

## Reacciones adversas a drogas. Otros aspectos

Consideraciones complementarias del artículo de R. Glorio y S. Carbia *Aspectos medicolegales de las reacciones adversas a drogas. Dermatol Argent 2009;15(6):440-442.*

---

### Sra. Editora:

En el volumen XV número 6, pág. 440, de nuestra revista se puede leer un interesante artículo sobre los aspectos medicolegales de las reacciones adversas a drogas. Y ésta es una de las facetas de las reacciones adversas a drogas o medicamentos (RAM). Existe, por lo tanto, otro lado del tema que tiene especial importancia para nosotros los dermatólogos.

El conocimiento de la potencial toxicidad derivada del uso de medicamentos genera preocupación entre pacientes, médicos prescriptores, dispensadores farmacéuticos y autoridades reguladoras. Los medicamentos, en su constante evolución, han cambiado la forma de prevenir y tratar enfermedades, pero junto con todas sus ventajas presentan riesgos, a menudo prevenibles, de enfermedad, discapacidad e incluso muerte.

Los eventos adversos y las reacciones desfavorables están íntimamente ligados con la comunicación sobre ellos y, por lo tanto, con la farmacovigilancia. El principal propósito de un sistema de notificación es aprender de la experiencia. Todos sabemos que la notificación por sí misma no mejora la seguridad; sin embargo, la respuesta a las notificaciones puede conducir a cambios.

La farmacovigilancia es una actividad de Salud Pública destinada a analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados. El análisis de riesgos engloba tres etapas secuenciales: la identificación, la cuantificación y la evaluación de la aceptabilidad social del riesgo. La gestión de riesgos se encarga, entonces, de la adopción de medidas administrativas, de la comunicación a los involucrados y, finalmente, de la prevención.

### Farmacovigilancia

Actualmente, cuando un medicamento se autoriza para su comercialización, ya se conoce mucho acerca de él. Tanto su actividad farmacológica como su toxicidad potencial se han probado exhaustivamente en diferentes especies de animales, con distintas dosis y tras diversos tiempos de exposición. El medicamento también ha sido ensayado, en promedio, en aproximadamente 2.000-3.000 seres humanos, para demostrar su eficacia y seguridad a corto y

mediano plazo (aproximadamente 1 año) en indicaciones médicas concretas y también en diferentes dosis.

Estos ensayos clínicos permiten identificar y cuantificar una buena parte de sus efectos adversos: aquellos que ocurren con una frecuencia superior a 1 de cada 500 pacientes expuestos y que se presentan tras períodos de exposición relativamente cortos (normalmente menos de 3 meses).

Esto significa que aquellos efectos adversos que suceden con una frecuencia inferior a 1:500, que necesitan períodos de exposición o inducción prolongados, que ocurren especialmente en subpoblaciones que habitualmente no participan en los ensayos clínicos (como niños, embarazadas o ancianos), que aparecen fundamentalmente en condiciones de uso diferentes de las estudiadas, etcétera, son poco conocidos o totalmente desconocidos cuando el fármaco alcanza el mercado y, sin embargo, pueden ser lo suficientemente graves como para desequilibrar su relación beneficio-riesgo.

Cuando la agencia reguladora aprueba un medicamento para su comercialización, los datos disponibles indican que la relación beneficio-riesgo es favorable, aunque no significa que esta relación sea definitiva. Para la mayoría de los medicamentos esta relación se mantendrá en el tiempo, habrá otros fármacos –los menos– que al ser utilizados en un mayor número de pacientes revelarán datos de toxicidad no conocidos durante el proceso de registro.

Una reacción adversa es “*una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica*”. Esto excluye, por lo tanto, las sobredosificaciones, sean accidentales o con intención suicida.

El término acontecimiento o evento adverso hace referencia a cualquier suceso que sea nocivo para el paciente y que ocurre una vez iniciada la administración de un fármaco, tenga o no relación causal con él. El término evento adverso se utiliza específicamente cuando el paciente está participando de un ensayo clínico con una droga nueva o una nueva dosificación. En farmacovigilancia se suelen notificar las sospechas de efectos adversos.

## Clasificación de las reacciones adversas

Siguiendo la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, en 1977, las reacciones adversas se pueden clasificar como de **tipo A** (del inglés, *Augmented*) y de **tipo B** (del inglés, *Bizarre*).

Las de tipo A serían aquellas reacciones adversas explicables por el mecanismo de acción farmacológica del medicamento y que, por lo tanto, tendrían una relación directa con la dosis; un ejemplo podría ser el efecto *peeling* producido por la isotretinoína.

Las de tipo B, en cambio, no serían explicables por el mecanismo de acción del fármaco y aparecerían con independencia de las dosis administradas; serían, entonces, atribuibles a una respuesta idiosincrásica del organismo, como por ejemplo las reacciones anafilácticas y, en general, las mediadas por mecanismos inmunológicos.

Esta clasificación es esencialmente práctica aunque no exhaustiva, por lo que algunos autores han querido completarla agregando letras; sin embargo, desde el punto de vista de la Salud Pública, en realidad resulta muy importante poder distinguir entre reacciones adversas evitables y no evitables. Y saber que algunas reacciones adversas consideradas inicialmente como no evitables, pueden convertirse en evitables a lo largo de la vida del fármaco, gracias al mayor conocimiento que se tiene de su naturaleza y de su potencialidad de riesgo.

En Epidemiología, riesgo hace referencia a la probabilidad de un evento tras la exposición a un agente; no obstante, también debe considerarse la magnitud del daño, esto es, su severidad y su duración. En la vigilancia poscomercialización de un fármaco, el primer paso consiste en la identificación del riesgo, la detección de un problema de seguridad no conocido antes.

En la práctica, esto se realiza descubriendo casos individuales o series de casos en los que se sospecha que un signo, síntoma o enfermedad podría estar asociado con el uso de un medicamento. Sospechar que un fármaco es la causa de una enfermedad no es una tarea sencilla; es importante la cuidadosa observación, la pericia clínica, el conocimiento de la farmacología y, fundamentalmente, una mente crítica y abierta de parte del médico. Una forma estructurada de utilizar esta fuente de información relevante es lo que proponen los programas de notificación espontánea.

La notificación espontánea es un método a la vez sencillo y universal, ya que potencialmente cualquiera puede hacer

una notificación que abarque a toda la población, a todos los medicamentos, y desde el mismo momento de la comercialización. Esto, sin embargo, también tiene una gran desventaja, que es la subnotificación.

Las razones para que se produzca esta subnotificación, y por ende el retraso en la identificación del riesgo, puede deberse a una falla en el reconocimiento de la RAM o a una falla en reportar una RAM reconocida. Esta última ha sido motivo de numerosos estudios y encuestas entre los profesionales de la salud.

## Los "diez pecados capitales"

En 1976, Inman clasificó y describió una lista de actitudes a las que bautiza como los "siete pecados capitales" del potencial notificador, la que luego fue ampliada a diez "pecados":

- Complacencia o falsa idea de que únicamente se comercializan medicamentos seguros.
- Miedo a sufrir denuncias o litigios por parte de pacientes o instituciones.
- Culpa de haber administrado al paciente un medicamento que le ha hecho daño.
- Ambición de recoger y publicar series de casos.
- Ignorancia sobre cómo reportar una "sospecha" de reacción adversa.
- Vergüenza o miedo al ridículo por notificar meras sospechas.
- Indiferencia respecto del rol esencial que tiene un médico de contribuir individualmente al conocimiento médico general.
- Pereza o letargo, una mezcla de falta de tiempo, falta de interés, falta de tarjetas amarillas o cualquier otra excusa.
- Incentivos económicos para reportar.
- Inseguridad, una actitud no propuesta por Inman pero que aparece en varios trabajos y que corresponde a que el profesional considera que le es imposible determinar si la droga es responsable o no de la RAM.

Es interesante conocer que la actitud más frecuentemente asociada con el no reporte es la ignorancia, seguida por el miedo al ridículo y por la pereza. Por el contrario, los profesionales médicos más entrenados y capacitados son los que más comunican.

Finalmente, es importante que el médico sepa que todo reporte es de utilidad, que la sola sospecha de que un medicamento haya podido participar o producir un cuadro clínico es suficiente para notificarla, priorizando aquellas sospechas de reacciones graves y las que involucran a medi-

camentos (moléculas nuevas) cuya comercialización se inició en los últimos 5 años.

Muchas de estas RAM –más del 30%– tienen manifestaciones cutáneas, lo que hace que el dermatólogo juegue un importante rol a la hora de generar una sospecha. Luego será el Centro de Farmacovigilancia al cual llegue la notificación el que se encargará de evaluar su causalidad y el que generará las medidas apropiadas y la comunicación correspondiente, sin emitir juicio de valor sobre el accionar médico. Cabe recordar que las notificaciones

son documentos confidenciales respecto de la identidad de la persona afectada y del notificador.

En este tema, un reporte a tiempo también significa prevenir.

***Dra. Rosa María Papale***

*Evaluadora de Productos Dermatológicos*

*Dirección de Evaluación de Medicamentos - ANMAT*

## Comunicación de eventos adversos a medicamentos

- Hoja amarilla por correo postal, a: Av. de Mayo 869 piso 11º, (CP AAD1084) CABA, Rep. Argentina.
- Hoja amarilla por fax, al: 4340-0866
- Formulario electrónico, en: [http://www.anmat.gov.ar/farmaco/Enviar\\_Notificacion.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmaco/Enviar_Notificacion.asp)

## Estimados/as colegas:

Estamos aunando esfuerzos para indexar *Dermatología Argentina* en Medline. Uno de los puntos que se evalúan es el factor de impacto de la publicación, que está directamente relacionado con la citación del material publicado en diferentes revistas científicas. Tomando como referencia una estrategia diseñada por nuestros colegas españoles, les sugerimos que cuando remitan artículos para publicación a revistas dermatológicas internacionales, traten de incluir citas de *Dermatología Argentina*. Es muy probable que encuentren algún trabajo reciente de autores argentinos al respecto en *Dermatología Argentina* que les sirva como referencia. Recuerden, además, que desde el punto de vista de la evaluación sólo serán válidos los artículos de los últimos años. Pueden emplear la página web [www.dermatolarg.org.ar](http://www.dermatolarg.org.ar) para buscarlos. Muchas gracias.