

# La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia

*Carlos Alberto Calderón Ospina\**  
*Adriana del Pilar Urbina Bonilla\*\**

## RESUMEN

**Introducción:** la farmacovigilancia es la disciplina encargada de la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con medicamentos. Desde la creación del Programa nacional de farmacovigilancia en cabeza del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos en 1998, han ocurrido avances importantes por ejemplo en la existencia de experiencias colombianas de investigación en relación al tema. Así mismo, han sido actualizados algunos conceptos importantes y clasificaciones para el ejercicio de la disciplina. **Objetivos:** exponer los estudios publicados sobre reacciones adversas/eventos adversos a medicamentos en pacientes colombianos. Presentar una reseña sobre la historia de la Farmacovigilancia en Colombia y actualizar las definiciones y clasificaciones más importantes. **Métodos:** se utilizaron las bases de datos Medline, SciELO, LILACS, EMBASE, para la búsqueda de información. **Resultados:** se encontraron 13 estudios publicados dirigidos a detectar reacciones adversas/eventos adversos en pacientes colombianos realizados entre 1998 y el 2007. La frecuencia de reacciones adversas/eventos adversos en los hospitalizados estuvo entre el 1,2 y el 45% mientras que la misma frecuencia como motivo de consulta u hospitalización estuvo entre el 0,03% y el 6,8%. Estas cifras coinciden parcialmente con las de la literatura internacional y las diferencias de frecuencias encontradas se explican principalmente por el método de detección de reacciones adversas/eventos adversos empleado. Las nuevas clasificaciones clínicas y mecanísticas (DoTS y EIDOS) de las RAM parecen tener gran utilidad en la práctica y una de ellas fue empleada exitosamente en un estudio colombiano. **Conclusiones:** la farmacovigilancia ha avanzado significativamente en Colombia en la última década. Sin embargo es necesario mejorar la articulación de funciones entre todos los actores participantes y hacer de la detección y el reporte de RAM/EAM una práctica sistemática por parte de todos los profesionales de la salud, en especial de los medicamentos que han sido recientemente comercializados. (MÉD.UIS. 2011;24(1):47-63).

**Palabras clave:** Farmacoepidemiología. Colombia. Utilización de medicamentos. Enfermedad medicamentosa. Efecto secundario. Hospitalización. Servicios Médicos de Urgencia. Atención ambulatoria.

\* MD Cirujano. Msc Ciencias: Farmacología. Profesor Asistente de Carrera y Coordinador. Unidad de Farmacología. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

\*\* MD Cirujano. Msc Ciencias: Fisiología. Profesora Asistente de Carrera y Coordinadora, Unidad de Fisiología. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

Correspondencia: Carrera 24 N° 63C-69. Bogotá D.C. Colombia.

e-mail: carlos.calderon@urosario.edu.co. adriana.urbina@urosario.edu.co

Artículo recibido el 14 de febrero de 2011 y aceptado para publicación el 26 de abril de 2011

**SUMMARY**

**Pharmacovigilance in the last 10 years: update of concepts and classifications. Achievements and challenges for the future in Colombia.**

**Introduction:** The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug related problem. Since the creation of the Colombian Pharmacovigilance Program led by INVIMA (National Institute of Drug and Food Surveillance) in 1998, there have been significant progress and there are numerous research Colombian experiences regarding this topic. They have also been updated some important concepts and classifications for the practice of the discipline.

**Objectives:** To published studies on adverse drug reactions/adverse drug events (ADR/ADE) in Colombian patients. Also, to describe the history of Pharmacovigilance in Colombia in briefly, and update the most important definitions and classifications.

**Methods:** The databases reviewed were Medline, SciELO, LILACS and EMBASE. **Results:** There were 13 published studies aimed at detecting ADR/ADE in Colombian patients, conducted between 1998 and 2007. The frequency of ADR/ADE in hospitalized patients was between 1.2 and 45% while the same frequency as the reason for consultation or hospitalization was between 0.03% and 6.8%. These figures overlap with the international literature and differences between frequencies are mainly explained by the detection system that was used. The new classifications clinical and mechanistic (DoTS and EIDOS) of ADR seem to be very useful in practice, one of which was used successfully in a Colombian study. **Conclusions:** The Pharmacovigilance in Colombia has made significant progress in the last decade. However, it is necessary to improve the articulation of responsibilities between all actors involved and make the detection and reporting of ADR/ADE a routine practice by all health professionals, especially for those drugs that have recently been marketed. (MÉD.UIS. 2011;24(1):47-63).

**Key words:** Pharmacoepidemiology. Colombia. Drug utilization. Medicamentous disease. Secondary effect. Emergency medical services. Hospitalization. Ambulatory care.

## INTRODUCCIÓN

Con frecuencia se presenta confusión en relación a las definiciones empleadas en farmacovigilancia y los métodos empleados para su ejecución, de igual manera existe un desconocimiento importante de su estado de desarrollo actual en el ámbito local e internacional. Por otra parte, aunque es bien sabido que existen numerosas experiencias de investigación sobre el tema en Colombia, no existe un documento que haya compilado y analizado de manera crítica dichos trabajos a la luz de los conocimientos actuales en esta disciplina.

Además, en los últimos años, ha habido grandes avances en cuanto al desarrollo de nuevos sistemas de clasificación de reacciones adversas/eventos adversos a medicamentos (RAM/EAM) y el perfeccionamiento de los ya existentes. Por esta razón, es necesario contar con una revisión actualizada que permita establecer y clarificar las definiciones más importantes en farmacovigilancia, entender su razón de ser, recorrer su historia en Colombia revisando los avances en materia de investigación más importantes en los últimos años, conocer los métodos más comunes y

actualizados para clasificar las RAM/EAM y establecer un panorama sobre el estado actual y los alcances de la disciplina en Colombia.

## MÉTODOS

Como método de búsqueda de las investigaciones colombianas relacionadas con la detección de RAM/EAM en pacientes colombianos fue realizada una búsqueda sistemática en tres bases de datos: Index Medicus (Medline) empleando como términos de búsqueda: *adverse drug reaction reporting systems* [MESH] OR *clinical trials phase IV as topic* [MESH] OR *drug toxicity* [MESH] AND Colombia [MESH]; SCIELO Colombia usando como términos de búsqueda: *adverse* [Abstract] and *drug* [Abstract] and *reaction(s)* [Abstract]/*event(s)* [Abstract]; LILACS, empleando como términos de búsqueda: “Reacción Adversa al Medicamento” AND “Colombia” y en EMBASE, empleando como términos de búsqueda: *Pharmacovigilance* (Colombia) (“*adverse drug reactions*”) y *Pharmacovigilance* (Colombia) (“*adverse drug events*”).

Esta metodología de búsqueda también permitió la recolección de la información para realizar el recuento historiográfico de la

farmacovigilancia en Colombia. Por otra parte, uno de los autores formó parte del grupo de farmacovigilancia del INVIMA entre los años 2003 y 2004 por lo que necesariamente este artículo está matizado con la experiencia del autor en lo relacionado con el programa nacional de farmacovigilancia durante los años mencionados. Finalmente, la actualización de las definiciones y clasificaciones en farmacovigilancia fue realizada a través de la selección cuidadosa de publicaciones provenientes de autoridades mundiales en la materia realizadas durante la última década.

Para esta revisión solamente se tomaron en cuenta los estudios realizados en pacientes colombianos dirigidos a establecer la importancia de las RAM/EAM desde el punto de vista de la salud pública en diferentes poblaciones de pacientes, teniendo en cuenta que a partir de este objetivo se ha fundamentado la investigación en Farmacovigilancia en Colombia. Por lo tanto, fueron excluidos los estudios dirigidos a indagar sobre la ocurrencia de interacciones medicamentosas, problemas relacionados con medicamentos (seguimiento farmacoterapéutico), patrones de prescripción, estudios de utilización de medicamentos y errores de medicación; más allá de que estos también pueden corresponder a estudios de Farmacovigilancia considerando la totalidad del campo de estudio abarcada por esta disciplina.

No se requirió financiación para la realización del presente artículo. Los artículos que fueron consultados fueron descargados gratuitamente desde Internet o a través de las bases de datos a las cuales la Universidad del Rosario se encuentra suscrita.

#### **CLARIFICACIÓN DE DEFINICIONES EN FARMACOVIGILANCIA**

Según la Organización Mundial de la Salud la farmacovigilancia se define como “la disciplina encargada de la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos y de cualquier otro problema relacionado con medicamentos”<sup>1</sup>. Esta definición difiere de la que fuera propuesta por

los mismos autores varios años atrás en la que la farmacovigilancia estaba centrada fundamentalmente en el estudio y la detección de RAM. Hoy en día, es generalmente aceptado que la farmacovigilancia es una disciplina más amplia que abarca cualquier Problema Relacionado con Medicamentos (PRM).

Por lo tanto, resulta necesario establecer la definición de RAM y PRM. Una RAM, también llamada efecto adverso a medicamento corresponde a “una respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de alguna enfermedad, o para modificación de las funciones fisiológicas”<sup>1</sup>. Sin embargo, existe una ligera diferencia entre el concepto de RAM y efecto adverso a medicamento. Se afirma que la primera comprende la situación desde la perspectiva del paciente que la sufre, mientras que el efecto adverso puede corresponder al mismo hecho, contemplado ahora desde el punto de vista del medicamento<sup>2</sup>.

Existe otro término que con frecuencia genera confusión y es el de efecto secundario. Un efecto secundario hace referencia a: “cualquier efecto inesperado de un producto farmacéutico que ocurre a dosis normalmente usadas en el hombre y que está relacionado con las propiedades farmacológicas de la molécula”<sup>3</sup>. De esta forma, a diferencia de la RAM y del efecto adverso el efecto secundario no necesariamente es dañino. Por ejemplo, el aumento del calcio plasmático secundario al uso de hidroclorotiazida en una paciente post –menopáusica, hipertensa, podría considerarse un efecto secundario en relación al efecto farmacológico principal el cual sería el efecto antihipertensivo de la molécula y que sería potencialmente benéfico en una paciente con riesgo de desarrollar osteoporosis<sup>4,5</sup>.

De las definiciones de RAM y efecto adverso, se extrae otro punto importante aparte de la connotación desfavorable para el paciente, y es que ocurren al emplear el medicamento de la forma acostumbrada, esto es a las dosis normalmente usadas. Se diferencia esto de la intoxicación o sobredosis de un medicamento,

que se refiere a “una dosis accidental o deliberada de un medicamento o droga callejera que está en exceso de la que es usada normalmente”<sup>6</sup>.

A su vez, los PRM se entienden como: “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación”<sup>7</sup>. Considerando que la farmacovigilancia abarca los PRM, se entiende que esta disciplina deber abordar no solo la RAM, sino cualquier alteración en la cadena del medicamento que pudiera llevar a este desenlace. De esta forma, en un paciente con enfermedad coronaria que se encuentra empleando dinitrato de isosorbide y que desarrolla hipotensión secundaria al consumo de sildenafil por haberse automedicado, la farmacovigilancia no sólo tendría que abordar la ocurrencia de la hipotensión y su relación con el consumo de sildenafil, sino también al problema de la automedicación como tal. Esto no significa que en toda RAM exista un error de medicación de por medio, ya que algunas pueden ocurrir incluso en un contexto de uso recomendado del medicamento. Sin embargo, como se verá más adelante, en un número importante de casos el porcentaje de RAM prevenibles alcanza cifras considerablemente altas.

Por su parte, los Errores de Medicación (EM) se definen como: los errores al prescribir, dispensar o administrar medicaciones con el resultado de que el paciente no recibe el medicamento correcto o la dosis apropiada del medicamento indicado<sup>6</sup>. El ejemplo mencionado anteriormente sobre el sildenafil representa un claro error de medicación, al tratarse del consumo de un medicamento que en ese contexto (uso concomitante de nitratos) estaba contraindicado<sup>8</sup>.

Finalmente, con frecuencia se confunden las denominaciones evento (experiencia) adverso a medicamento (EAM) con RAM. La diferencia estriba en la relación de causalidad, pues mientras no se demuestre una relación causa – efecto entre el consumo de un medicamento y la ocurrencia del evento clínico, toda RAM

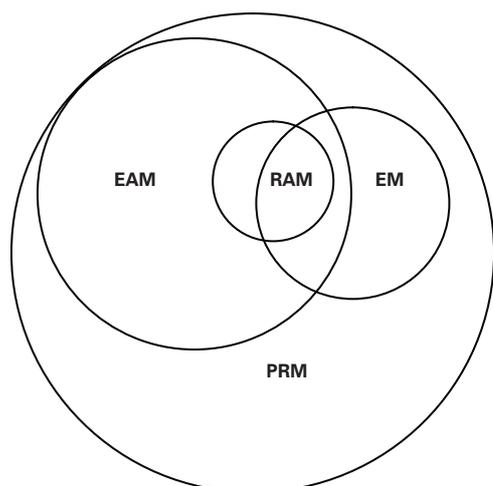
debe considerarse un EAM. Por tal razón se afirma, que en principio una RAM es también un EAM; sin embargo no todos los EAM pueden considerarse RAM hasta que sea demostrada la imputabilidad<sup>2</sup>. Así por ejemplo, una asociación ha sido identificada entre el consumo simultáneo de acetaminofén e ibuprofeno en niños y la ocurrencia de fascitis necrotizante. Sin embargo, hasta el momento, no ha sido posible establecer una relación de causalidad entre el consumo del antiinflamatorio no esteroideo y la ocurrencia del evento<sup>9</sup>. Más adelante, se presentarán algunos aspectos relacionados con la evaluación de casualidad de las RAM/EAM.

Debido a que existe un grado importante de superposición entre los dos términos y que en la literatura muchas veces son empleados de manera indistinta (algo que en realidad es erróneo), en este artículo se emplearán los términos RAM/EAM de manera simultánea con el fin de evitar confusiones. De todos modos, es importante mencionar que un EAM puede ser caracterizado como una RAM, cada vez que aparece una señal, la cual está definida como “la información reportada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo la relación desconocida o incompletamente documentada previamente”<sup>3</sup>. Además, se dice que usualmente se requiere más de un reporte para generar una señal, dependiendo de la seriedad del evento y la calidad de la información.

En la figura 1 se presenta la relación entre PRM, EAM, RAM y EM de acuerdo a las definiciones enunciadas anteriormente.

#### ¿POR QUÉ HACER FARMACOVIGILANCIA?

Es importante aclarar que antes de ser comercializado, un medicamento debe ser evaluado en estudios pre-clínicos en modelos de experimentación in vitro e in vivo para posteriormente verificar, de acuerdo a los resultados de estos, el comportamiento de la nueva molécula en términos de eficacia y seguridad en seres humanos (investigación clínica)<sup>10</sup>. Este es un proceso que suele durar varios años, incluso más de una década, y que



**Figura 1.** La relación entre las RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos), los EAM (Eventos Adversos a Medicamentos), los EM (Errores de Medicación), y los PRM (Problemas Relacionados con Medicamentos) se puede explicar mediante un diagrama de Venn. En la gráfica se observa como los PRM abarcan a todos los demás conceptos y como los EM no siempre conducen a EAM, pero pueden ser responsables de algunos casos de RAM (RAM prevenibles). Así mismo, solo un porcentaje de EAM pueden ser considerados como RAM, al momento de establecer una relación de causalidad.

por lo general cuesta varios cientos de millones de dólares<sup>11</sup>. Sin embargo, es importante reconocer que la investigación en seres humanos sólo corresponde a una parte del desarrollo y los estudios clínicos individuales que por lo general tienen una duración inferior a 18 meses y muy rara vez reclutan más de dos mil pacientes<sup>10</sup>.

Considerando que un medicamento podría llegar a ser empleado por miles e incluso millones de pacientes a nivel mundial, por periodos de tiempo que podrían ser de años o incluso décadas (p.ej. un antidiabético), los estudios clínicos necesariamente son limitados para detectar los efectos adversos que ocurren con una frecuencia de presentación muy baja (1 en 10 000 a 1 en 100 000 pacientes tratados), que requieran de una exposición prolongada para que puedan ocurrir (p.ej. aumento del riesgo de fracturas secundario al uso de inhibidores de la bomba de protones), o que tengan un tiempo de latencia relativamente largo entre la exposición al medicamento y la generación del efecto adverso sin que se

requiera de la exposición continuada a la sustancia (p.ej. focomelia en recién nacidos expuestos in utero a la talidomida)<sup>10,12</sup>.

A partir de esto se entiende por qué la farmacovigilancia es particularmente importante para medicamentos nuevos o recientemente comercializados. Esto no quiere decir que no haya que realizar Farmacovigilancia a los productos que llevan varios años en el mercado, pues aún así es posible que no se conozcan todos los efectos desfavorables relacionados con el uso de la medicación. Por ejemplo, la fenilpropanolamina que fue empleada durante varios años como principio activo de varios medicamentos antigripales y como supresor del apetito, fue posteriormente retirada del mercado al considerarse un medicamento inseguro (más cuando se trataba de un producto de venta libre en muchos casos), debido a que su uso estaba asociado a un aumento del riesgo de sufrir enfermedad cerebrovascular hemorrágica<sup>13,14</sup>.

Este último caso ilustra como la farmacovigilancia es importante para todos los medicamentos, independientemente de su tiempo de comercialización. Sin embargo, es indudable que los medicamentos recientemente comercializados deben tener un monitoreo más estricto en relación a los que llevan más tiempo en el mercado. Así, en países como el Reino Unido los productos nuevos son marcados con un triángulo negro invertido en la etiqueta para indicar que su farmacovigilancia debe ser más estricta, de tal forma que toda sospecha de reacción adversa sea informada a la agencia regulatoria. Este símbolo se coloca por un periodo de dos años aproximadamente<sup>15</sup>.

Por otra parte, la implementación de programas de Farmacovigilancia favorece el mejoramiento del uso de los medicamentos al interior de las instituciones asistenciales, en el sentido de que la detección de reacciones adversas permite en algunos casos, de manera indirecta, evaluar las prácticas de prescripción, dispensación y administración/consumo de medicamentos. La realización de estudios dirigidos a detectar PRM o errores de medicación antes que RAM, estarían aún en mejor posición para detectar

oportunidades de mejora en los diferentes puntos de la cadena del medicamento que se han enunciado anteriormente<sup>16</sup>.

## BREVE HISTORIA DE LA FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA

La experiencia de la agencia regulatoria

El programa colombiano de farmacovigilancia nace en el año de 1997, en cabeza del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la agencia regulatoria de medicamentos, alimentos, dispositivos médicos, cosméticos y otros productos para uso humano en Colombia. Uno de los primeros logros en el año de inicio del programa, fue la creación del Formato de Reporte de Eventos Adversos a Medicamentos (FORAM), también conocido como “tarjeta azul”, el cual estaba basado en el formato propuesto por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)<sup>17</sup>. Este formato sería posteriormente modificado en el año 2004, siendo entonces muy parecido al empleado por la Agencia Española del Medicamento (Agemed) en ese momento.

En el año 2004, el programa fue reconocido como una iniciativa de carácter nacional por el centro de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamado Uppsala Monitoring Centre, con sede en la ciudad de Uppsala en Suecia; lo que significó la obtención de la membresía para Colombia como país miembro del programa mundial de farmacovigilancia. A partir de ese momento, se inició el envío de reportes de casos de RAM de pacientes colombianos a este centro colaborador de la OMS, con la retroalimentación periódica por parte de los expertos, dirigida a estandarizar el programa colombiano con el de otras agencias regulatorias que ya eran parte del programa de Uppsala. Ese mismo año, el INVIMA emitió la primera resolución dirigida a reglamentar el reporte de eventos adversos por parte de la industria farmacéutica y recientemente ha sido emitida una norma orientada hacia la práctica de la farmacovigilancia en el marco de los estudios clínicos (2010).

Por otra parte, fue conformada una Red Nacional de farmacovigilancia que actualmente cuenta con más de 50 instituciones entre centros universitarios, seccionales de salud e instituciones de carácter asistencial<sup>18</sup>. Anualmente, desde el año 2004, el INVIMA, junto con la Organización Panamericana de la Salud y la Universidad Nacional de Colombia, han organizado encuentros de farmacovigilancia que han contado con la presencia de reconocidos expertos a nivel mundial en el tema, así como ha sido un espacio propicio para compartir experiencias exitosas por parte de los diferentes miembros de la Red<sup>18</sup>.

Actualmente, el programa de farmacovigilancia del INVIMA cuenta con más de 11 000 reportes de casos de RAM/EAM o sospechas de RAM en su base de datos, así como acaba de ser inaugurado el sistema de reporte en línea de sospechas de RAM dirigido a profesionales de la salud<sup>19</sup>. La cifra de 11 000 reportes no es despreciable, más si se tiene en cuenta que siete años atrás se había estimado que solamente el 42,7% de los profesionales de la salud reportaba de manera juiciosa la ocurrencia de eventos adversos (así fuera a los colegas), mientras que el 21% reconocía no realizar nunca este tipo de reportes<sup>20</sup>.

De esta manera, es posible afirmar que en relación a la percepción de quienes fueron parte de los inicios del programa colombiano<sup>17</sup>, existe ahora un programa nacional bien definido, con actividades y objetivos claramente establecidos que se apoya actualmente en un marco normativo más firme, coherente y articulado con las funciones y competencias del INVIMA, así como se ha logrado coordinar hasta cierto punto la actividad de los diferentes actores implicados en el tema. Como prueba de los avances en materia de farmacovigilancia y del interés que ha suscitado esta disciplina al interior de instituciones académicas y asistenciales en Colombia, se hace un recuento de diferentes estudios nacionales, la mayoría de ellos llevados a cabo durante los últimos diez años, y casi todos ellos publicados en la última década, como se aprecia en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de estudios sobre detección de RAM/EAM en pacientes colombianos ambulatorios y hospitalizados.

Estudio	Población	Nivel de complejidad de la institución	Método de detección de RAM	n	Duración (meses)	Año	Frecuencia de RAM/EAM estimada
EAM en los servicios de Medicina Interna del Hospital de Caldas.	Pacientes hospitalizados – Medicina Interna.	Tercero	Farmacovigilancia pasiva	409	4	1998	7%
Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el Hospital Universitario de San Ignacio.	Pacientes hospitalizados – Medicina Interna y Cirugía.	Tercero	Farmacovigilancia pasiva	1501	4	1998	1,2%
Costos directos y aspectos clínicos de las RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de una institución de tercer nivel en Bogotá D.C., Colombia.	Pacientes hospitalizados – Medicina Interna.	Tercero	Farmacovigilancia activa y pasiva	836	5	2003-2004	25,1%
Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias.	Pacientes ambulatorios y hospitalizados – Urgencias.	Tercero	Farmacovigilancia activa	400	3	2004	6,8%
Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria	Pacientes ambulatorios.	Primero	Farmacovigilancia activa y pasiva	1395	0,5	2004	2,8%
Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia.	Pacientes ambulatorios y hospitalizados – Urgencias.	Tercero	Farmacovigilancia pasiva	19783?	3	2005	0,46%
Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá.	Pacientes hospitalizados – UCI pediátrica y neonatal.	Tercero	Farmacovigilancia activa	85	3	2005	43,5%
RAM en el Hospital de Suba de Bogotá.	Pacientes ambulatorios y hospitalizados – Urgencias y Consulta Externa.	Segundo	Farmacovigilancia pasiva	38202	3	2006	0,03%
<i>Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: A descriptive pilot study.</i>	Pacientes hospitalizados – Medicina Interna.	Tercero	Farmacovigilancia activa	100	3	2006	45%
<i>The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients.</i>	Pacientes hospitalizados – Medicina Interna, Cirugía y Obstetricia.	Tercero	Farmacovigilancia activa	104	1	2006	25%
Reacciones adversas a medicamentos como motivo de ingreso al servicio de Urgencias de la Clínica Universitaria Teletón.	Pacientes ambulatorios y hospitalizados – Urgencias.	Tercero	Farmacovigilancia activa	2110	1	2006	6,4%
Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paul Medellín, 2005-2007	Pacientes ambulatorios con tuberculosis.	Cuarto	Farmacovigilancia activa	224	24	2005-2007	21%
Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad.	Pacientes hospitalizados – Ortopedia, Medicina Interna y Cirugía.	Tercero	Farmacovigilancia activa	2547	6	2007	6,7%

Resumen de estudios dirigidos a detectar la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM)/eventos adversos a medicamentos (EAM) en pacientes colombianos. En relación a cada estudio se incluye la población de pacientes en la cual fue realizado, el nivel de atención de la institución asistencial en la cual se llevó a cabo la investigación, el método de detección de RAM/EAM empleado, el tamaño de muestra, la duración del estudio, el año de ejecución y el porcentaje de RAM/EAM encontrado.

RAM/EAM en pacientes colombianos hospitalizados

A continuación se presentan en orden cronológico, de acuerdo a su fecha de realización, los estudios colombianos publicados dirigidos a detectar RAM/EAM en pacientes hospitalizados.

Un estudio realizado en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Caldas documentó una frecuencia de RAM del 7%. Este trabajo que incluyó a 409 pacientes, empleó un método de farmacovigilancia pasiva y tuvo una duración de cuatro meses<sup>21</sup>. Otro trabajo, consistió en la creación de un programa piloto de farmacovigilancia en un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá. Adicionalmente, se realizó la detección de RAM a través del reporte de eventos provenientes de los departamentos de Medicina Interna y Cirugía de este hospital durante un periodo de cuatro meses. Fueron incluidos 1501 pacientes y la prevalencia de RAM encontrada fue del 1,2%<sup>22</sup>.

Un estudio realizado en el Hospital de la Samaritana, hospital universitario de tercer nivel de complejidad localizado en Bogotá, reportó una frecuencia de RAM del 25,1% en 836 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, utilizando un método de farmacovigilancia intensiva. Los pacientes fueron seguidos en el tiempo de manera prospectiva. Adicionalmente, en el trabajo de Tribiño y col. se calculó el costo derivado de la atención de las RAM, el cual fue de 93 - 122 millones de pesos colombianos, equivalente a US\$ 47 000-US\$61 000 aproximadamente en el año 2006<sup>23</sup>. En este estudio la media de edad de los pacientes fue de  $58,9 \pm 0,67$  años y las RAM fueron clasificadas como A (92,5%), B (6,7%) y E (0,7%) de acuerdo al mecanismo de generación. La morbilidad ocasionada por las RAM consistió principalmente en insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía bacteriana, trombosis venosa, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia renal crónica y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los

pacientes que presentaron reacciones adversas en relación a los que no lo hicieron<sup>23</sup>.

Con antelación, había sido realizada una proyección basada en datos de la literatura, del costo de la atención de las RAM al sistema de salud colombiano. En este estudio realizado por Segura y col. se estimó que para el año 2010 la atención de RAM costaría entre 53 y 160 billones de pesos colombianos (entre 29,4 y 88,9 millones de dólares aproximadamente)<sup>24</sup>.

Solamente se encontró un estudio de farmacovigilancia dirigido específicamente a la población pediátrica. Este trabajo incluyó 85 pacientes, de los cuales el 36,5% se encontraban hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal y el 63,5% restante en la unidad de cuidado intensivo pediátrico. Después de realizar el monitoreo intensivo de los pacientes que recibieron antibióticos, se encontró que el 43,5% de los pacientes presentaron RAM, siendo éstas catalogadas como probables en el 32% de los casos. El 38,1% de las RAM correspondieron a casos de nefrotoxicidad inducida por medicamentos<sup>25</sup>.

Otro estudio realizado en pacientes del servicio de Medicina Interna de un hospital universitario de tercer nivel localizado en Cali. Este trabajo empleó un método de farmacovigilancia intensiva e incluyó 100 pacientes con una media de edad de 42,95 años los cuales fueron evaluados durante un periodo de tres meses. La prevalencia de RAM encontrada fue del 45% y el 29% de las mismas fueron catalogadas como probables. El 92% de las RAM fueron de tipo A y el 8% restante de tipo B. En este estudio se realizó además la búsqueda de EM encontrando dos casos, uno relacionado con la administración y otro con la prescripción, que no tuvieron impacto negativo sobre la salud de los pacientes<sup>26</sup>. Las RAM más frecuentes fueron en su orden de presentación: náuseas y vómito, hipotensión ortostática y palpitations.

Un estudio adicional, llevado a cabo en la Clínica Universitaria Teletón en Chía, Cundinamarca, institución de tercer nivel de

complejidad de carácter universitario, encontró una prevalencia de RAM del 25%, siendo la mitad de éstas de carácter prevenible<sup>27,28</sup>. Este estudio confirmó la utilidad de la metodología DoTS que se explicará más adelante, como un sistema para categorizar las RAM que ocurren a nivel intrahospitalario. Sin embargo, la clasificación de Rawlins y Thompson también fue empleada en este estudio encontrando que el 88,5% de las RAM fueron de tipo A, siendo el 11,5% restante de tipo B. Los sistemas/órganos más afectados en este estudio de acuerdo a la clasificación propuesta por la OMS (WHO-ART) fue la siguiente: sistema nervioso autónomo (12,8%), gastrointestinal (10,3%), psiquiátrico (10,3%), y plaquetas hemorragias y coagulación (10,3%). Con respecto a la distribución por edad de los pacientes que presentaron RAM, 53,8% de los pacientes eran menores de 65 años, mientras que el 46,2% tenía 65 años o más al momento del estudio.

Recientemente, fue desarrollado un estudio dirigido a establecer el perfil de seguridad de dos medicamentos específicos que ya habían sido señalados en trabajos previos realizados en la misma institución (Hospital de la Samaritana en Bogotá), como causa importante de RAM a nivel intrahospitalario: dipirona y tramadol. Después de realizar seguimiento intensivo a los pacientes de los servicios de Medicina Interna, Cirugía y Ortopedia (2547 pacientes) durante seis meses, se encontró que la prevalencia de RAM asociada a estos medicamentos fue del 6,7%, siendo el sistema gastrointestinal el más frecuentemente afectado. El costo de atención de la RAM calculado en este trabajo fue de US\$ 14 346,5329.

En resumen, se encuentra que la frecuencia de RAM/EAM en pacientes colombianos hospitalizados oscila entre el 1,2 y el 45%<sup>21-23,25-29</sup>. La gran variabilidad entre estas cifras depende de varios factores entre los que se pueden mencionar: el método de detección empleado (farmacovigilancia activa o pasiva), la definición operativa o los criterios para definir RAM/EAM que fueron considerados en el estudio, la inclusión de fallos terapéuticos como casos de RAM (ver la discusión que se presenta más

adelante en relación a este punto) y el tamaño de muestra. En relación a este último, punto vale la pena resaltar que de los estudios de farmacovigilancia intensiva que no se orientaron específicamente a ciertos medicamentos o grupos de medicamentos, como el estudio de Montoya y col.<sup>29</sup>, el que tuvo el tamaño de muestra más grande fue el de Tribiño y col. con 836 pacientes<sup>23</sup>, por lo que podría considerarse como el trabajo colombiano más importante en lo que a farmacovigilancia de pacientes hospitalizados se refiere. Es importante mencionar además, como algunos investigadores colombianos fueron más allá de la mera detección de RAM/EAM y realizaron una aproximación al problema desde el punto de vista económico<sup>23,29</sup>, así como la realización de estimaciones del grado de prevenibilidad de las RAM/EAM<sup>26-28</sup>.

No obstante, el tamaño de muestra de los estudios colombianos es considerablemente inferior al de estudios internacionales considerados de referencia como el trabajo de Bordet y col. realizado en Lille, Francia que incluyó 16 916 pacientes hospitalizados, en el cual se encontró una prevalencia de RAM del 2,2%<sup>30</sup>. Sin embargo, los resultados de este estudio solamente podrían ser comparables con los estudios colombianos que emplearon un método de farmacovigilancia pasiva, como los trabajos de Miranda y col.<sup>21</sup> y Dennis y col.<sup>22</sup>, ya que el estudio francés se basó en el reporte espontáneo de RAM para estimar la frecuencia de presentación de las mismas.

Por otra parte, al examinar las frecuencias de RAM/EAM halladas en los estudios colombianos que emplearon un método de farmacovigilancia activa<sup>23,26-28</sup>, se encuentra que éstas fueron considerablemente mayores a las reportadas en el metanálisis de Lazarou y col. (6,7%)<sup>31</sup>, y en la revisión sistemática de Wiffen y col. (6,7%)<sup>32</sup>. De la misma forma, la prevalencia de RAM en los estudios colombianos mencionados<sup>23,26-28</sup>, fue considerablemente superior a la del estudio británico de Davies y col. en el que la prevalencia encontrada fue del 14,7%<sup>33</sup>. Este último estudio tuvo en cuenta para su análisis a 3695 pacientes. Se considera que estos

hallazgos están en concordancia con el hecho de que entre mayor sea el tamaño de muestra de los estudios, menor es la prevalencia de RAM encontrada en los mismos, como se pudo concluir en la revisión sistemática de Wiffen y col.<sup>32</sup>.

RAM/EAM en pacientes colombianos como motivo de consulta o ingreso al hospital

Un estudio realizado en pacientes de edad mayor ( $\geq 60$  años) consideró la inclusión de 400 pacientes que consultaron a un hospital universitario de tercer nivel de complejidad en la ciudad de Manizales. La frecuencia de RAM fue del 6,8% y al realizar el análisis multivariado se encontró al número de enfermedades como el único factor con asociación estadísticamente significativa para la presentación de RAM.<sup>34</sup> Este dato resalta la importancia de la co-morbilidad como un factor de riesgo para la ocurrencia de RAM, que podría ser aún más relevante en pacientes geriátricos. La media de edad de los pacientes en este estudio fue de  $72,8 \pm 0,67$  años. La mayoría de RAM encontradas fueron de tipo A (88,8%) seguidas por las de tipo E (7%) y las de tipo B (4,2%). Así mismo, los sistemas más frecuentemente afectados en este estudio fueron el gastrointestinal, el cardiovascular, el neurológico y el osteomuscular<sup>34</sup>.

Otro estudio, realizado por Calderón-Ospina y col. en el año 2004, encontró que la prevalencia de RAM en población ambulatoria que consultó a un servicio de atención prioritaria en Bogotá fue del 2,8%<sup>35,36</sup>. Fueron evaluadas 1395 consultas a través de las historias clínicas durante un periodo de dos semanas. A su vez, en esta investigación se combinó un método de farmacovigilancia pasiva con un método de farmacovigilancia activa para estimar el subreporte de RAM que fue del 73,3% en dicho trabajo. Además, se encontró que el 22,2% de las RAM pudieron haberse prevenido<sup>35,36</sup>.

Un estudio adicional, conducido en un hospital de segundo nivel en Bogotá documentó una ocurrencia de 46 RAM durante un periodo de observación de tres meses en el cual se realizaron 38 202 consultas. Del total de RAM,

26 correspondieron al motivo de consulta, mientras que las 20 restantes ocurrieron a nivel intrahospitalario, otorgando así una prevalencia del 0,03%<sup>37</sup>. Sin embargo, las RAM fueron documentadas a partir de reportes voluntarios realizados por el personal de la institución participante, lo que posiblemente condujo a una subestimación de casos. La media de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de 33,7 años con una desviación estándar de 21,1. Aunque las RAM no fueron clasificadas desde el punto de vista mecanístico en este estudio, si fue realizada la clasificación por severidad encontrando que más del 26% de las RAM fueron severas y de hecho un caso fatal pudo estar asociado con el consumo de un medicamento. Los sistemas más frecuentemente afectados en este estudio, al igual que en otros trabajos, fueron el gastrointestinal, el cardiovascular y el nervioso central, contando para más del 50% de los casos. En cuanto a la edad los investigadores encontraron mayor proporción de eventos en adultos jóvenes, niños y adolescentes<sup>37</sup>.

Otro estudio fue llevado a cabo en dos instituciones asistenciales de la ciudad de Pereira durante un periodo de tres meses en el año 2005. Una de las instituciones corresponde a una clínica de referencia en la región. En este estudio, en el que se evaluaron más de 19 000 consultas, se encontró una prevalencia de RAM del 0,46% utilizando el sistema de reporte espontáneo (farmacovigilancia pasiva)<sup>38</sup>. La media de edad de los pacientes en este estudio fue de  $36,3 \pm 22,4$  años. De acuerdo al mecanismo de generación el 54,9% de las RAM fueron catalogadas como tipo A, mientras que el 45,1% restantes fueron de tipo B. Las reacciones adversas más frecuentes, con sus respectivos porcentajes fueron las siguientes: urticaria alérgica (31,9%), hipoglicemia (8,8%), gastritis aguda (6,6%) y choque anafiláctico (4,4%). Así mismo, se encontró que la edad avanzada se asoció con un mayor número de medicamentos por paciente ( $p < 0,03$ ), con la RAM presentada ( $p < 0,03$ ) y con el costo de la atención ( $p < 0,03$ )<sup>38</sup>.

Un estudio adicional, realizado en pacientes ambulatorios, dirigido a identificar la ocurrencia

cia de hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes del Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, encontró una frecuencia de RAM/EAM del 21% a través de la revisión retrospectiva de las historias clínicas<sup>39</sup>.

Otro estudio realizado por Bustamante y col. llevado a cabo en la Clínica Universitaria Teletón en Chía, Cundinamarca, en el año 2006 sobre la frecuencia de RAM como motivo de consulta al servicio de urgencias señaló una frecuencia de presentación del 6,4%. En este estudio se evaluaron a 2110 pacientes por un método de farmacovigilancia intensiva<sup>40</sup>.

En resumen, se puede afirmar que en población ambulatoria colombiana, la frecuencia de RAM/EAM que ha sido establecida como motivo de consulta a servicios de atención prioritaria o urgencias, o como motivo de hospitalización fluctúa entre el 0,03 y el 6,8%<sup>34-38,40</sup>. Los factores que explican la magnitud del rango entre estos valores son básicamente las mismas que se habían invocado para las diferencias calculadas en la frecuencia de RAM/EAM en pacientes colombianos hospitalizados.

Por otra parte, al comparar las cifras obtenidas en los estudios de pacientes colombianos ambulatorios con las de trabajos internacionales considerados de referencia, se encuentra que estas no difieren significativamente. Así, el estudio de Gandhi y col.<sup>41</sup> en el que fueron encuestados 661 pacientes en busca de EAM, se encontró una frecuencia de presentación del 25%, siendo prevenibles el 11% de los casos detectados.

Sin embargo, en el estudio de Gurwitz y col.<sup>42</sup>, dirigido específicamente a la población adulta mayor, se encuentra que la tasa de incidencia de RAM/EAM calculada fue de 50,1 por 1000 personas por año, la cual se corresponde de cerca con la frecuencia encontrada en el estudio colombiano de Ocampo y col, que fue del 6,4%<sup>34</sup>. Finalmente, la revisión sistemática de Thomsen y col.<sup>43</sup> en la cual se incluyeron 29 estudios dirigidos a establecer la frecuencia de RAM/EAM en

población ambulatoria, determinó una media de incidencia de 14,9 por 1000 personas por mes, con una media de prevenibilidad del 21%, siendo ésta última cifra muy cercana a la encontrada en el estudio de Calderón-Ospina y col<sup>35,36</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Las RAM pueden clasificarse de varias maneras, incluyendo la categorización de acuerdo a la gravedad y seriedad, el grado de causalidad (relación causa – efecto entre la exposición al medicamento sospechoso y la RAM/EAM) y el mecanismo de generación. Así mismo, las RAM se pueden clasificar clínicamente de acuerdo a la relación que guardan con la dosis, su tiempo de presentación y la presencia o no de factores de susceptibilidad que puedan condicionar el desarrollo de la misma<sup>2</sup>.

Clasificación de casos de RAM individuales de acuerdo a la causalidad

Las RAM pueden clasificarse de acuerdo al grado de implicación del medicamento sospechoso en la generación de una RAM en un paciente determinado.

Desde su inicio, la farmacovigilancia ha estado continuamente en desarrollo. La valoración estandarizada de la causalidad de los reportes de caso fue introducida de manera rutinaria en los centros nacionales de farmacovigilancia alrededor del mundo a principios de los 80´s, y el hecho de que ahora muchos expertos alrededor del mundo se encuentran dedicados a la evaluación de causalidad puede fortalecer la creencia de que esta puede ser efectivamente medida<sup>44</sup>. Sin embargo, no existe evidencia publicada de que la validez de cualquiera de los sistemas disponibles para evaluación de la causalidad hubiese sido demostrada debido a su gran variabilidad inter e intraindividual<sup>2</sup>. En este contexto, la validez se refiere a la capacidad para brindar una aproximación razonable a la

verdad de una forma constante y reproducible<sup>44</sup>.

De todos modos, se han establecido como fortalezas de la valoración de causalidad las siguientes<sup>44</sup>:

- Disminuir el desacuerdo entre asesores.
- Clasificar la probabilidad de la relación de causalidad.
- Marcar reportes de caso individuales.
- Mejorar la evaluación científica de los casos, que también tiene relevancia desde el punto de vista educacional.

Y dentro de lo que la valoración de causalidad no puede hacer se incluye<sup>44</sup>:

- Brindar una medida cuantitativa precisa de la probabilidad de la relación de causalidad.
- Distinguir los casos válidos de los que no lo son.
- Probar la conexión entre un fármaco y un evento (con la rara excepción de los casos en los que se documenta la reaparición de la RAM con la re-exposición).
- Cuantificar la contribución de un fármaco al desarrollo de un evento adverso (distinguir entre causas principales y menores, p.ej. en estudios de admisión hospitalaria).
- Convertir la incertidumbre en certeza.

Existen varios algoritmos y escalas para realizar esta evaluación, dentro de los que se pueden citar el de Naranjo et al., el de la OMS, el de Karch y Lasagna y el de la FDA<sup>2,44</sup>. En esencia, un algoritmo o escala para evaluación de causalidad entre la exposición a un medicamento y la generación de una RAM consiste de una serie de preguntas, generalmente cerradas, que el evaluador debe responder de manera consecutiva para finalmente otorgar un nivel de causalidad a la relación medicamento sospechoso – RAM que está siendo evaluada. La mayoría de instrumentos para la evaluación de la causalidad incluyen entonces preguntas dirigidas a evaluar la temporalidad entre la administración del medicamento y la aparición del evento clínico en el paciente, la respuesta del paciente a la disminución de la dosis/suspensión

del medicamento y a un posible aumento/reexposición a la sustancia. Así mismo, se tiene en cuenta la presencia de otros factores diferentes al medicamento, que por sí solos hubieran podido ocasionar el evento adverso en el paciente. De esta manera, la sospecha de RAM termina siendo categorizada como definitiva, probable, posible o improbable, e incluso algunas escalas como la de la OMS incluyen las categorías de condicional o inclasificable para evaluaciones que están sujetas a la consecución de mayor información, o que en última instancia no es posible clasificar basándose en los datos disponibles<sup>44</sup>.

Evaluación de las RAM de acuerdo a la seriedad y la severidad (intensidad)

De acuerdo al grado de compromiso generado en un paciente que ha padecido una RAM, estas se pueden clasificar de manera sencilla como RAM serias y no serias. Eventualmente, esta misma clasificación aplica para los EAM teniendo en mente la diferencia entre uno y otro concepto que fue mencionada a comienzos del artículo.

A su vez, una RAM seria para un paciente será toda aquella que cumpla por lo menos uno de los siguientes criterios<sup>44</sup>:

- Causa la muerte o ponga en peligro la vida.
- Genere hospitalización o la prolongue.
- Produzca una discapacidad persistente.
- Se trate de un cáncer o una anomalía congénita.
- No responda al tratamiento de emergencia.
- Siempre que el médico lo considere<sup>2</sup>.

Este último criterio fue el más recientemente añadido, teniendo en cuenta que por ejemplo, a pesar de que una RAM consistente en el aumento del INR (relación normalizada internacional de tiempos de protrombina) por encima del rango terapéutico en un paciente tratado con warfarina, no cumpliría con ninguno de los criterios iniciales, podría conducir a una RAM seria, considerando los peligros derivados de una sobreanticoagulación. Esta clasificación tiene gran importancia

desde el punto de vista regulatorio y en la ejecución de ensayos clínicos, en el sentido de que los tiempos de reporte de los EAM/RAM varían considerablemente de acuerdo a la seriedad.

Sin embargo, no debe confundirse la seriedad de una RAM con la severidad de la misma, ya que ésta última se refiere a la magnitud con la cual se desarrolla un efecto adverso en un individuo<sup>2</sup>. Así por ejemplo, la cefalea como RAM en cualquier paciente puede considerarse como una RAM no seria. Sin embargo, es posible que en algunos pacientes el dolor llegue a ser de una intensidad suficiente como para considerar a la RAM severa.

Así, de acuerdo a la severidad, las RAM pueden clasificarse en cuatro categorías<sup>2</sup>:

- 1) Triviales: representan únicamente una molestia.
- 2) Leves: generan alguna interferencia con la función del paciente.
- 3) Moderadas: los síntomas son marcados, pero el compromiso de órganos vitales es moderado. Hay interferencia con las actividades.
- 4) Severas: son fatales o amenazan la vida.

Teniendo en cuenta que ninguna de estas definiciones es satisfactoria, y puede existir dificultad al momento de clasificar las RAM en una de las cuatro categorías, Aronson y col.<sup>2</sup> propusieron en el 2005 el siguiente sistema para clasificar la intensidad de una RAM de acuerdo al esquema de dosificación del medicamento ofensor y la posibilidad de tratar la reacción:

- Grado 1: no se requiere un cambio en el esquema de dosificación.
  - o A: no requiere tratamiento.
  - o B: aliviada totalmente o en parte por el tratamiento.
  - o C: no se alivia con el tratamiento.
- Grado 2: se requiere o es deseable cambiar el esquema de dosificación.
  - o A: no requiere tratamiento.
  - o B: aliviada totalmente o en parte por el tratamiento.

- o C: no se alivia con el tratamiento.
- Grado 3: se requiere o es deseable la suspensión.
  - o A: no requiere tratamiento.
  - o B: aliviada totalmente o en parte por el tratamiento.
  - o C: no se alivia con el tratamiento.

A pesar de ser considerablemente objetiva, esta clasificación ha sido poco empleada en estudios de farmacovigilancia en relación a las clasificaciones de RAM por seriedad y severidad mencionadas anteriormente.

#### Clasificación clínica y mecanística de las RAM

Tradicionalmente, las RAM se han clasificado de acuerdo a su mecanismo de generación en tipo A y B, siendo las primeras dependientes fundamentalmente de la dosis del medicamento (p.ej. Bradicardia inducida por un beta bloqueador) y las segundas dependientes de un factor de idiosincrasia del paciente (p.ej. Síndrome de Stevens – Johnson inducido por fenitoína). Esta clasificación fue propuesta por Rawlins y Thompson hace aproximadamente 40 años<sup>45</sup>.

Posteriormente, esta clasificación fue ampliada para incluir RAM que eran condicionadas principalmente por una exposición crónica al medicamento (tipo C), que tenían un tiempo de latencia muy largo entre la exposición al medicamento sospechoso y la presentación clínica de la RAM (tipo D), que ocurrían tras la suspensión súbita de un medicamento (tipo E), que consistían en un fallo terapéutico (tipo F) o que tenían como el elemento más importante para su ocurrencia a la presencia de factores genéticos (tipo G)<sup>2,44</sup>.

En relación a las RAM de tipo F, siempre ha existido mucha controversia en relación a si los fallos terapéuticos deberían considerarse como casos de RAM<sup>46</sup>. Evidentemente existe una contradicción al hablar del fallo terapéutico como RAM en la medida que ésta obedece a la generación de un efecto desfavorable en el paciente, que en muchos casos corresponde a una extensión de la actividad farmacológica de la molécula en el paciente por fuera de lo normal o deseado (p.ej. hipoglicemia inducida

por insulina). Teniendo en mente este concepto, es claro por qué los algoritmos y escalas para la evaluación de causalidad no pueden ser empleados para la evaluación de fallos terapéuticos, debido a que muchas de las preguntas incluidas en estas herramientas carecen de sentido al evaluar la ineffectividad de un medicamento en un paciente (p.ej. ¿desapareció/disminuyó la RAM cuando el medicamento fue suspendido o la dosis fue reducida en el paciente?).

Sin embargo, algunos autores sostienen que existen muchas razones por las cuales los fallos terapéuticos deberían ser incluidos en un programa de farmacovigilancia, independientemente de que sean considerados o no como casos de RAM<sup>47</sup>. Dentro de estos factores, causantes de fallo terapéutico y susceptibles de ser intervenidos, se pueden citar los defectos de fabricación del medicamento, las interacciones medicamentosas y el uso inapropiado de los fármacos, entre otros<sup>47</sup>.

No obstante, esta última clasificación alfabética de las RAM, tenía el inconveniente de que podía ser clasificada en más de una categoría (p.ej. una hemorragia secundaria a warfarina puede clasificarse al mismo tiempo como una RAM de tipo A y de tipo G) y que eventualmente su aplicación clínica podía ser limitada, más allá de que algunos tipos de RAM (A y E) pueden considerarse, en principio, como RAM prevenibles<sup>2</sup>.

Frente a esta necesidad aparece la clasificación DoTS de las RAM, en la que éstas se clasifican de acuerdo a la dosis del medicamento, la evolución temporal y la existencia de factores predisponentes o de susceptibilidad<sup>47</sup>. De esta manera, en relación a la dosis, las RAM pueden ser clasificadas como: 1.) supraterapéuticas (que ocurren a dosis mayores a las recomendadas), 2.) colaterales (que ocurren a las dosis habitualmente recomendadas) o 3.) de hipersensibilidad (que ocurren a dosis inferiores a las recomendadas<sup>2,28,48</sup>).

De acuerdo a la temporalidad, las RAM pueden clasificarse como dependientes o independientes del tiempo. A su vez, las

RAM dependientes del tiempo pueden clasificarse de la siguiente manera: 1.) rápidas (por la administración rápida de un medicamento, usualmente por vía intravenosa, como el síndrome de hombre rojo inducido por vancomicina), 2.) de primera dosis (p.ej. hipotensión postural que ocurre tras una primera administración de captopril), 3.) tempranas (p.ej. la cefalea y el enrojecimiento facial inducido por nitratos), 4.) intermedias (p.ej. agranulocitosis inducida por clozapina), 5.) tardías (p.ej. discinesia tardía inducida por clorpromazina), y 6.) retardadas (p.ej. adenocarcinoma de células claras de vagina en pacientes expuestas in utero al dietilestilbestrol)<sup>2,28,48</sup>. Finalmente, con respecto a la susceptibilidad, se toman en cuenta factores que pueden condicionar una respuesta diferente a los fármacos y favorecer la generación de la reacción adversa incluyendo los genéticos (p.ej. toxicidad por fenitoína en un paciente con un polimorfismo de la enzima CYP2C9), edad (población pediátrica y adulto mayor, género (p.ej. lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos que es más común en mujeres) y la presencia de factores exógenos (p.ej. interacciones medicamentosas) o enfermedad como por ejemplo la disfunción hepática o renal)<sup>2,28,48</sup>.

Se ha propuesto que el uso de esta clasificación tridimensional podría ser muy útil cuando se proponen programas de farmacovigilancia, incluyendo programas hospitalarios<sup>49</sup>, e incluso el sistema DoTS (dosis, tiempo y susceptibilidad) ya fue empleado con éxito en un estudio colombiano de farmacovigilancia<sup>27,28</sup>. Recientemente, ha sido propuesta una clasificación adicional (EIDOS) de las RAM que integra elementos mecanísticos<sup>50</sup>. Esta clasificación considera cinco elementos que son:

E: La especie química extrínseca que inicia el efecto (la molécula de fármaco como tal, un excipiente, un contaminante, un adulterante, un producto de degradación o un derivado de cualquiera de los anteriores).

I: La especie química intrínseca que afecta y la forma de interacción con estas especies a

tres niveles: interacciones moleculares (ácidos nucleicos, enzimas, receptores, transportadores/canales iónicos y otras proteínas), alteraciones en el ambiente extracelular (agua, hidrogeniones y otros iones) e interacciones físicas y físico-químicas (p.ej. cálculos renales debido a la precipitación de triamtereno en los túbulos de la nefrona).

- 1) D: La distribución de esta especie en el organismo.
- 2) O: El efecto fisiológico o patológico.
- 3) S: La secuela considerada como el efecto adverso.

A manera de ejemplo, y con el fin de establecer la aplicación de las clasificaciones EIDOS y DoTS, se propone la existencia de una RAM consistente en una fractura de cadera posterior a una caída (secundaria a hipotensión) en una mujer de 63 años a quien le es iniciado tratamiento con enalapril 20 mg/día para el manejo de la hipertensión arterial:

EIDOS:

E: fármaco parental y metabolitos.  
 I: Enzima convertidora de angiotensina.  
 D: músculo liso vascular y corteza suprarrenal.  
 O: Fisiológico (vasodilatación y disminución del volumen circulante efectivo)  
 S: caída y fractura de cadera.

DoTS:

Dosis: colateral.  
 Tiempo: de primera dosis.  
 Susceptibilidad: edad (paciente anciana).  
 Perspectivas y conclusiones

La farmacovigilancia o vigilancia post-mercado, también llamada fase IV de investigación clínica de un medicamento, consiste en el seguimiento del mismo una vez que éste ha sido comercializado con el fin de determinar su efectividad y completar la información referente a su perfil de seguridad. La farmacovigilancia tiene como objetivo fundamental evaluar cómo se comporta el medicamento en condiciones de uso habituales, considerando ahora un

mayor número de personas expuestas y generalmente por periodos de tiempo superiores, en relación a las fases previas de investigación clínica.

Aunque ha habido avances importantes en farmacovigilancia en Colombia en los últimos años, como la generación de un marco regulatorio, la integración al programa de la OMS y la realización de numerosos estudios alrededor del tema, con la respectiva sensibilización del personal de salud y los usuarios del sistema, es necesario coordinar e integrar aún más la actividad de los diferentes actores que trabajan alrededor del tema (academia, agencia regulatoria y otros entes de control, instituciones asistenciales e industria farmacéutica). Esto, con el fin de brindar información unificada que permita la toma de decisiones acertadas dirigidas a emplear los medicamentos disponibles de manera óptima, pudiendo tener mayores y mejores elementos de juicio para establecer la relación beneficio/riesgo al momento de su utilización.

Así mismo, es necesario diseñar un proceso de seguimiento sistemático para todos los medicamentos, especialmente para los recientemente comercializados, a través un método juicioso de observación, detección, análisis, reporte y seguimiento de todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos que se presenten.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de antemano a los futuros revisores del presente artículo por los valiosos comentarios y correcciones que tengan a bien realizar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Uppsala: World Health Organization, The Uppsala Monitoring Centre, 2002.
2. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005;28:851-70.

3. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. *BMJ* 1992;304:465.
4. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990;322:286-90.
5. Felson DT, Slutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture: results from the Framingham Study. *JAMA* 1991;265:370-73.
6. U.S. National Institutes of Health. National Library of Medicine. NLM Gateway. 2010. Último acceso: 4 de octubre de 2010. Disponible en: <http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd?GMMTSearch%26loc=nccs>.
7. Comité de consenso GIAF-UGR, GIFA-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48:5-17.
8. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, Khandheria BK, Seward JB, Nehra A. Effects of Sildenafil Citrate (Viagra) Combined With Nitrate on the Heart. *Circulation* 2000;102:2516-21.
9. Calderón C, Salcedo A. Ibuprofen increases soft tissue infections in children. *BMJ* 2008;337:707.
10. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G (ed). *Principios de Epidemiología del Medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat (colección Salud Pública); 1993.p.2-24.
11. Berkowitz B. Desarrollo y regulación de Fármacos. En: Katzung B, Masters S, Trevor A (ed). *Farmacología Básica y Clínica*. México: McGraw-Hill; 2010. p. 67-75.
12. Silverman W. The Schizophrenic Career of a "Monster Drug". *Pediatrics* 2002;110:404-6.
13. Kernan W, Viscoli C, Brass L, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-32.
14. U.S. Food and Drug Administration. Phenylpropranolamine (PPA) Information Page. Último acceso: 4 de octubre de 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm150738.htm>
15. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Último acceso: agosto 30 de 2010. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/BlackTriangleproducts/index.htm>.
16. Amariles P, Giraldo N, Toro VE, Restrepo MM, Galvis D, Pérez JA. Método DÁDER de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en instituciones de salud de Colombia. *Vitae* 2005;12:29-38.
17. Segura O, Pacific H. ¿Es posible un sistema nacional de farmacovigilancia en Colombia? *Vía salud* 2003;22:34-7.
18. Vacca C. Red Nacional de Farmacovigilancia: ¿Qué es y cómo funciona? *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm* 2006;35:285-288.
19. Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA). Programa Nacional en Cifras. Boletín Informativo de Farmacovigilancia 2009; 3: 1-14.
20. Segura O, Pacific H. Frames of mind, practices and needs of the health professionals with regards to pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: a descriptive study. *Acta Med Colomb* 2003;28:181-84.
21. Miranda H, Buritica O, Ayala O. Eventos Adversos a Medicamentos en los Servicios de Medicina Interna del Hospital de Caldas. *Acta Med Colomb* 2003;9:1-7.
22. Dennis R, Gutiérrez JM, Rodríguez MN. Creación de un programa piloto de farmacovigilancia en el Hospital Universitario de San Ignacio. *Acta Med Colomb* 1998;23:15-22.
23. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward. *Biomedica* 2006;26:31-41.
24. Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomédica* 2003;23:401-7.
25. Vallejos A. Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica* 2007;27:66-75.
26. López LC, Botero M, Pino J, Ramírez JH, Palacios M. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: A descriptive pilot study. *Colomb Med* 2010;41:46-51.
27. Bustamante C, Calderón C, Castillo I, Cifuentes P, Ramírez J. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos hospitalizados de la Clínica Universitaria Teletón. *Boletín de Farmacovigilancia del INVIMA* 2007;18:8-13.
28. Calderón-Ospina C, Bustamante-Rojas C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. *Int J Pharm Prac* 2010;18:230-35.
29. Montoya G, Vaca C, Parra MF. Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad. *Biomédica* 2009;29:369-81.
30. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:935-41.
31. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
32. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients. A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002; June: 1-16.
33. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE* 2009;4:1-7.

34. Ocampo JM, Chacón JA, Gómez JF. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colomb Med* 2008; 39: 135-46.
35. Calderón-Ospina CA, Orozco-Díaz JG. Reacciones Adversas a Medicamentos como Motivo de Consulta en un Servicio de Atención Prioritaria. *Rev. salud pública* 2008;10(2):315-21.
36. Calderón C, Orozco J. Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos entre el 20 de septiembre y el 2 de octubre de 2004 en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia. *MEDUIS* 2009;22:127-36.
37. Moscoso-Veloza SM, Ramírez-Cubillos GF, López-Gutiérrez JJ, Gerena-Useche BE. Reacciones Adversas a Medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá. *Rev. salud pública* 2006;8:209-17.
38. Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Rev. salud pública* 2006;8:200-8.
39. Berrouet MC, Escobar IE, Gómez UE, Agudelo Y, Valencia NY, Ospina S. Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007. *IATREIA (suppl. 2)* 2008;21:s-35.
40. Bustamante C, Calderón C, Castillo I, Cifuentes P, Ramírez J. Reacciones adversas a medicamentos como motivo de ingreso al servicio de urgencias de la Clínica Universitaria Teletón. *Cuadernos de Medicina en Investigación y Salud* 2007;1:33 - 41.
41. Gandhi T, Weingart S, Borus J, Seger A, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
42. Gurwitz J, Field T, Harrold L, Rothschild J, Debellis K, Seger A, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.
43. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411-26.
44. Meyboom RHB. Causal or Casual? The Role of Causality Assessment in Pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997;17:374-89.
45. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and Management. *Lancet* 2000;356:1255-59.
46. Hartigan-Go K, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson JK (ed). *Side Effects of Drugs Annual 23*. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. xxvii-xxxiii.
47. Meyboom RHB, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR. The Value of Reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction. *Drug Safety* 2000;23:95-9.
48. Aronson J, Ferner R. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003;327:1222-5.
49. Callréus T. Use of the Dose, Time, Susceptibility (DoTS) classification scheme for adverse drug reactions in pharmacovigilance planning. *Drug Saf* 2006;29:557-66.
50. Aronson JK, Ferner RE. EIDOS: A mechanistic classification of adverse drug effects. *Drug Saf* 2010;33:15-23.