

FARMACOVIGILANCIA DESDE DIVERSAS OPTICAS

Comentario a artículos de la edición de 03JUL04 de BMJ.

Omar Segura, MD-MSc
Miembro / Proyectista
Federación Médica Colombiana

Saludos a los gomosos de la farmacovigilancia en Colombia. Lo que ustedes leerán a continuación aparecerá también en la nueva página del Proyecto Observatorio del Medicamento www.observamed.org, en la sección correspondiente a farmacovigilancia. Invito, en nombre del equipo Observamed, a que visiten, critiquen y ayuden a crecer a esta página.

La extensión del presente documento tiene un poderoso motivo: la edición del 02JUL04 de la revista BMJ ha estado dedicada al problema de las reacciones adversas a medicamentos. Ciertamente no es la primera vez que dicha revista publica artículos relativos al tema. Pero es posiblemente la primera vez que dedica una importante extensión de su edición semanal al mismo.

Dicha extensión obedece a que diversos artículos, cartas y comentarios editoriales tocan la problemática desde diversos ángulos más allá de lo estrictamente técnico: aspectos tales como economía en salud, salud pública, farmacoepidemiología, medicinas complementarias, incluso psicología son abordados en relación al problema de los fenómenos adversos a medicamentos. Dicha extensión obedece a que la seguridad del medicamento, objeto desde hace más de 30 años de lo que hoy conocemos como farmacovigilancia, ha cobrado cada vez más importancia en el estudio de los determinantes de salud-enfermedad relacionados con los medicamentos.

En el presente texto se ofrecen varias referencias de esta edición de BMJ, junto con algunos comentarios.

En Inglaterra (1), una de cada 16 admisiones hospitalarias lo fue entre 2002 y 2003 por una Reacción Adversa a Medicamento (RAM), con una duración promedio de 8 días, habiendo sido destinada por la administración de los hospitales hasta 4% de su capacidad de camas; 0,15% de 18820 pacientes con RAM murieron. La mayoría de las reacciones se debieron a aspirina, diuréticos, warfarina y AINES; la RAM más común fue sangrado de vías digestivas altas (HVDA). Según las estimaciones de Pirmohamed y su grupo, las RAM le cuestan al sistema de salud británico 466 millones de libras esterlinas por año, unos USD 847 millones, unos 2,3 billones de pesos colombianos. El equivalente del 3 % del PIB colombiano: una proyección reciente (2) sugirió, en un escenario constante de muy bajo número de reportes RAM, un valor 30 veces menor para el medio colombiano.

Greenhalgh pregunta (3) cómo separar el manejo del caso individual de RAM del manejo del conjunto de casos totales y cuál es el trasfondo psicológico tras la toma de decisiones sobre el particular. En sí misma, es una pregunta aún no resuelta de forma definitiva, ya

que atañe a la relación entre vigilancia epidemiológica de primera generación y vigilancia en salud pública. Una opción de respuesta es que la agencia reguladora de medicamentos en cada país, contando con la asesoría adecuada, puede dar respuesta tanto al caso general como al caso individual, lo cual genera la "contraindicación" a partir de la confirmación de la "reacción adversa confirmada". Concepto que va en contravía de una reciente declaración del INVIMA (4), a propósito de la celebrada y muy necesaria afiliación de Colombia a la red de monitoreo de medicamentos con base en Uppsala (Suecia), en el sentido de que sólo el UMC puede decidir cuál medicamento es riesgoso y cual no. Debe recordarse que factores de posología, de indicación, de genética, de idiosincrasia, de interacción medicamento-alimento local pueden influir (por no tocar el caso de un delito contra el medicamento), al punto que la respuesta de un anglosajón frente a un medicamento puede ser radicalmente diferente a la de un colombiano, lo cual obliga al INVIMA a intervenir y a no dejar la responsabilidad de decisión final en manos extranjeras (lo que no le impide a su personal consultar o contar con asesoría si cabe el caso).

Tucker (5) plantea que la posibilidad de variaciones regionales, demográficas y medioambientales deben tenerse en cuenta al nivel de covariables en un estudio de pruebas genéticas. Porque otra posibilidad de respuesta ha sido prevista en la farmacogenética y en la farmacogenómica; sin embargo, como Jano, tiene dos caras: útiles y beneficiosas tal como lo plantean Greenhalgh (3) y Tucker (5), el carácter costoso, especializado y potencialmente excluyente de este tipo de pruebas puede limitar su utilidad tanto como pueda generar y expandir nuevos frentes de investigación médica y médico-legal en nuestro medio.

Estas opciones llevan a su vez a importantes consideraciones de criterios y decisiones clínicas por parte del galeno, sobre todo el especializado, sobre la conveniencia o no de prescribir el medicamento para un paciente dado. Situación que muchas veces no es cubierta por la letra de la ley y que significa adentrarse en los terrenos de las probabilidades a priori y a posteriori, evocando el análisis bayesiano de un problema clínico. Porque la ley no establece cómo siente un paciente o su familia (en el caso del anciano, del niño o del lisiado) ni tampoco establece cómo deben manejar un riesgo o qué sentir ante una decisión crítica, eso solo lo percibe el paciente, lo sospecha el médico y lo confirma un equipo multidisciplinar. Tampoco la ley establece que existan sesgos en la forma de considerar el riesgo, ni mucho menos camina al paso de los avances en farmacología que, en lo tocante a descubrimiento de nuevos grupos de medicamentos, se ha vuelto más lento.

Hay algo más: frente al carácter general y amplio de la salud pública, se pone de relieve el problema personal, como si una epidemiología de la causalidad y del $n=1$ (en alusión a los estudios experimentales cruzados con tamaño de muestra $n = 1$) se estuviese abriendo camino. Donde el ensayo clínico aleatorio, lejos de perder totalmente su utilidad, servirá no obstante para definir marcos generales, para apoyar regulaciones, pero no para dictar la última palabra en el consultorio, posibilitando al mismo tiempo la realización de estudios epidemiológicos para probar hipótesis de causalidad. Una vía que, leyendo entre líneas, parece sugerir el profesor Stricker (6) habida cuenta de que la farmacovigilancia, contra la

creencia usual, no se puede tratar como un sistema de vigilancia epidemiológica cualquiera, debido a factores de índole económica, a la frecuencia y severidad de los eventos adversos, a las relaciones entre dosis, a la evolución en el tiempo y a los factores de susceptibilidad individual (5, 6).

Esto es ejemplificado en casos como el estudio de los efectos de la interacción del hipérico (hierba de San Juan) en la biodisponibilidad de algunos medicamentos, que han utilizado diseños de tipo "antes y después" (mejor, de medición pareada). Remplace el lector hipérico por pomelos o por cannabis (después de todo una hierba) y el sentido del problema seguirá igual.

Otro de los problemas existentes, muy en boga actualmente en Colombia, es el citado por Srinivas (7), donde no es sólo "fraternidad médica", sino también "educación médica continua", "comunicación libre y espontánea". Al parecer, la forma de estudiar y de enseñar farmacología no parece ajustarse del todo bien a las necesidades del futuro profesional de salud (recordemos que no sólo el médico estudia farmacología), debido posiblemente a su carácter de ciencia básica un tanto separada de la práctica clínica diaria, o a la falta de generación de competencias específicas e integradas en la materia, con una importante necesidad de conocer también el trasfondo epidemiológico de la llamada "incidencia de fondo" de una reacción adversa (ejemplo, arritmias por antiarrítmicos): "los eventos adversos no pueden ser detectados sin observadores profesionales y astutos" cita el profesor Stricker(6), hecho que implica educación basada en competencias. Vacío o nicho que han venido ocupando los laboratorios y sus visitantes médicos, quienes sugieren medicamentos a prescribir (7), infortunadamente con un sesgo comercial en más de una ocasión (8). A nivel nacional, la problemática de la docencia de farmacoepidemiología y farmacovigilancia ha sido reportada en por lo menos un estudio, el cual exploró la concordancia entre el conocimiento subjetivo y objetivo de los profesores de farmacología sobre farmacovigilancia en facultades de medicina colombianas (9).

Las reacciones adversas a medicamentos, adicionalmente, no han sido apropiadamente comprendidas como fenómeno epidemiológico, sino (y equivocadamente) como "falla del médico". Esto de hecho suele ser raro en presencia de un médico bien entrenado y de un medicamento en óptimas condiciones, de lo contrario aparecen las llamadas "fallas terapéuticas". Aquí es donde la farmacovigilancia tiene lugar: el miedo a reportar es una barrera que no se rompe sólo con decretos u ordenanzas oficiales, sino con educación continua y comunicación entre colegas. Dado el problema tan serio que constituyen los delitos contra el medicamento (que no son objeto de la farmacovigilancia pero que sí puede ayudar a investigar), lejos de ser una razón para el silencio, deben ser una razón para la denuncia: el médico también estará enfermo en algún momento de su vida.

Los medicamentos tienen dos caras: "tout est poison, rien est poison, tout est question de dose" (todo es veneno, nada es veneno, todo es cuestión de dosis). Siendo posible agregar aquí "indicación y contraindicación". Cabe aquí citar dos ejemplos: dipirona y talidomida. La "rehabilitación" de tales medicamentos ha partido del esfuerzo de discutir sus problemas y sacarle provecho a sus ventajas. Y eso lo deben hacer los cuerpos u organismos centrales citados por Srinivas (7). En Colombia, a nivel nacional, es el

INVIMA, en cabeza de su Comisión Revisora, apoyado por su Grupo de Farmacovigilancia; en Inglaterra es el MCA. Pero igual el Estado puede (y debe, por cuanto nadie tiene el saber total) recibir en la materia conceptos de expertos, opiniones sugeridas y bien argumentadas a partir de la investigación en la Universidad y de la actividad de foros virtuales o de congresos, que a su vez harán más ágil tanto el reporte como la decisión. En este sentido en el INVIMA son captadas, aparte de los formatos FORAM, las quejas de los usuarios sobre productos farmacéuticos a través de su oficina de quejas y reclamos, siendo materia de evolución constante los protocolos de análisis y de decisión sobre las señales, que deben orientarse dinámicamente hacia la verificación, cuantificación y valoración de señales (6) . También ya existe, en su fase de desarrollo, una iniciativa académica con esa finalidad de aporte y apoyo (10) generada por la alianza Federación Médica Colombiana, Medicentro e Infomed. Estas tendencias pueden servir como alternativa y respuesta autóctona a las dos fuentes de información sobre RAM usualmente más citadas, la literatura médica y los centros de monitoreo (6), cuyo acceso, procesamiento y difusión de la información suelen ser más lentos que lo necesario (en rango de meses) y estar limitados a comunidades específicas (vg. países desarrollados).

Este tipo de programas debe ser de largo alcance y dedicación, si se considera que medidas de salud pública tomadas en respuesta a problemas derivados de carencia de una vitamina o a un fenómeno adverso por medicamento (11) llevaron a decisiones a mediados del siglo XX cuyas consecuencias aún son objeto de discusión, por la carencia de datos (y de análisis) de seguimiento en el tiempo. Aspectos como la inercia y la negligencia, que en nuestro medio pueden ser incluso potenciados por la "flexibilización laboral del sector público" (12) y la carencia de recursos adecuados de trabajo, pueden afectar también el interés público debido a la presencia de errores sistemáticos en los análisis, errores potencialmente indetectables por auditores inexpertos, llevando al descuido en el seguimiento de los problemas relacionados con la prescripción de medicamentos. Aquí surge sin embargo un punto, el cual es el derecho de la población versus el derecho del sujeto, quien quizá quiera consumir un producto que no esté enriquecido con determinada vitamina o quiera evitar el uso de un medicamento dado que recibió alguna información sobre el mismo, en especial si la información proviene de publicaciones científicas(11), como por ejemplo la discusión sobre el riesgo de suicidio luego del consumo de antidepresivos en adolescentes (13), donde el debate está lejos de terminar, no se sabe cuál es el peso real de los antidepresivos en la reducción de la tasa de suicidios y la mayoría de los estudios no son de largo alcance para valorar los efectos a largo plazo de dicho grupo farmacológico.

La farmacovigilancia, aún con más de 30 años en el mundo como actividad formalizada, tiene todavía mucho por recorrer, muchos obstáculos por superar, mucho conocimiento que generar... y mucha gente que proteger!.

REFERENCIAS

1. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/15>
2. Segura O, Maldonado CE. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. *Biomedica* 2003, 23(4): 401-407.
3. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/47>

4. <http://www.invima.gov.co/noticias/wmview.php?ArtID=78>
5. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/4>
6. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/44>
7. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/51-a>
8. Woloshin S, Schwartz LM, Tremmel J, Welch HG. Direct-to-consumer advertisements for prescription drugs: What are Americans being sold?. *Lancet* 2001, 358(9288): 1141-1146.
9. Segura O, Pacific H. Tendencias en relación con la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología - Un sondeo de opinión entre docentes de farmacología de facultades de medicina colombianas. *Acta Médica Col* 2002, 28: 112-116.
10. <http://observamed.org>
11. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/41>
12. http://www.portafolio.com.co/hist_imp/porta_secc/porta_econ/2004-07-01/ARTICULO-WEB-NOTA_INTERIOR_PORTA-1724434.html
13. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7456/34>