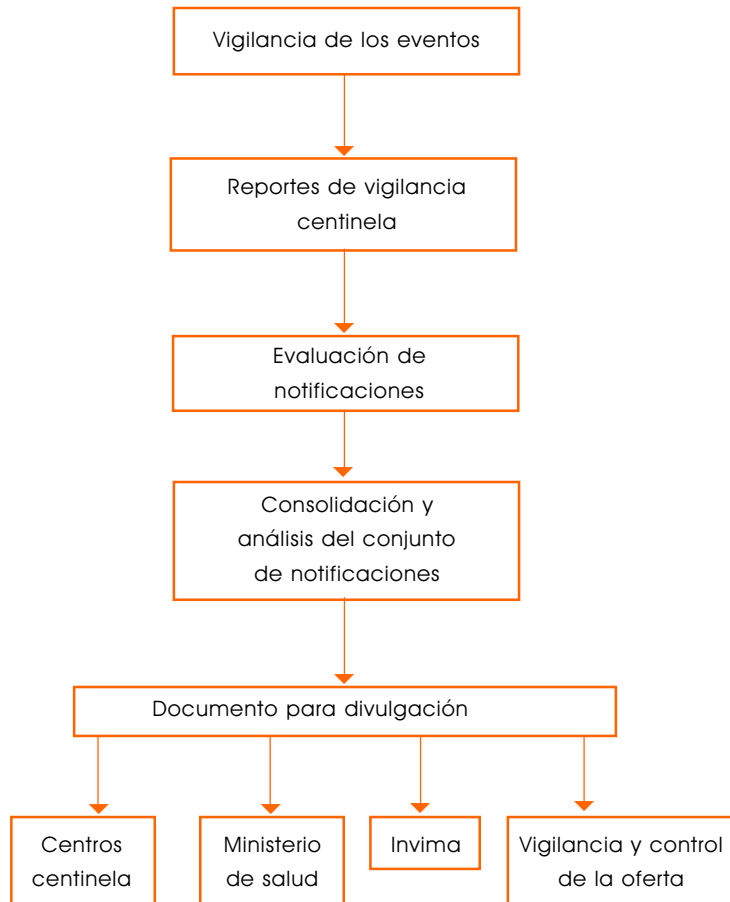
- ◆ Número de casos detectados y probados versus número de casos detectados por el sistema.
- ◆ Número de entidades notificadores versus entidades que tienen información sobre el evento.
- ◆ Casos reportados y atendidos oportunamente versus casos reportados.

Apoyados en la evaluación de los factores propuestos. Se asegurará el correcto funcionamiento del subsistema de farmacovigilancia y podrá desarrollarse una política de mejoramiento y aumento de la cobertura en el Distrito Capital.

Bibliografía

1. Laporte, J.R.; Tognoni, G. Principios de epidemiología del medicamento. Ediciones científicas y técnicas Masson-Salvat. Segunda edición. Barcelona. 1993.
2. Bates, David, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Reaction. JAMA. Julio 1995. Vol. 274. No 1.
3. Dennis, R.; Gutiérrez, J. M. y otros Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el hospital universitario de San Ignacio. Acta Médica Colombiana. Volumen 23. No 1. Enero-febrero 1998.
4. Naranjo. Métodos en farmacología clínica OPS/OMS. Métodos en farmacología clínica. Programa regional de medicamentos esenciales, enero 1992.
5. Hughes, Walter T. Postulates for the Evaluation of Adverse Reactions to Drugs. Clinical Infectious Diseases. 1995; 20: 179-182.
6. Kramer, M. S.; Leventhal, J. M.; Hutchinson, T.A. y Feinstein, A. R. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. JAMA. Aug 17, 1979. Volumen 242. No 7: 623-638
7. Leape, Lucian L. Systems Analysis of Adverse Drug Events. JAMA. Julio 1995. Volumen 274. No. 1.

FLUJOGRAMA PARA DEFINICIÓN DE CASO E INTERVENCIÓN EN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)



ANEXO 1

ESCALA DE CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

CRITERIOS	SÍ	No	No SABE/ No DISPONIBLE	PUNTAJE
1. ¿EXISTE EVIDENCIA PREVIA CONCLUYENTE SOBRE ESTA REACCIÓN?	+ 1	0	0	
2. ¿APARECIÓ LA REACCIÓN ADVERSA DESPUÉS DE QUE SE ADMINISTRÓ EL MEDICAMENTO IMPLICADO?	+ 2	- 1	0	
3. ¿OCURRIÓ MEJORÍA DE LA REACCIÓN ADVERSA CUANDO SE SUSPENDIÓ EL MEDICAMENTO O CUANDO SE ADMINISTRÓ UN ANTAGONISTA ESPECÍFICO?	+ 1	0	0	
4. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN ADVERSA CUANDO SE READMINISTRÓ EL MEDICAMENTO?	+ 2	- 1	0	
5. ¿EXISTEN CAUSAS ALTERNATIVAS QUE PUDIERAN CAUSAR ESTA REACCIÓN?	- 1	+ 2	0	
6. ¿OCURRIÓ LA REACCIÓN DESPUÉS DE ADMINISTRAR PLACEBO?	- 1	+ 1	0	
7. ¿SE DEMOSTRÓ LA PRESENCIA DEL MEDICAMENTO EN LOS FLUIDOS CORPORALES EN CONCENTRACIONES CONOCIDAS COMO TÓXICAS?	+ 1	0	0	
8. ¿OCURRIÓ VARIACIÓN EN LA GRAVEDAD DE LA REACCIÓN CUANDO SE VARIÓ LA DOSIS DEL MEDICAMENTO?	+ 1	0	0	
9. ¿HA EXPERIMENTADO EL PACIENTE UNA REACCIÓN SIMILAR EN EXPOSICIONES PREVIAS AL MEDICAMENTO O MEDICAMENTOS SIMILARES?	+ 1	0	0	
10. ¿SE HA CONFIRMADO LA REACCIÓN ADVERSA MEDIANTE ALGUNA EVIDENCIA OBJETIVA?	+ 1	0	0	
PUNTAJE TOTAL				

Algoritmo modificado por Naranjo y colaboradores, 1981. La relación de causalidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -4 y +13. Considerándose probada o definida puntaje mayor de 9, probable 5-8, posible 1-4 puntos, dudosa 0 o menos. Tomado de Métodos en farmacología clínica, Naranjo, 1992.



SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD
 DIRECCIÓN DE SALUD PÚBLICA
 ÁREA DE VIGILANCIA DE LA SALUD PÚBLICA
 REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO

Consecutivo Fecha DÍA

Ips _____ Servicio _____

Edad Días Mes es Años Sexo F HI

Ocupación _____ Raza _____

Descripción de la reacción (fecha de inicio y finalización)

Medicamento (s) sospechoso (s) (nombre genérico y comercial)	Dosificación	Vía de ad

Patología para la cual fueron usados

Otros medicamento (s) consumido(s) (Últimos tres meses)	Dosificación	Vía de ad

