

VIGILANCIA FARMACOLOGICA EN CUBA. SITUACION ACTUAL

Francisco Debesa García¹, Giset Jiménez², Julián Pérez Peña³

¹ Sección de Información Científica-terapéutica y Farmacovigilancia, Centro Nacional para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. CDF

² Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF

³ Centro Nacional para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. (CDF)

Introducción

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente recientes. A comienzos del S XIX y aun del S XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas.¹

La utilización de fármacos para el tratamiento de las enfermedades ha permitido al médico influir favorablemente sobre el pronóstico de las mismas, pero al mismo tiempo ha propiciado la aparición de numerosos y variados efectos no deseados y de consecuencias desfavorables para la salud de la población. El conocimiento incompleto sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los medicamentos constituye actualmente una de las mayores debilidades de la terapéutica moderna.

El problema de los efectos adversos de los medicamentos no es nuevo. Desde tiempos inmemorables, la sabiduría popular afirmaba que "Hay remedios peores que la enfermedad" Sin duda, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son tan antiguas como la historia y es lógico que así sea si se tiene en cuenta que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio pero también como un veneno. En cualquier caso las primeras encuestas formales de la era contemporánea sobre problemas de seguridad de medicamentos datan de finales del siglo pasado, entre algunos ejemplos que ilustran esto tenemos se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales.¹

Esto no significa que las RAM fueran descubiertas de manera mas o menos rápida. Transcurrieron casi 40 años desde la introducción del ácido acetil salicílico hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal. La tragedia de las muertes producidas por el jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol (décadas 30 y 40) y la epidemia de focomelia y otras malformaciones (década 60) son los hechos que sin lugar a dudas más han contribuido al desarrollo de esta actividad a nivel internacional.¹

El sistema nacional de salud en Cuba

La población en Cuba es actualmente de algo más de 11,0 millones de habitantes, el Sistema Nacional de Salud abarca la atención médica gratuita a toda la población y cuenta con 276 hospitales, 11 institutos de investigación, 2 028 farmacias, 64 863 médicos, 1 913 farmacéuticos (excluyendo los que laboran en la industria farmacéutica), 19 398 licenciados en enfermería y 67 777 enfermeras.²

En el mercado cubano, gracias a una política racional de medicamentos y a un trabajo de selección adecuada de los mismos se comercializan 804 especialidades farmacéuticas, existiendo muy pocas combinaciones a dosis fijas. Por otra parte para perfeccionar este trabajo a partir del año 1996, se comenzó una labor encaminada a desarrollar la vigilancia epidemiológica de los fármacos en el país, creándose en cada municipio una Farmacia Principal Municipal (FPM), con un médico especialista a tiempo completo en esta tarea, junto al farmacéutico (director general de la FPM) y al resto de los farmacéuticos del municipio, creándose además un grupo provincial de farmacoepidemiología, formado por médicos y farmacéuticos fundamentalmente, todo ello con vistas a continuar trabajando en el logro de un uso cada vez más racional de los medicamentos.³⁻⁴ Una de las principales líneas en

que ha venido trabajando la Farmacoepidemiología es en la farmacovigilancia

Farmacovigilancia en la atención de salud

Un porcentaje muy elevado de la prescripción médica a nivel internacional tiene lugar a nivel extrahospitalario, situación similar en nuestro país. Este dato por sí solo nos da una idea de la gran importancia que tiene la atención primaria en la evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos una vez comercializados. Este es el objetivo básico de la farmacovigilancia en el primer nivel de atención, una disciplina que necesita para lograr su desarrollo de la cooperación de todos los profesionales del equipo de atención primaria de salud (APS)⁵

La mayoría de los datos de que se dispone a nivel internacional sobre la incidencia global de las RAM y de sus consecuencias, deriva de estudios epidemiológicos realizados en pacientes hospitalizados. Por estos estudios se sabe que en el mundo entre un 3% y 5% de los ingresos se deben a RAM y entre un 10% y 25% de los pacientes tratados en hospitales con fármacos presentan alguna forma de yatrogenia, según el reporte médico de 1998 de los Estados Unidos, el cual analizó los datos de 29 estudios individuales llevados a cabo a lo largo de 32 años en instituciones hospitalarias de ese país, 3,2 de cada 1000 (32 000 por millón) pacientes de hospitales mueren por reacciones adversas a medicamentos recetados en hospital. De las 106 000 personas que mueren cada año por las medicinas recetadas en los Estados Unidos, 41% fueron admitidos en el hospital debido a una RAM, el otro 59% fueron hospitalizados por alguna otra causa pero desarrollaron una reacción fatal a los medicamentos recetados durante la hospitalización. Estos y otros resultados demuestran que ya se han obtenido algunos resultados en el caso de estudios en hospitales; a pesar de estos esfuerzos la repercusión que el uso de los medicamentos tiene sobre la comunidad, todavía no ha sido bien evaluada.^{5,6}

En nuestro país en los últimos años ha existido un incremento marcado en el número de notificaciones recibidas de la atención primaria comportándose el número de reacciones recibidas en la unidad coordinadora en el último año en una proporción de un 92% en atención primaria de salud y un 7% en atención hospitalaria.

Papel del médico y del farmacéutico en la farmacovigilancia

Como ya hemos expresado anteriormente, un porcentaje muy elevado de la prescripción médica en nuestro país, tiene lugar en el ámbito extrahospitalario, fenómeno que tiende a agudizarse con el desarrollo acelerado de los policlínicos de urgencia en el primer escalón de la atención médica. Este dato permite apreciar con nitidez la trascendencia de la participación de los profesionales sanitarios de la atención primaria en la evaluación de los efectos de los medicamentos tras su comercialización; para lograr el desarrollo de esta actividad se hace necesario lograr en este nivel de atención la colaboración constante entre los profesionales de salud que prestan su atención en la comunidad (médico, farmacéutico). En el estudio de las relaciones de causalidad en farmacovigilancia solo caben dos aproximaciones: (1) partir de los pacientes expuestos al medicamento para detectar y medir los efectos de la exposición; y (2) identificar los casos que estimamos están inducidos por medicamentos e investigar después la exposición a los mismos. En ambos el médico juega un papel protagónico.⁷ A esta aproximación genérica pertenecerían tanto la notificación espontánea hacia los centros regionales de farmacovigilancia, como los propios estudios de casos y controles.

Para que se tenga una idea de la incidencia a nivel mundial de las RAM, en encuestas realizadas a médicos franceses, el 77% de los encuestados detectaron al menos una reacción adversa por semana; encuestas realizadas en España, Inglaterra y otros países han arrojado resultados similares. Los datos demuestran sin embargo que la participación real del médico es mucho menor de la esperada, así se ha estimado que solo se notifica de forma espontánea del 1% al 5% de las reacciones leves (que además son las de mayor incidencia) y del 10% al 15% de las graves.⁷

En el Reino Unido cuyo sistema de notificación voluntaria (Tarjeta Amarilla) comenzó en 1963, se estimó que en periodo 1971-80, menos del 20% de los médicos habían participado con alguna notificación de sospecha de RAM; siendo en su mayoría, y esto es conveniente subrayarlo, médicos de atención primaria.^{7,8}

Es obvio resaltar que la eficiencia de un sistema de notificación voluntaria depende en gran medida del grado de colaboración del médico prescriptor, para ello es imprescindible por un lado que el médico advierta el grado de responsabilidad que le corresponde en la evaluación del beneficio-riesgo de los medicamentos y por otro que los centros de farmacovigilancia sepan estimular, facilitar y reforzar esa colaboración.⁷ Este hecho ya se ha materializado en nuestro medio, ya existe una verdadera motivación en nuestros médicos de familia por la notificación de RAM, no siendo así todavía en nuestros médicos de atención hospitalaria

En Cuba existían al cierre de 2000, un total de 2 028 farmacias, formando parte del Sistema Nacional de Salud, y en una cada una de ellas podemos encontrar a muchos profesionales sanitarios, con una motivación y una inquietud cada día más notoria hacia su participación en programas de salud relacionados con el medicamento. Se puede decir que ésta es una tendencia mundial y al respecto indicaba Sir Abraham Goldberg, presidente del? Committee on Safety on Medicines? en 1984: ?La tarea de evaluar la seguridad de los fármacos es tan grande que sería una locura tratar de disuadir a cualquiera que quisiera colaborar con ella.⁷

La colaboración de los farmacéuticos comunitarios debe desarrollarse de forma tal que lejos de interferir o suplantar la labor del médico, se complemente eficazmente con ella trabajando junto a la enfermera de la comunidad como un gran equipo de salud capaz de enfrentar cualquier reto tanto técnico como investigativo dándole la solución que más ayude a nuestro sistema de salud.

Identificación de casos

Esta faceta de la participación del farmacéutico comunitario en farmacovigilancia, ha sido y es motivo de grandes debates a nivel internacional; puede el farmacéutico diagnosticar una reacción adversa?. Es evidente que el farmacéutico tiene una capacidad diagnóstica inferior a la del médico, pero es opinión casi generalizada en el mundo que esto no significa que sea incapaz de hacerlo; por otra parte hemos venido hablando del trabajo del equipo de salud como fuente de desarrollo de la APS, donde el farmacéutico puede jugar un papel muy importante realizando sus propias notificaciones, educando a la población en el tema de la seguridad de los medicamentos y alertando en caso de dudas al médico del área con el que deberá trabajar en una colaboración estrecha y casi constante.⁷

Las oficinas de farmacia constituyen un lugar extraordinariamente interesante para realizar estudios de utilización de medicamentos en atención primaria, que puedan constituir un apoyo inestimable a los estudios específicos de farmacovigilancia; pensamos por tanto que el farmacéutico comunitario tiene una importante labor que desarrollar en este sentido, complementando la labor del médico y la enfermera de atención primaria y trabajando además en la educación al paciente de los posibles efectos adversos, cómo evitarlos y qué hacer si aparecen.^{6,7}

En nuestro caso todavía no estamos satisfechos con los resultados obtenidos por los farmacéuticos en el número de notificaciones de RAM enviados por ellos hacia la unidad coordinadora. Para mejorar esta situación se han ofrecido cursos de capacitación en farmacovigilancia y se diseñó un diplomado donde uno de los temas que se imparte es la farmacovigilancia y el papel del farmacéutico. Estamos seguros que en los próximos años se incrementará notablemente la acción de este profesional que tanto debe aportar a la vigilancia de la seguridad de los fármacos.

Notificaciones de RAM en atención primaria

Existe una tendencia muy positiva al aumento del número de notificaciones de la atención primaria de salud con cifras que van creciendo cada año debido fundamentalmente al impulso dado por los farmacoepidemiólogos y los directores de las Farmacias Municipales Principales, a través de la red de farmacias municipales en particular y la red de farmacoepidemiología en general.

Se puede observar claramente, cuando se analiza el comportamiento de las notificaciones recibidas, como las mismas han aumentado considerablemente en cantidad a partir de 1996 fecha en que comienza a funcionar la red nacional de farmacoepidemiología (véase Cuadro 1). Ha sido prioridad, a partir de Julio de 1999 con el inicio del trabajo de la unidad coordinadora, la tarea de comenzar a trabajar arduamente en lograr cada vez mas una mayor

calidad en el ya número elevado de notificaciones que estamos recibiendo anualmente

Cuadro 1. Número de notificaciones de RAM recibidas en el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica desde el año 1977 hasta Diciembre de 2000

Año	Número de RAM
1977	33
1980	207
1984	596
1988	738
1990	585
1991	321
1992	266
1993	147
1994	282
1995	494
1996	1 180
1997	4 283
1998	8 226
1999	20 000
2000	28 450

Fuente: Archivos del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.

Durante el año 2000 se recibieron en CVF 28 450 notificaciones de RAM con 39 777 sospechas de RAM. En el Cuadro 2 se pueden ver los fármacos que tuvieron mayor número de notificaciones

Cuadro 2. Fármacos con el mayor número de notificaciones de RAM

Fármacos	Número de RAM
Penicilina Rapilenta	3021
Nifedipina	2442
Indometacina	2110
Co-trimoxazol	1912
Aminofilina	1810
Aspirina	1417
Espasmoforte	1321
Metronidazol	1067
Penicilina Cristalina	1030
Metoclopramida	986

En total se reportaron 358 fármacos, derivados de la sangre, vacunas y medios diagnósticos, y 90 productos de medicina natural. Se puede sugerir que este alto número responde a un aumento en el nivel de conocimiento en materia de farmacovigilancia por toda la red. En el Cuadro 3 se presentan las diez reacciones adversas más frecuentes.

Cuadro 3. Reacciones adversas más frecuentes

Reacciones adversas	Número
Rash	3 565
Vómito	2 501
Náuseas	2 297
Mareos	2 049
Cefalea	1 982
Prurito	1 466
Epigastralgia	1 584
Taquicardia	1 316
Sudoración	1 122
Astenia	1 091

Fuente: Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia.

En materia de causalidad, primeramente las reacciones que predominaron fueron las probables, coincidiendo con el comportamiento de RAM, ya que el criterio de reexposición es muy fuerte, si bien este es necesario para que una reacción adversa sea definitiva, es peligroso y no ético exponer a un paciente nuevamente al fármaco responsable de una reacción de cualquier severidad.

Le siguen las reacciones posibles, pues están han tenido una causa o explicación alternativa, por lo que pone en duda la responsabilidad del fármaco sospechoso, y las definitivas, ya que en nuestro país hay un bajo índice de reexposición. El menor número de reacciones condicionales y no relacionadas nos refleja que la calidad del reporte durante el año mejoró considerablemente (ver Cuadro 4).

Cuadro 4. Número de RAM por tipo y severidad

Tipo de reacciones	Número	%
Definitivo	4 973	12.5
Probable	27 724	69.7
Posible	5 608	14.10
Condicional	1 273	3.20
No relacionado	199	.50
Severidad		
Leves	27 724	69.7
Moderadas	11 058	27.8
Graves	975	2.5
Mortales	20	0.05

Entre las reacciones mortales predominó el Shock anafiláctico por antimicrobianos (penicilina rapilenta, cristalina y cloranfenicol) y por anestésicos, reacción común a estos fármacos, de inevitable aparición por su mecanismo de producción.

El comportamiento del sexo coincide en nuestro país con el del mundo, es decir hay un número mayor de RAM entre las mujeres (69.2%) que entre los hombres. Según la literatura la diferencia se debe a que las mujeres tienden a consumir más medicamentos, tienen menor masa muscular y tienen niveles hormonales diferentes. El sistema de

órganos más afectado fue, cuerpo como un todo, sistema digestivo y en tercer lugar piel y apéndices y en cuanto a grupos farmacológicos los Antimicrobianos, AINES, Antihipertensivos y Antiasmáticos ocuparon los primeros lugares en la notificación.

Bibliografía

1. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da Edición Barcelona: Masson-Salvat Medicina; 1993.
2. República de Cuba. Mnisterio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadística Anuario Estadístico.La Habana; 1999.
3. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Medicamentos.La Habana; 1998.
4. República de Cuba. Centro Nacional para el Desarrollo de la Farmacoepiemiología. Estrategia de la Farmacoepidemiología y de la Farmacia Principal Municipal. La Habana; 1999).
5. Jason Lazarou et al Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association* 1998;279 (15):1200-1205.
6. Editorial. Drugs and adverse drug reactions; How worried should we be? *Journal of the American Medical Association* 1998;279(15):1216-1217.
- 7.- De Abajo FJ, Madurga M, Martín M, Salcedo F. Farmacovigilancia en la atención primaria. *Farmacoterapia* 1992;9(5): 234-41
- 8.-. Laporte JR, Carné X, Porta M. La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. *Med Clin (Barc)* 1984, 81: 772-4.
- 9.- Marty CR. Adverse reaction to drug in general practice. *Br Med J* 1979;2: 1194