

**Corresponde destacar que esta nota fue realizada en 1998**

## **FARMACOVIGILANCIA: LA IMPORTANCIA DE LA FASE IV**

por Marcelo Speranza

El de Vigilancia Farmacológica es un concepto nuevo, poco conocido para el gran público. Surgió -hechos lamentables y trágicos mediante- aceptando el desafío planteado por el cúmulo de efectos no deseados de los medicamentos, es decir, aquellos sucesos médicos adversos no detectados en los ensayos clínicos (fases II y III) y que sólo en los EE. UU. originaron 100.000 muertes por año, según los datos que surgen de una investigación que duró seis lustros y que fue publicada el 16 de abril de 1998 por el New York Times.

Este cronista ha rastreado desde los orígenes hasta el desenvolvimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en la Argentina y consultado a dos de los máximos especialistas en la problemática: la Dra. Mabel Foppiano, jefa del Departamento de Farmacovigilancia del organismo estatal de contralor (ANMAT) y el Dr. Roberto Zenón Lugones, miembro de la Comisión de Medicamentos de la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) desde 1978.

### **UNA INDELEGABLE FUNCIÓN DEL ESTADO**

Los orígenes de la vigilancia farmacológica hay que ubicarlos en los años '30 en los EE. UU. con motivo de la utilización de un solvente de un antibiótico en jarabe, el dietilenglicol. A partir de ese suceso, se pusieron en marcha mecanismos de control del estado para la aprobación de nuevos medicamentos.

En los '60, en Alemania, un número importante de infantes presentan casos de malformación en los miembros. Después de una investigación exhaustiva, se sabe que la causa hay que encontrarla en una droga, la talidomina, consumida por embarazadas en los primeros meses de la gestación como antivomitivo.

Recién entonces, los mecanismos de control se ajustaron no solo para la elaboración, comercialización, prescripción y suministro del medicamento, sino para la evaluación de su uso y de los efectos y eventos adversos por medio de la identificación y cuantificación de sus riesgos.

*El conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento constituye la Farmacovigilancia.*

Cada país tiene su propio sistema de vigilancia farmacológica, es decir el mecanismo oficial de control que recoge, evalúa y organiza la información sobre los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos después de su aprobación por parte de la autoridad sanitaria y durante la etapa de uso extendido de los mismos.

Los EE.UU. lo crearon en 1962, el Reino Unido en 1964 y Suecia en 1965. Ante el cariz del problema, la Organización Mundial de la Salud (OMS) abrió un Centro Internacional de Reporte de Efectos Adversos en 1968.

En Argentina el Sistema Nacional de Vigilancia se pone en marcha el 21 de setiembre de 1993, por una resolución, la n° 707/93 del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. La resolución, en sus considerandos, establece que la Farmacovigilancia:

- es una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos.
- permite la implementación de alertas sanitarios y medidas administrativas de regulación y control.
- contribuye al desarrollo de prescripciones y dispensaciones más racionales a través de recomendaciones de los efectos adversos motivados por principios activos y excipientes.

- resulta de interés sanitario para el país contar con vigilancia aplicada a dispositivos de uso médico y otros sanitarios utilizados en pacientes para preservar o reponer la salud.

Asimismo, la resolución dispone que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) organice una red nacional de farmacovigilancia.

## **EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

Las funciones del Sistema Nacional de Farmacovigilancia consisten en recoger, evaluar y organizar la información sobre los efectos adversos de los medicamentos después de su aprobación, además de:

- Identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los medicamentos en el conjunto de la población.
- Detectar, evaluar y controlar la falta de eficacia resultante de la utilización de los medicamentos durante su comercialización.
- Evaluar permanentemente los medicamentos vendidos con o sin receta médica.
- Determinar el perfil fármaco-epidemiológico de la población.
- Implementar medidas administrativas de regulación y control.

El SNF incorpora también la notificación de eventos adversos con material tecnológico biomédico, terapias alternativas y preparaciones magistrales, además de ofrecer la posibilidad de educación continua a los profesionales de la salud a través del intercambio de información.

Hasta la creación de un sistema de farmacovigilancia en el país, existieron programas específicos de pesquisa espontánea de efectos adversos, experiencias aisladas entre centros de intoxicaciones de hospitales estatales y el organismo que antecedió al Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) -el Instituto de Farmacología y Bromatología- que no lograron vertebrarse en una red a nivel nacional.

El Sistema funciona con un Efecto Central -el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, constituido por dos servicios, Seguridad y Eficacia e Información de Medicamentos- y Efectores Periféricos -estructuras ubicadas en servicios hospitalarios, departamentos de farmacología, centros de toxicología, municipalidades, ministerios- distribuidos en varios puntos del país.

Además cuenta con el valioso aporte de una Comisión Nacional de Farmacovigilancia y de un Comité de Honor, ambos con funciones asesoras, no ejecutivas ni de gestión, conformada por reconocidos profesionales que colaboran ad-honorem, entre otros, el mismo director de ANMAT, Dr. Pablo Bazerque; el decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Dr. Alberto Boveris; el presidente de la Confederación Médica de la Rep. Arg. (COMRA), Dr. Eduardo Galaretto y el Dr. René Favalaro.

En el caso de la Comisión Nacional, participan junto a profesionales de ANMAT y de otras entidades, los representantes de las tres cámaras de la industria farmacéutica (COOPERALA, CAEME Y CILFA).

El Efecto Central recibe las notificaciones provenientes de tres fuentes: la de los Efectores Periféricos, a los que está interconectado por red satelital, la de los notificadores espontáneos (profesionales de la salud que trabajan en hospitales, cátedras, centros privados, farmacias, consultorios odontológicos) y las de usuarios de medicamentos, ya sea en forma particular o a través de asociaciones de consumidores.

El material recopilado es procesado y genera una base de datos, que incluye a todos los fármacos que se comercializan en el mercado nacional.

Con la información suministrada por la base de datos se elaboran informes luego difundidos por el Boletín de ANMAT, correo electrónico o postal y revistas especializadas y se contestan consultas sobre determinadas reacciones adversas medicamentosas enviadas por el efecto periférico.

La información se complementa con una exhaustiva búsqueda bibliográfica.

Dentro del propio organismo, está habilitado un circuito de información entre los distintos departamentos de ANMAT, casi siempre expedientes de consulta sobre efectos adversos.

Las notificaciones recibidas por el Efecto Central son enviadas cuatrimestralmente al Centro Colaborador de Farmacovigilancia de la OMS, con sede en Uppsala (Suecia).

#### **EFFECTORES PERIFERICOS DEL SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA**

**Centro de Intoxicaciones - Hospital "Alejandro Posadas - Pcia. de Buenos Aires**  
**Hospital Italiano - Capital Federal.**  
**Cátedra de Farmacología - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Noreste (UNN).**  
**Hospital de Neuquén.**  
**Dirección de Medicamentos - Ministerio de Salud - Pcia. de Mendoza.**  
**Instituto Asistencial "Lucio Molas" - La Pampa.**  
**Dirección de Bioquímica, Farmacia y Droguería - Ministerio de Salud - Pcia. de Santa Fe.**  
**Dirección de Programación y Fiscalización Sanitaria - Ministerio de Salud - Pcia. de Córdoba.**  
**Instituto de Obra Social Provincial de Entre Ríos (IOSPER).**  
**Unidad de Toxicología - Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" - GCBA**  
**Servicio de Farmacia - Hospital de Niños "Juan P. Garrahan"- GCBA**  
**Servicio de Toxicología - Hospital de Niños "Pedro Elizalde" - GCBA**  
**Hospital "Manuel Belgrano"- Partido de San Martín - Pcia. de Buenos Aires.**  
**Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia - Universidad Nacional de Tucumán.**

#### **EFFECTO ADVERSO NO ES IGUAL A EVENTO ADVERSO**

El Boletín para Profesionales, editado por ANMAT (vol. V - n °5) define al *efecto adverso* como "una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica (OMS)", mientras que en el *evento adverso* asociado a un medicamento no presupone causalidad (relación causa-efecto). Se define al evento adverso "como cualquier suceso médico nocivo y no intencionado que puede presentarse durante el tratamiento con un producto, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento" (dorso del formulario de comunicación de eventos adversos). Los criterios de imputabilidad determinarán, luego de minuciosos estudios, si el evento adverso es un efecto adverso.

#### **LA IMPORTANCIA DE LA NOTIFICACION**

La notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia se realiza mediante un formulario de color amarillo impreso por ANMAT, distribuido a través de los efectores periféricos, que incorpora, además de los eventos adversos, las fallas de calidad.

Son documentos *confidenciales* respecto de la identidad de la persona afectada como del notificador, de carácter *espontáneo y voluntario*. ¿Por qué se tomó como modelo la notificación voluntaria?

Argumenta ANMAT que:

- 1) No interfiere con los hábitos de prescripción
- 2) Comienza desde el momento en que se comercializa el medicamento y tiene carácter permanente
- 3) No es necesario definir previamente la población controlada ni el tipo de efectos adversos a detectar
- 4) Genera señales de alerta que permiten a las autoridades sanitarias adoptar medidas de regulación y control
- 5) Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no han sido observadas en ensayos clínicos
- 6) Es un sistema sencillo y barato
- 7) Esta forma de notificación no invalida que se desarrollen otras formas de farmacovigilancia sino que estimula la necesidad de realizar estudios más profundos.

El único caso de notificación obligatoria que contempla la normativa en vigencia, se aplica a aquellos medicamentos con vigilancia intensiva (fármacos con efectos

indeseables graves), por lo que se establece un especial control médico de los pacientes en tratamiento con esos fármacos.

**LA CREACION DE UN SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA EN UN PAIS BRINDA APORTES CIENTIFICOS PARA LA UTILIZACION RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PERMITE A LAS AUTORIDADES, ENTRE OTRAS COSAS, TOMAR MEDIDAS TALES COMO MODIFICACION DE PROSPECTOS, CAMBIO DE DOSIS, CONDICIONES DE VENTA O RESTRICCIONES DE USO, LLEGANDO HASTA, SI ES NECESARIO, EL RETIRO DEL PRODUCTO DEL MERCADO.**

## **AFIRMACIONES I**

### **DRA. MABEL FOPPIANO (\*)**

“Estamos tratando de concientizar al profesional de que ésta (la vigilancia farmacológica) es un elemento muy útil, no para controlar ni al profesional ni al laboratorio, sino para controlar las drogas que todos sabemos que tienen efectos beneficiosos y de los otros. Nosotros decimos siempre que cuando más se conocen los efectos adversos mejor se usan las drogas”.

“En muchos países las notificaciones no son obligatorias y nosotros creemos que obligar no nos va a aportar mayores notificaciones. Obligar a un profesional que ya tiene resistencias es contraproducente. Es una obligación moral de todos hacer las notificaciones. Por eso tampoco las llamamos denuncias, porque la palabra denuncia pega fuerte, es algo compulsivo y con penalidad. Decimos ‘notificación’, decimos ‘voluntaria’ y decimos, fundamentalmente, ‘confidencial’, es decir que lo que aquí entra, ingresa a una base de datos donde figura exclusivamente el nombre del efector que notifica. El profesional puede hacerlo en forma anónima”

“Lo que en otros países es obligatorio es que la industria informe los efectos adversos. En Argentina, no. Estamos justamente en este momento tratando de incorporar a la industria nacional y extranjera. Pero muchos laboratorios espontáneamente nos han traído sus notificaciones. El mes que viene habrá una jornada-taller para ver cómo incorporarlos, en forma voluntaria y no compulsiva. Creo que ellos están en el mismo terreno que nosotros: manejar medicamentos seguros.”

“Yo creo que es positivo porque hay montones de dificultades para poner en práctica estos programas. En España, por ejemplo, el responsable del programa en Cataluña, nos dijo que tuvieron que pasar diez años hasta que este sistema empezó a funcionar. Nosotros en cinco años hemos ido creciendo. Tenemos varias dificultades: el país es muy grande, hay problemas económicos, el médico no conoce muy bien estos programas y no le encuentra todavía la utilidad. Queremos que profesionales y usuarios sepan que se trata, por eso estamos conectados con las asociaciones de consumidores. Desde este punto de vista, le damos un servicio a la comunidad”.

“Hay muchas provincias que no tienen un efector periférico responsable, pero no obstante se comunican con nosotros y esto es muchas veces por presuntas faltas de eficacia. Y nos preguntan y cada pregunta genera un movimiento nuestro de buscar bibliografía, enviarla o buscar una serie de elementos. El resultado de esa pregunta fue una disposición del director nacional que obligó a colocar en un prospecto nuevos elementos, luego de una búsqueda donde se vio que hay una restricción en determinada situación. Todas las consultas nos hacen mejorar, porque nos hace buscar y eso se devuelve al profesional”.

“Me parece interesante esta difusión que hace la publicación porque nos ayudan a nosotros a que se conozca lo que hacemos, a ofrecer nuestros servicios, esperando que cada uno lo tome como un compromiso ético y que se incorporen al sistema, porque es la única manera que tenemos de obtener un perfil de lo que pasa con los medicamentos en el país”.

\* La Dra. Mabel Foppiano, titular del departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, es médica pediatra y toxicóloga. Se desempeñó en el Centro de Intoxicaciones del Hospital Municipal de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez, colaborando, además, en la elaboración del Vademécum del mencionado nosocomio. Forma parte del Comité Editor de la publicación “Boletín de Farmacia, Terapéutica y Toxicología”.

## AFIRMACIONES II

### ROBERTO Z. LUGONES (\*)

“Todos los esfuerzos conducentes a consolidar un Sistema Nacional de Farmacovigilancia son muy importantes. Sobre la base de antecedentes, de tareas hechas bastante a pulmón, por mucha gente, entre la que quiero mencionar especialmente a la Dra. Estela Giménez que, a través de ANMAT, fue la generadora del programa nacional de farmacovigilancia que después se fue implementando y consolidando”

“Por distintos motivos los médicos tienen cierta resistencia para cumplimentar la notificación. En casi todo el mundo son voluntarias. No así para la industria farmacéutica. Creo que para ella debería ser obligatoria. Es discutible si a nivel de los profesionales de la salud la notificación obligatoria tendría un efecto real. Es mucho más fácil seguirle la pista a la industria farmacéutica, si hay una elusión u omisión de notificación, que al profesional”.

“Creo que es un programa ambicioso, es un programa interesante, concebido con la idea de dar participación. Hay gente que no está directamente vinculada con ANMAT o con la actividad regulatoria del estado nacional pero que está dentro del programa. La idea es buena, los objetivos están claros, pero hay una falla. En la teoría está todo bien, incluso le van a comentar en ANMAT que como país estamos vinculados a la OMS como efectores, que intercambiamos información a nivel internacional. Pero esta es una cuestión que ha quedado como enquistada en un lugar y que sus raíces y sus imbricaciones con lo que pasa en el país real no está bien conectada. Por un lado está un mundo de medicamentos con muy poco poder de regulación y control por parte del Estado, donde uno ve que los medicamentos de venta bajo receta e incluso bajo receta archivada se venden sin receta, donde el autoconsumo es importante, donde la publicidad en los medios masivos de comunicación es a veces abrumadora, no sólo alentadora del autoconsumo sino de un hiperconsumo riesgoso. Entonces, pareciera que por un lado hay un tema teórico, casi vinculado con la investigación, que sería el de la farmacovigilancia y hay otro tema práctico, cotidiano, que es cómo se usan los medicamentos, que es lo que pasa con la seguridad, con la eficacia, con las falsificaciones y fraudes, con las fallas terapéuticas por cuestiones de calidad o con las indicaciones inadecuadas. Hay un mundo real y otro teórico. Esa es la crítica de fondo que hacemos”.

“A todo esto se suma la falta de presupuesto. El Sistema está concebido de tal manera, vuelvo a reiterar, con buenos objetivos y bien instrumentado, con apoyo para el desarrollo del efector central importante, pero sin apoyo para los efectores periférico. Hay que ayudar a alimentar el sistema, porque el sistema solo, no funciona. El sistema puede ser perfecto, pero si no recibe información, si no hay un mecanismo de ida y vuelta, se anquilosa. El sistema no dispone de recursos para que los efectores periféricos funcionen. Están librados a su buena disposición. Tendría que haber un apoyo del Estado Nacional. Falta efectividad práctica. La Dra. Foppiano es una excelente profesional. No falta capacidad. Lo que está faltando, es por un lado, apoyo presupuestario para interconectar los efectores y formar una red, y por otro lado, conectar la teoría con la realidad. Lo que está hecho, está bien hecho pero es insuficiente. Es un avance con respecto a lo que había antes, que era muy poco. La cantidad de casos que se reportan es bajo para los años que tiene el sistema”.

“Los medios masivos de comunicación tratando sobre drogas y todas las derivaciones que eso tiene, el efecto en la sociedad es mucho más importante que

si nosotros seleccionamos una droga y le hacemos un seguimiento farmacológicamente intensivo”.

**\* Roberto Zenón Lugones es farmacéutico e ingeniero bioquímico, especialista en Farmacología. Revista como asesor del Senado Nacional en las comisiones de Ciencia y Tecnología y de Salud. Miembro fundador de la Comisión de Medicamentos de la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) integra, integra, en representación de esta institución, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT.**

**Fuentes:**

- Boletín para Consumidores N° 2. ANMAT
- Boletín para Profesionales N° 5. ANMAT
- Website ANMAT en Internet: <http://www.anmat.gov.ar>.
- Formulario Terapéutico Nacional 1995. COMRA.