

Farmacovigilancia

Módulo 1

Farmacovigilancia, generalidades

Historia de la farmacovigilancia

Los inicios de la farmacovigilancia como una intención de intervenir el potencial riesgo de causar daño que representa el uso de cualquier medicamento han tenido un marco de referencia a partir de catástrofes que han cobrado vidas. La farmacovigilancia intenta evitar que los medicamentos representen mayores riesgos que beneficios cuando son utilizados. Sin embargo, esto no ha sido un proceso espontáneo o que desde un inicio haya tenido este propósito. Los avances en este sentido han surgido como resultados de gestionar (a tiempo) la amenaza para la vida que se asume de forma intrínseca al usar cualquier medicamento.

El primer hecho histórico del que se conoce data ocurrió el 28 de enero de 1848 en Winlaton, una población cercana a Newcastle, Reino Unido. Allí, Hanna Greener, una joven sana de 15 años, quien meses antes había recibido de forma exitosa anestesia con éter dietílico para una extracción de una uña del pie, fue sometida, esta vez a anestesia general con Cloroformo para la extracción de otra uña del pie. Ese día Hannah falleció durante la anestesia, como consecuencia de una fibrilación auricular relacionada con la dosis de Cloroformo que recibió. La anestesia fue inducida por el Dr. Thomas Nathaniel Meggison, un académico de la Universidad de Edimburgo.

Este hecho generó conmoción en la comunidad científica, y como consecuencia, *Lancet*, promovió la notificación de estos episodios por parte de los anestesiólogos. Después de esto, se identificaron 109 casos de muerte (súbita) asociados con el uso de Cloroformo.

Este se conoce como el primer intento de establecer un sistema de notificación voluntaria de eventos adversos con medicamentos, desde un enfoque de entender estos episodios como situaciones no intencionadas que se asumen relacionadas con el uso de cualquier medicamento.



Otro suceso histórico que determinó la necesidad de desarrollar acciones conducentes a evaluar oportunamente la seguridad de los medicamentos corresponde al que ocurrió en 1937 en Estados Unidos. La reciente entrada en uso de las sulfonamidas y penicilinas en la terapéutica, como las únicas opciones de antimicrobianos que se presentaban en formas de administración oral, motivó a la *Massengil Company of Bristol* a realizar una formulación de un jarabe de sulfonamida diseñado para uso en niños. Durante ese año se registraron más de un centenar de muertes como consecuencia de la ingesta del jarabe, el cual contenía en su formulación como ingrediente, dietilenglicol, un solvente del que se venía alertando sobre su riesgo de toxicidad renal y a pesar de ello, fue incluido en la formulación. Este hecho, replanteó el marco legal existente hasta esa fecha y como resultado se reestructuró el ejercicio de la *Food and Drugs Administration* (FDA), esta vez, impartiendo un carácter de garantizar la seguridad de los productos de uso masivo (humano) en la población norteamericana.

La catástrofe más reciente que detonó a nivel internacional la preocupación de monitorear la seguridad de los medicamentos al ser consumidos en poblaciones fue el que ocurrió en Australia, Alemania y Gran Bretaña durante la década de 1960. Particularmente en Alemania, se registraron casos de malformaciones congénitas en recién nacidos, dadas por la aplasia de los huesos largos de las extremidades, conocida como focomelia. En un inicio, se consideraron factores genéticos, sin embargo, con la expansión de casos a Australia y Gran Bretaña, se consideró el estatus epidémico, donde se incluyeron factores ambientales, alimentación, radiaciones y condiciones ambientales. Fue en 1961 que se sugirió la relación de asociación entre el uso de un medicamento y la aparición de estas malformaciones. Todas las madres de los niños tenían en común el haber utilizado durante los primeros meses del embarazo, un medicamento (hipnótico) que resolvía

favorablemente los síntomas propios del período de gestación: náuseas y vómitos. Este medicamento corresponde a Talidomida. El desastre de la Talidomida, como se atribuyó este episodio en la Historia, causó malformaciones en miles de niños; sin embargo, fomentó que, a nivel internacional, se fortalecieran los marcos regulatorios para la aprobación de medicamentos. Por ejemplo, Alemania, que fue el país más afectado, antes de este desastre no disponía de un marco legal para regular la aprobación de medicamentos de uso humano. Fue así como, en 1968 se conformó el Comité Internacional de Reacciones Adversas por parte de los países miembros de la Organización Mundial de la Salud, cuyo propósito era el de promover la notificación de los episodios de eventos adversos relacionados con el uso de cualquier medicamento y de este modo, monitorear la seguridad de los mismo. Actualmente esta iniciativa se conoce como *Uppsala Monitoring Centre*, un centro consultor de la OMS, ubicado en la ciudad de Uppsala, Suecia y que monitorea las reacciones adversas a medicamentos reportadas desde los países miembros, generando señales y estableciendo relaciones de asociación entre el uso de un medicamento y la aparición o prevalencia de situaciones clínicas en poblaciones.

En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), es la autoridad sanitaria de referencia, creada en 1998, encargada de proteger y promover la salud de la población, mediante la gestión del riesgo asociada al consumo y uso de medicamentos, alimentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria. Desde el año 2000, se iniciaron acciones relacionadas con la promoción de la farmacovigilancia en el país. Actualmente, el INVIMA lidera el programa nacional de farmacovigilancia, el cual se conforma por diversos actores dentro de los cuales se destacan los fabricantes o titulares de registro sanitario, los profesionales sanitarios, las instituciones prestadoras de servicios de salud y los pacientes o sus cuidadores.

Las acciones en farmacovigilancia gestionan la información generada con relación a la seguridad de los medicamentos, para evitar que episodios como los ocurridos en 1848, 1937 y en la década de 1960 se repitan. Es compromiso tanto de las farmacéuticas como de los gobiernos, las sociedades civiles, los profesionales sanitarios, la comunidad científica, académica y la población en general, identificar, monitorear y gestionar la seguridad de los medicamentos.

Justificación de la Farmacovigilancia



En la actualidad, para otorgar la aprobación de uso en la población, las Autoridades Sanitarias exigen a los fabricantes de medicamentos demostrar que sus medicamentos cumplen con dos condiciones *sine qua non*: eficacia y seguridad, la cual se establece a través de la relación riesgo/beneficio, demostrando que además de generar efectos terapéuticos (eficacia) es además seguro (seguridad), es decir, que los beneficios (terapéuticos) que representa el medicamento, superan con notable ventaja a los riesgos inherentes al uso del mismo (reacciones adversas). Sin embargo, esto no siempre ha sido así, el desastre de la Talidomida generó que se adoptaran estas medidas por parte de las Autoridades Sanitarias de referencia, como FDA y EMA (antes EMEA), entre otras.

Es así que los ensayos clínicos controlados, son el "estándar de oro" en investigación clínica para demostrar que un medicamento destinado a uso humano, es eficaz y seguro, para una indicación específica, en una dosis específica, en una población limitada y con un tiempo de tratamiento determinado. Esto debido a que son los diseños que más se acercan a un experimento por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones causa-efecto. Si los resultados de esta intervención son favorables, demostrando que en efecto se alcanzan los resultados establecidos en el ensayo clínico y que, además, los eventos adversos presentados son esperados del fármaco y no amenazan la vida de los participantes del ensayo, es decir que su relación riesgo/beneficio es favorable.

Ensayos clínicos



Un ensayo clínico es un experimento controlado en voluntarios humanos que se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones contra enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo, incluido los medicamentos, así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas.

En síntesis, **un ensayo clínico** es un experimento con pacientes como sujetos de estudio, en el que se prueba un nuevo medicamento y se comparan al menos dos regímenes de tratamiento, uno de los cuales es denominado como control (pasivo o activo). Un control pasivo (o negativo) utiliza placebo, es decir, un producto inocuo, cuya preparación por sí misma es similar en presentación, tamaño, color, textura y sabor a la de la preparación activa.

Para que los ensayos clínicos controlados aleatorizados puedan establecer dichas relaciones causa-efecto con confiabilidad y reproducibilidad, las siguientes estrategias se deben establecer eficientemente:

- **Asignación de la maniobra de intervención mediante mecanismos de aleatorización** en sujetos con características homogéneas que permiten garantizar la comparabilidad de poblaciones.
- **Utilización de un grupo control** permite la comparación no sesgada de efectos de dos posibles tratamientos, el nuevo, habitual o placebo.
- **El cegamiento de los grupos de tratamiento** permite minimizar los posibles sesgos de información y posibilita la comparabilidad de información.

Fases de los ensayos clínicos

La investigación clínica de un nuevo agente terapéutico (medicamento o vacuna), se divide en las siguientes fases:

Fase I

Incluye grupos de entre 20 y 80 participantes. Se desarrollan en sujetos sanos o con morbilidades. Busca establecer:

- Acciones farmacológicas.
- Metabolismo de los fármacos en humanos.
- Mecanismos de acción.
- Reacciones adversas asociadas con el incremento de dosis (toxicidad).
- Eficacia.

Durante esta fase se cuantifican ampliamente los efectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y farmacológicos, los cuales permiten planear la fase 2.

Fase II

Incluye estudios clínicos controlados para evaluar la eficacia de un fármaco en una indicación específica. Incluye grupos entre 150 – 300 sujetos con la enfermedad o condición de estudio. Establece los efectos adversos (reacciones adversas) más comunes y los riesgos asociados con el uso del nuevo fármaco, además que se determina la posología de este.

Puede subdividirse en fase IIA, en la cual se establece si la intervención (nuevo fármaco) es suficientemente eficaz para justificar un estudio adicional. La fase IIB estima la eficacia y la magnitud de esta.

Fase III


En función de la eficacia estimada en la Fase II, la Fase III evalúa seguridad, eficacia y efectividad que son necesarias para evaluar la relación beneficio-riesgo. Incluye grupos entre 250 – 4000 participantes que cumplan criterios de selección del estudio.

Fase IV

También conocidos como estudios postcomercialización, evalúan particularmente la seguridad de los medicamentos cuando se utilizan en poblaciones, después de recibir autorización para su comercialización.

Desarrollo de un medicamento

Características de las Fases de Investigación Clínica

Características de los ensayos	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Diseño de estudio	Descriptivo (un grupo)	Comparativo, ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Descriptivo, comparativo
Población	Sujetos sanos	Acorde con criterios de selección	Acorde con criterios de selección	Todo tipo de pacientes
Grupo de comparación	No hay	Placebo 	Placebo o fármaco similar	Sin comparador, o contra fármaco similar
Objetivo principal	Seguridad	Seguridad y eficacia	Eficacia, efectividad, seguridad	Seguridad
Variables de eficacia	No hay	Síntomas y subrogados	Datos relevantes desde el punto de vista clínico	Datos relevantes desde el punto de vista clínico
Variables de seguridad	Eventos adversos comunes	Eventos adversos comunes	Eventos adversos menos comunes	Todos los eventos adversos
Duración	semanas	semana, meses	meses, años	Corta (semanas, meses) o larga (meses, años)
Número participantes	20 - 80	150 - 300	250 - 4000	Miles

De este modo, la información sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos generada desde los ensayos clínicos es limitada considerando el alcance (limitado) de estos estudios, los cuales incluyen una población reducida que se expone al uso del medicamento, en comparación con la población (millones) que utilizará el medicamento a lo largo de un tiempo mucho mayor que en el que se desarrollan los ensayos clínicos. Así mismo, en el desarrollo de estas investigaciones, **no se incluyen**

segmentos de población como niños, mujeres embarazadas o ancianos, los cuales inevitablemente utilizarán los medicamentos en su fase de comercialización.

Así mismo, con base en la información obtenida de los ensayos clínicos con respecto a la seguridad y eficacia (relación riesgo/beneficio), se otorga una autorización de uso por parte de la Autoridad Sanitaria, para la indicación estudiada. Esta autorización se otorga a través de un **Registro Sanitario**, el cual tiene una vigencia limitada, que **en Colombia se establece para un periodo de 5 años**. Pasado este tiempo, la Autoridad Sanitaria evalúa el comportamiento de la eficacia y seguridad del medicamento, con base en lo cual decide la renovación del registro. Esta información la obtiene a través de los reportes de eventos adversos allegados al programa nacional de farmacovigilancia.

En este sentido, la farmacovigilancia se constituye en la estrategia a través de la cual se continúa evaluando la seguridad de los medicamentos en su etapa de comercialización, lo cual es menester de todos los segmentos de población que utilizan estos insumos en salud, desde los fabricantes y autoridades sanitarias como a los pacientes, sus cuidadores, profesionales sanitarios, comunidades científicas, académicas y población civil.

Marco normativo vigente



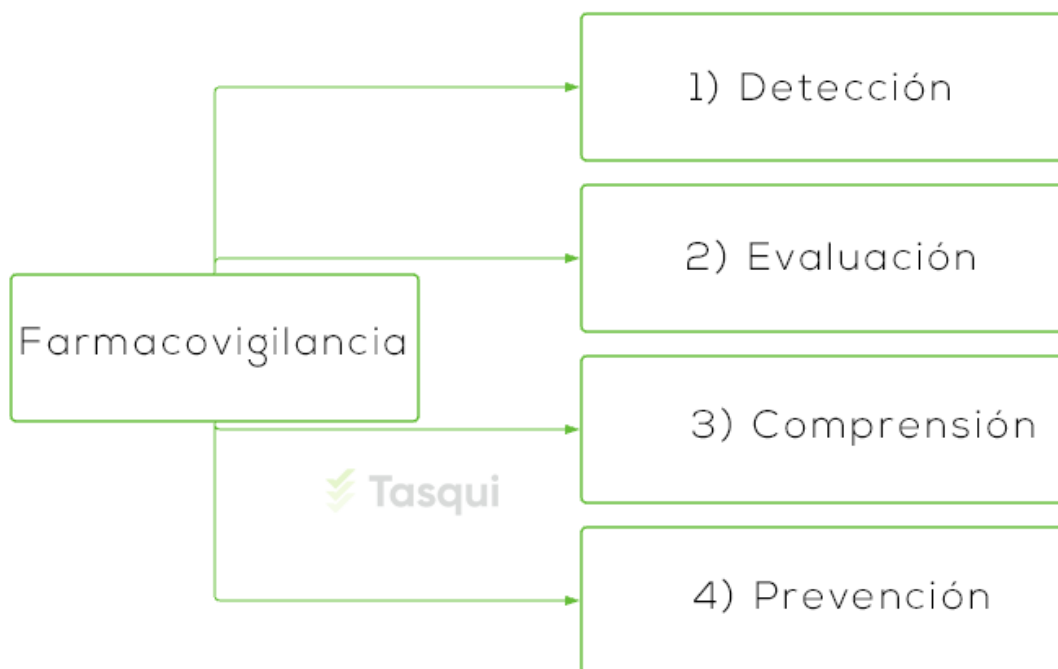
Decreto 780 de 2016. Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. Derogó el Decreto 2200 de 2005, el cual reconoce al servicio farmacéutico como servicio en salud, designando sus objetivos, responsabilidades, clasificación y procesos que debe desarrollar, dentro de lo cual se menciona el desarrollo del programa de farmacovigilancia institucional.

Resolución 1403 de 2007. Establece el modelo de gestión del servicio farmacéutico. Determina las responsabilidades del servicio farmacéutico con respecto a la implementación del programa institucional de farmacovigilancia.

Resolución 3100 de 2019. Determina el conjunto de estándares y requisitos mínimos para habilitar los servicios en salud, destacando como requisito la gestión de riesgo relacionado con el uso de medicamentos.

Decreto 677 de 1995. Reglamenta el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria de medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. En su Artículo 146, establece que el INVIMA reglamentará lo relativo a los reportes de información, su contenido y periodicidad.

Farmacovigilancia, definición



La Farmacovigilancia se considera como la disciplina encargada de la **detección, evaluación, comprensión y prevención** de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos Eventos adversos con medicamentos (EAM). Este concepto a su vez determina cuatro grandes procesos inmersos en el desarrollo de la farmacovigilancia:

Detección. Implica el desarrollo de acciones o actividades encaminadas a detectar oportunamente, todas las sospechas de situaciones que puedan considerarse como eventos adversos, es decir, situaciones no favorables relacionadas con el uso de

cualquier medicamento. Así mismo, implica que además de ser detectadas, estas sean debidamente documentadas (en los respectivos formatos), tratando de garantizar calidad de la información para su posterior análisis o evaluación.

Evaluación. Es el proceso de evaluar o analizar los datos generados en los reportes, estableciendo relaciones de asociación entre los medicamentos sospechosos y la aparición de los problemas de salud relacionados con el uso de los mismos. Este proceso implica que los reportes generados contengan calidad en la información, para reducir el sesgo inherente al análisis (sesgo del observador). El análisis se realiza en función de la información disponible.

Comprensión. En función de la información disponible, se intentan comprender las causas de los eventos adversos, si estos en efecto se explican a través del uso de los medicamentos sospechosos.

Prevención. Corresponde a la actividad de realimentar los riesgos detectados en el análisis, para gestionar su incidencia y facilitar la toma de decisiones conducentes a garantizar la seguridad de los medicamentos.

Alcance de la Farmacovigilancia



En su desarrollo, la farmacovigilancia incluye los siguientes acontecimientos:

- Eventos Adversos a Medicamentos y Reacciones Adversas a Medicamentos.
- Errores de medicación.
- Medicamentos falsificados o de calidad inferior o subestándar.
- Falta de efectividad de los medicamentos.
- Uso indebido y/o abuso de medicamentos.
- Interacción entre medicamentos (farmacológicas).

La farmacovigilancia no incluye en su alcance, el seguimiento de la calidad y seguridad de los dispositivos médicos, lo cual es del alcance de la Tecnovigilancia, por tanto, no es factible incluir en la gestión de un programa de farmacovigilancia, la evaluación de los riesgos representados a través del uso de dispositivos médicos. La Tecnovigilancia, a pesar de ser una actividad de gestión de riesgo, tiene su propio marco legal, técnico y operativo, por lo que no se debe tergiversar el alcance de estos programas.

Objetivos de la Farmacovigilancia



- Mejorar la salud pública y la seguridad con relación al uso de medicamentos.
- Detectar oportunamente problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de detección y notificación de eventos adversos con medicamentos y su efectiva comunicación al público.

Eventos adversos a medicamentos (EAM)

También conocidos como acontecimientos adversos, corresponden a cualquier suceso médico desafortunado, no intencionado, que ocurre durante el tratamiento con un medicamento, causando afectación a la calidad de vida de un individuo, daño, malestar, deterioro de la salud, discapacidad o incapacidad, pero que no tiene relación causal directa con ese tratamiento, aunque se observa coincidencia en el tiempo.



Es decir, a pesar de que el medicamento sospechoso esté implicado como posible causa del evento, no es definitivo que este haya sido en efecto la causa definitiva (probada). En este sentido, lo que ocurre *a priori* a un análisis (de información), son en efecto, eventos o acontecimientos adversos, ya que, a pesar de sospechar de un medicamento como la causa de un efecto no deseado, aún no se ha establecido una clara relación de asociación entre la administración o uso del medicamento (sospechoso) y la aparición del efecto no deseado.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM)



También conocidos como **efectos adversos o efectos no deseados**, son reacciones nocivas y no intencionadas que se presentan tras la administración de un medicamento, a dosis habitualmente utilizadas (en la especie humana), para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica. Este concepto, establece como requisito, que para considerar un acontecimiento adverso (EAM) como una reacción adversa (RAM), exista una clara relación de causalidad, es decir, que sea probada y esté claramente establecida la relación de asociación entre el uso del medicamento y la aparición de la RAM.

Otro concepto de RAM es el que establece que corresponden a efectos no deseables, atribuibles a la administración de un medicamento.

El concepto de RAM no incluye a las intoxicaciones, voluntarias o no, o sobredosis. Parte del hecho de que el medicamento (sospechoso) haya sido utilizado en márgenes terapéuticos adecuados, ya que, en un escenario de probabilidad, es esperado que cuando un medicamento se utilice en sobredosis, este genere efectos adversos.

Así mismo, este concepto impone el hecho de que el medicamento haya sido utilizado para las indicaciones que fue autorizado, por tanto, los usos off-label (por fuera de la etiqueta), que corresponden a usos para fines o indicaciones no autorizadas por la Autoridad Sanitaria, eximen de responsabilidad a los fabricantes o titulares de registro sanitario, de las implicaciones de seguridad que esto represente. En este sentido, desde el punto de vista de evitabilidad, estas reacciones, en caso de que se presenten, son prevenibles.

Errores de medicación (EM)



Los errores de medicación (EM) son situaciones no deseadas, desafortunadas, no intencionadas, que pueden evitarse y que son causados por **la utilización inadecuada de un medicamento**, causando lesión o daño, particularmente cuando la medicación está bajo el control del personal sanitario, del paciente o su cuidador o del consumidor. Estos episodios son de interés para los programas de seguridad del paciente, ya que representan además de sobrecostos innecesarios en la atención en salud, impacto negativo en la expectativa de vida de los pacientes y aumento de la iatrogenia. Estos errores, pueden presentarse durante la prescripción, dispensación, almacenamiento, administración o uso de un medicamento.

Desde la perspectiva de evitabilidad, es decir, de evitar EAM innecesarios, los cuales pueden implicar internación hospitalaria, uso de otros medicamentos para resolver el efecto no deseado, incapacidad o discapacidad, muerte o afectación al feto o al recién nacido, todos los EAM prevenibles se consideran EM, es decir, que se pueden prevenir.

Como estrategia de intervención de los EM, en el escenario de prestación de servicios de salud, se promueve la implementación de protocolos para el desarrollo de los distintos procesos donde es probable la aparición de EM, tales como prescripción, dispensación, almacenamiento y administración o uso de medicamentos. Esta estrategia, debe ser adoptada con una postura institucional, asumiendo un enfoque de proactividad y prevención, alejado de un carácter punitivo.

Diferencia entre EAM, RAM y EM

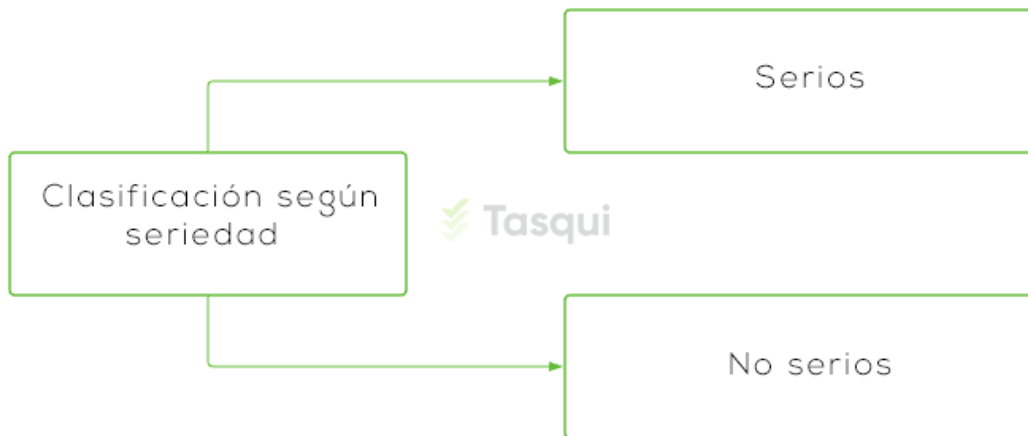


Cuando se utiliza un medicamento, en dosis habituales, para las indicaciones autorizadas y ocurre un acontecimiento adverso (o EAM), justo en ese momento, a pesar de sospechar del medicamento como la causa del efecto no deseado, aún no se ha establecido una clara relación de asociación entre la administración o uso del medicamento (sospechoso) y la aparición del efecto no deseado. Posteriormente, luego de documentar el EAM y analizar la información, logrando establecer una clara relación de causalidad, es decir, que sea probada y esté claramente establecida la relación de asociación entre el uso del medicamento y la aparición del efecto no deseado (RAM), se dice entonces que el EAM es además una RAM, ya que el efecto no deseado se explica claramente a través de la administración del medicamento sospecho, más que por la condición clínica de base, o por el uso de otros medicamentos (concomitantes) o en general, por otra condición que igualmente pudiera explicar la causa del efecto no deseado.

En ese sentido, **la diferencia entre un EAM y una RAM es la relación de causalidad.** En síntesis, en el contexto de uso cotidiano de un medicamento tanto en el escenario hospitalario como ambulatorio, se presentan EAM que pudieran ser RAM o EM. Las RAM, desde la perspectiva de evitabilidad, son inevitables, ya que pueden aparecer incluso cuando el medicamento se utiliza de forma adecuada y en el paciente se han descartado antecedentes alérgicos. Sin embargo, los EM, a todas luces son situaciones prevenibles que representan el riesgo de daño o muerte de forma innecesaria.

Clasificación según seriedad

Los EAM y RAM desde el punto de vista de impacto en la calidad de vida de un individuo, **se clasifican en Serios y No serios**. La evaluación de la seriedad de un EAM/RAM requiere considerar la intensidad, duración, extensión y el contexto particular en el cual se presentó.



Un EAM/RAM es serio (o grave) cuando:

- Produce muerte.
- Amenaza la vida.
- Se considera una condición clínica importante.
- Produce incapacidad permanente o sustancial.
- Requiere o prolonga hospitalización.
- Produce anomalías congénitas (Ej., Talidomida).
- Genera procesos malignos (neoplasias).

Los EAM/RAM que no cumplan con alguna de estas condiciones, se consideran no serios.

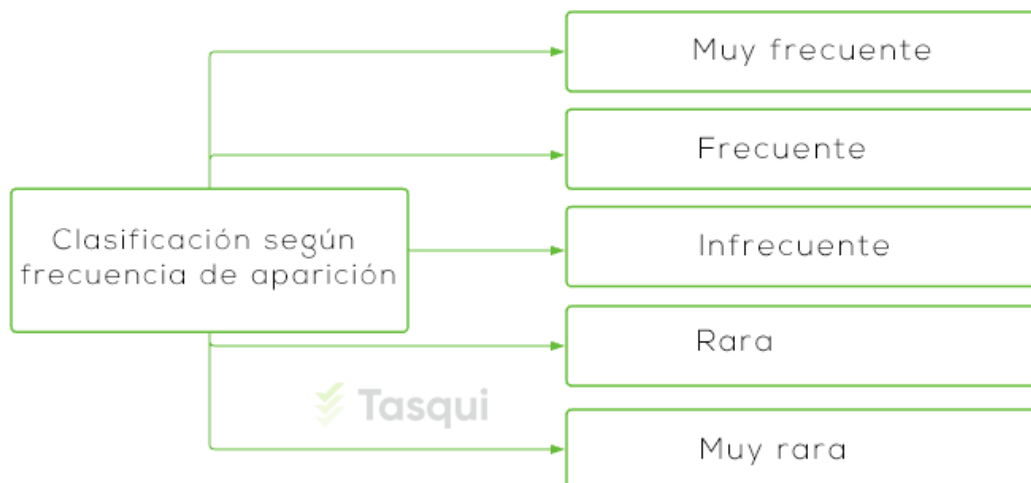
Sin embargo, los EAM/RAM no serios pueden ser:

- **Leves:** Corresponden a manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica para su resolución, que no justifican suspender el tratamiento y que resuelven de forma autónoma sin dejar secuelas.

- **Moderadas:** Se constituyen en situaciones clínicas importantes, que no representan amenaza inmediata para la vida del paciente, pero implican el uso de medidas terapéuticas o la interrupción del medicamento (sospechoso) para su resolución.

Clasificación según frecuencia de aparición

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), según la frecuencia de aparición (incidencia), establece la siguiente clasificación para las RAM:

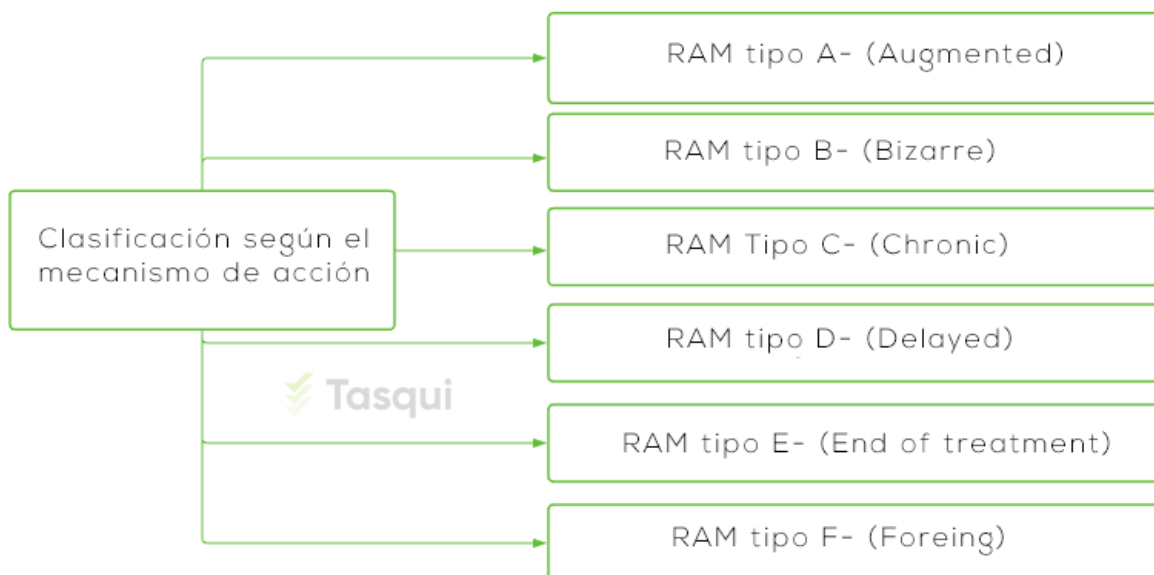


- **Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. ($\geq 1/10$)
- **Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que $1/100$ pero menor que $1/10$. ($1/100 \leq < 1/10$)
- **Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a $1/1.000$ pero menor de $1/100$. ($\geq 1/1.000 \leq < 1/100$)
- **Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a $1/10.000$ pero menor que $1/1.000$. ($\geq 1/10.000 \leq < 1/1.000$)
- **Muy rara.** Se producen con una frecuencia menor de $1/10.000$. ($< 1/10.000$)

Es así como las reacciones raras y muy raras, requieren exposiciones en grupos numerosos (iguales o mayores a 10.000), los cuales no se alcanzan en los ensayos clínicos, es decir, las reacciones raras y muy raras, suelen aparecer cuando los medicamentos son utilizados en su etapa de comercialización y por lo general, cuando estos llevan varios años de ser utilizados en grandes poblaciones.

Este tipo de reacciones (raras y muy raras), suelen ser serias (o graves) en términos de seriedad, por lo cual, su detección y notificación son importantes para efectos de su posterior gestión. Los ensayos clínicos, debido a las limitaciones de su alcance, diseño y población, no son sensibles para detectar reacciones adversas raras o muy raras.

Clasificación según el mecanismo de acción



De acuerdo con las consideraciones farmacológicas, las RAM se clasifican así:

RAM tipo A- (*Augmented*) Dosis Dependiente: Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa, debidos a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes.

RAM tipo B – (Bizarre) Dosis Independiente: Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o las alergias. Casi siempre son impredecibles, y difíciles de evitar.

Las RAM tipo B, se organizan en cuatro grupos:

- **Reacción de tipo 1.** También conocida como reacción anafilactoide inmediata o de hipersensibilidad inmediata, está mediada por la interacción del medicamento (alergeno) y los anticuerpos IgE. Ej., alergias a penicilinas.
- **Reacción de tipo 2** o Citotóxica. Se da a través de reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y un anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Ej., anemias hemolíticas atribuibles a medicamentos, agranulocitosis, entre otras.
- **Reacción de tipo 3.** Está mediada a través de un complejo inmune que se deposita en las células del tejido u órgano blanco.
- **Reacción de tipo 4.** Se origina a través de la interacción directa entre el medicamento (alergeno) y los linfocitos sensibilizados, la cual también se conoce como reacción alérgica retardada. Ej., dermatitis por contacto.

RAM Tipo C- (Chronic): Se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad "espontánea". Los efectos de Tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Los efectos de Tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo estar relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación con el fármaco.

RAM tipo D- (Delayed): Son poco frecuentes y aparecen un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.

RAM tipo E- (End of treatment): Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote).

RAM tipo F – (Foreing): Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

Problemas relacionados con medicamentos (PRM), Problemas relacionados con la utilización de medicamentos (PRUM) y su relación con la farmacovigilancia.



Los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) se definen como **situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación**. A su vez, los **resultados negativos asociados a la medicación (RNM)**, corresponden a **resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos**. Desde la perspectiva de la farmacovigilancia, el concepto de PMR es análogo del respectivo a RAM, siendo estas situaciones desafortunadas, no intencionadas que ocurren durante un tratamiento farmacológico, en las dosis habitualmente utilizadas, existiendo una clara relación causa-efecto, entre la administración o uso del medicamento y la aparición del efecto adverso (no deseado).

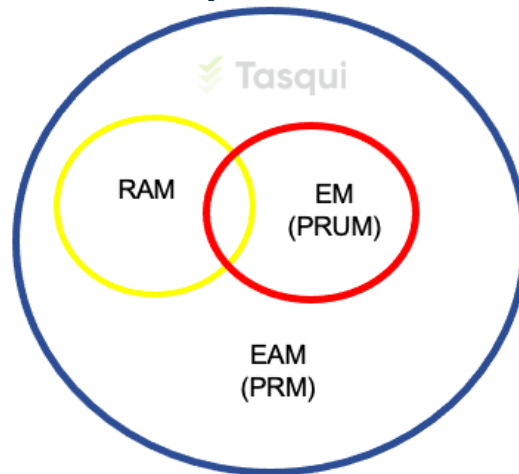
Por su parte, los Problemas relacionados con el uso de medicamentos (PRUM), se definen como situaciones conducentes a la aparición de PRM. En un sentido práctico, los PRUM corresponden a Errores de medicación, los cuales además son de interés para los programas de farmacovigilancia

Es importante precisar que no necesariamente toda RAM se deba a un error de medicación, ya que como explicó previamente, estas (RAM) pueden ocurrir incluso en un contexto de uso recomendado del medicamento.

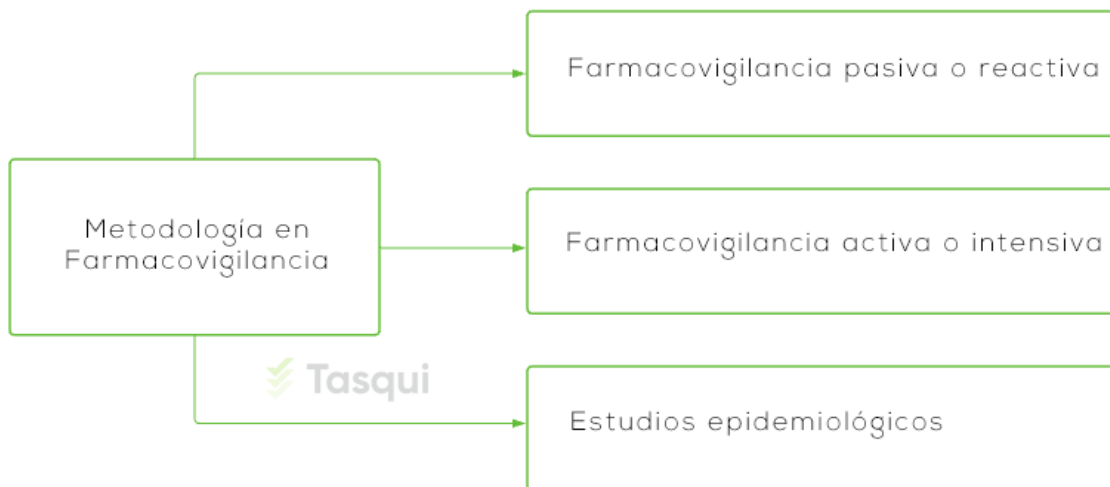
Es así como, en un momento inicial, mientras no se demuestre una clara relación causa-efecto (causalidad) entre el uso de un medicamento y la aparición de un efecto no deseado, **toda RAM es un EAM**. Sin embargo, no todos los EAM se deben considerar una RAM, hasta no demostrar, como se indicó, la causalidad

(imputabilidad). Dicho lo anterior, un EAM, puede corresponder a una RAM o también a un EM.

Relación entre EAM, RAM y EM



Metodología en Farmacovigilancia



En el desarrollo de la farmacovigilancia se emplean diversas metodologías, dentro de las cuales, las más comunes corresponden a:

Farmacovigilancia pasiva o reactiva. Se fundamenta en sistema de notificaciones espontáneo (voluntario), basado en la detección y notificación de sospechas de eventos adversos por parte de los profesionales sanitarios, pacientes y sus cuidadores. Esta información se canaliza a nivel central con la Autoridad Sanitaria.

Corresponde a la metodología más costo-efectiva y es la más usada por los sistemas de vigilancia en salud pública. Como limitaciones de esta metodología se resalta que es reactiva, es decir, va después de un EAM, no se anticipa al suceso desafortunado, depende del grado de consciencia desarrollado por los profesionales sanitarios para la notificación espontánea y que, además, esta contenga calidad en la información para su respectiva evaluación.

Farmacovigilancia activa o intensiva. Se basa en la recolección sistemática y detallada de la información de todos los eventos adversos que se puedan presentar en determinados grupos de población, los cuales pueden estar:

- ***Centrados en el paciente.***
- ***Centrados en el medicamento.***

Estudios epidemiológicos. Buscan establecer relaciones de asociación (causa-efecto) entre la exposición al riesgo (uso de un medicamento) y la aparición de reacciones adversas en grupos de población. Los más usados son:

- Estudios de cohortes.
- Estudios de casos y controles.

Señales

Una señal, también conocida como alerta, corresponde a una información comunicada oficialmente sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, lo cual previamente se desconocía. La generación de señales usualmente se da desde los centros de farmacovigilancia donde se reciben grandes cantidades de notificaciones que describen efectos no deseados atribuibles a uno o varios medicamentos.