

**ARTICULO
ORIGINAL**

FARMACOVIGILANCIA Y REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: REPORTE DE CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES EN UNA MUESTRA DE MEDICOS.

Dr. Juan Carlos Maldonado R.

Unidad de Farmacología. Centro de Biomedicina. Universidad Central del Ecuador.

Resumen

Contexto: En un programa de Farmacovigilancia que utilice el sistema de reporte espontáneo de reacciones adversas, los conocimientos y actitudes de los prescriptores son condicionantes de las prácticas de notificación.

Objetivo: Determinar los conocimientos y actitudes sobre algunos aspectos relacionados con las reacciones adversas a medicamentos, en un grupo de médicos seleccionados para posteriormente participar en un programa de capacitación.

Diseño y sujetos: Estudio observacional en 40 médicos pertenecientes a unidades hospitalarias y de atención primaria en las provincias de Loja, El Oro y Zamora-Chinchipec.

Resultados: La mayoría de los médicos mostraron diferencias o confusiones conceptuales. Solo un 25% consideró como sinónimos a los términos reacción adversa y efecto indeseado. El resto relacionó al primero con una condición de mayor severidad. La capacidad para reconocer una manifestación clínica como una reacción adversa a medicamentos fue limitada. De 32 opciones posibles un promedio de 9.0 ± 5.8 fueron reconocidas como reacciones adversas. El 32.5% de los médicos identificó apenas 5 o menos efectos indeseables. Las situaciones clínicas más reconocidas como posibles reacciones adversas se aglutinaron en aquellas leves y comunes [prurito (62%), vómito (50%), náusea y epigastralgia (45%)] o en reacciones graves y conocidas [agranulocitosis (60%) y hemorragia gastrointestinal (37%)]. Las reacciones de tipo cardiovascular, dermatológicas graves y las de hepatotoxicidad estuvieron entre las menos reconocidas. El 84% de los médicos se mostraron a favor de realizar una notificación de los efectos indeseados, pero la mayoría (65%) consideraron métodos distintos a los que emplea un sistema de reporte espontáneo.

Conclusiones: Existen deficiencias variables en los conocimientos y actitudes de los prescriptores. Mejorar estos aspectos permitiría disminuir los distintos sesgos de notificación voluntaria. Las capacitaciones serían indispensables antes de iniciar un programa de Farmacovigilancia basado en el reporte espontáneo de reacciones adversas.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Reacciones Adversas a Medicamentos, Efecto indeseado, Conocimientos, Actitudes, Notificación Voluntaria.

Summary

Background: The physicians' attitudes and knowledge on reporting adverse drug reactions could influence a Pharmacovigilance spontaneous reporting system.

Objective: To assess some attitudes and knowledge about adverse drug reactions in a sample of physicians who were selected to participate on a training program.

Design and subjects: Survey study performed in 40 physicians from Loja, El Oro and Zamora-Chinchipec primary care units and hospitals.

*Dirección para correspondencia: Unidad de Farmacología. Centro de Biomedicina.
Universidad Central del Ecuador. Sodiro N.14-121 e Iquique. POBOX: 17-11-6120.
Telf/fax: (593-2)-322-84-55.
E-mail: jcmaldonado@med.ucentral.edu.ec*

Results: Almost all the physicians showed differences or confusions about adverse drug reactions definitions. Only 25% of them were right to determine undesirable effect as synonymous of adverse reaction. The others assigned a more severe condition to the expression adverse drug reaction. The ability to identify clinical problems as adverse drug reactions was poor. From a list with 32 problems a mean of 9.0 ± 5.8 were identified by the physicians. 32.5% responded correctly 5 or less undesirable effects. The adverse drug reactions most frequently identified were mild [pruritus (62%), vomit (50%), nausea and abdominal pain (45%)] and severe reactions [agranulocytosis (60%) and gastrointestinal bleeding (37%)]. Cardiovascular, dermatological and hepatic drug reactions were some of the less recognized. 84% of interviewed doctors were agree to perform an spontaneous report but most of them (65%) had a misconception about the precise method used in the spontaneous reporting schemes.

Conclusions: Knowledge and some attitudes were inadequate. Improve this aspects could prevent reporting bias. A training program must be ever performed before the beginning of a Pharmacovigilance spontaneous reporting system.

Key words: Pharmacovigilance, Adverse Drug Reactions, Undesirable effect, Knowledge, Attitudes, Spontaneous Reporting Schemes.

INTRODUCCION

La Farmacovigilancia es una de las aplicaciones de la Farmacoepidemiología y se la define como "el conjunto de actividades y métodos que tienen por objeto estudiar, identificar y valorar los efectos del uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos en la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos"⁽¹⁾. Inicialmente busca valorar tanto los efectos favorables como los indeseados, pero sus principales resultados ocurren sobre éstos últimos al permitir identificar reacciones adversas previamente desconocidas y valorar el riesgo asociado con el uso de los medicamentos. Los resultados de la Farmacovigilancia pueden entonces ofrecer a las autoridades de salud elementos que permitan tomar medidas reguladoras como el retiro del mercado de un medicamento, el establecimiento de restricciones en su uso y/o modificaciones en las monografías de los productos, así como generar información relevante e imparcial para los profesionales sanitarios contribuyendo a una mejor conducta terapéutica.

En nuestro país, el Decreto Ejecutivo No. 2007 de 1990 estableció la creación del Sistema Nacional de Atención Farmacoterapéutica (SINFA) integrado por seis subsistemas, incluyendo el de Farmacovigilancia y Control Sanitario⁽²⁾. Posteriormente, bajo el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud y el apoyo a través de su Proyecto "Apoyo a la Política Nacional de Medicamentos y Desarrollo de Servicios Farmacéuticos en la Zona Austral y Sur del Ecuador" (Ecuador/OPS-OMS/Holanda), el 11 de noviembre de 1994 se inauguró el Centro Nacional de Farmacovigilancia con sede en el Departamento de

Farmacología del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical (INHMT) "Leopoldo Izquieta Pérez" de la ciudad de Guayaquil⁽³⁾.

Debido al limitado rendimiento del programa y con el objetivo de apoyar una continuidad del proceso, el Proyecto "Ecuador/OPS-OMS/Holanda" realizó un nuevo impulso a las actividades en Farmacovigilancia a partir de la segunda mitad de 1999. Como las labores debían ejecutarse en la zona de influencia del Proyecto, tendrían como sede a la provincia de Loja pero buscando involucrar a las provincias de El Oro y Zamora-Chinchipec. En ese sentido, se trabajó en coordinación con las Direcciones Provinciales de Salud y conforme al marco legal vigente⁽⁴⁾. Se programó y ejecutó una primera fase denominada "Capacitación e integración de los prescriptores en el Programa de Farmacovigilancia", en la que participaron profesionales que laboraban en el nivel primario de la atención de la salud y en centros hospitalarios, pertenecientes al Ministerio de Salud, Seguridad Social, Fuerzas Armadas y del sector privado. Debido a la incapacidad de trabajar directamente con la totalidad de los profesionales de las tres provincias, se optó por emplear un sistema de replicación interna del programa a través de facilitadores seleccionados por las autoridades sanitarias locales. El detalle de estas actividades y el material de trabajo empleado se encuentra recopilado en tres informes técnicos⁽⁵⁻⁷⁾.

Como dentro de la estrategia para estas actividades se consideró el eje "conocimientos-actitudes-prácticas", antes de iniciar las capacitaciones se realizó una evaluación basal (en los futuros facilitadores) que tenía como objetivo determinar los conocimientos

sobre algunos aspectos relacionados con las reacciones adversas a medicamentos. Un resumen de los hallazgos fue incluido en el informe final de la primera fase^[7] pero estos no fueron divulgados a la comunidad médica. En este manuscrito se reportan exclusivamente los resultados correspondientes a los médicos que iniciaron esta capacitación en el sur del país.

SUJETOS Y METODOS

Cada Dirección Provincial de Salud de las provincias participantes, había seleccionado un grupo de profesionales (médicos, bioquímicos, farmacéuticos y enfermeras) para cumplir con las subsiguientes actividades de la replicación del programa en las distintas áreas de salud y unidades operativas; así en un primer momento fueron capacitadas 23 personas en Loja, 19 en El Oro y 15 en Zamora-Chinchipec, de las cuales 40 eran médicos. Estos profesionales eran miembros de las Direcciones Provinciales, Directores o Coordinadores de las Áreas de Salud Locales, miembros de los Comités de Farmacología, Subdirectores Hospitalarios, Jefes de Servicios Hospitalarios y Docentes universitarios.

Durante la primera reunión de capacitación^[5] y antes de iniciar la exposición de los temas, los profesionales respondieron un formulario anónimo, estructurado con un total de veinte ítems. En la primera sección del formulario se evaluaron conocimientos sobre definiciones y aspectos relacionados con la Farmacovigilancia. La segunda sección indagó sobre experiencias del profesional frente a casos de reacciones adversas. La tercera sección estuvo destinada a estimar el conocimiento y la capacidad de detección de varios efectos indeseados. En esta sección, fueron consideradas 32 reacciones adversas de distinta severidad que se han reportado asociadas al uso de medicamentos.

Este listado de reacciones adversas incluía aquellas leves, comunes y conocidas para la mayoría de fármacos (*nausea, vómito, epigastralgia, diarrea, prurito*), otras leves pero relativamente difíciles de sospechar como causadas por un fármaco (*estreñimiento^[8], parestesias^[9], cistitis^[10], tos^[11]*), reacciones graves conocidas y fáciles de sospechar (*anemia aplásica, agranulocitosis^[12], hemorragia gastrointestinal^[13], angioedema^[11], colitis pseudomembranosa^[14], insuficiencia renal crónica^[15], síndrome de Stevens-Johnson^[16]*), reacciones indistinguibles de otros problemas de salud o de sus manifestaciones clínicas y por lo tanto difíciles de

sospechar (*ictericia, colestasis, hepatitis no vírica^[17], hipertensión arterial^[18], arritmia cardíaca^[19], asma^[20], extrapiramidalismo^[21]*), reacciones graves y difíciles de relacionar con un medicamento (*síndrome de Guillain-Barre^[22], infarto de miocardio^[23], insuficiencia cardíaca^[24], necrosis tóxica epidérmica^[16], lupus eritematoso^[25], fibrosis pulmonar^[26]*) y algunas que, aunque raras, cuando ocurrieron fueron grandes tragedias poblacionales (*focomelia^[27], adenocarcinoma de vagina^[28], neuropatía mielo óptica subaguda^[29]*).

La cuarta sección del formulario estuvo destinada a estimar la actitud del profesional frente a una situación de efecto indeseado, planteada como el caso clínico de un paciente bajo tratamiento antidepressivo con amitriptilina que durante el tratamiento desarrolla un cuadro de estreñimiento^[8]. Debido a que este efecto es consecuencia de las propiedades anticolinérgicas del fármaco y es dosis dependiente, las opciones de respuestas planteadas incluyeron desde la disminución de la dosis hasta la suspensión o modificación del tratamiento. Finalmente la última sección midió la opinión del profesional sobre la notificación de reacciones adversas. Para este reporte, no se ha cuantificado las posibles variaciones en las respuestas a preguntas abiertas del formulario que buscaron captar percepciones y prácticas puntuales realizadas por los profesionales, por lo que solamente se comentan de forma resumida las respuestas más comunes. Para el análisis de los datos concerniente a las preguntas cerradas, se empleó estadística descriptiva resumiendo los resultados como porcentajes o medias (desviación estándar) según el tipo de variable. La medición posterior a la capacitación no fue ejecutada por razones internas del proyecto^[4].

RESULTADOS

Los profesionales médicos que participaron en esta evaluación laboraban en las provincias de Loja (n=20), El Oro (n=10) y Zamora-Chinchipec (n=10). La mayoría eran de sexo masculino (n=30; 75%). En todo el grupo, la edad media (DS) fue de 42.2 (9.0) años y el tiempo promedio de postgraduados fue de 13.2 (5.9) años.

En las preguntas relativas a conocimientos y definiciones básicas, el 25% (n=10) de los médicos respondió inadecuadamente que "los medicamentos son siempre lo mejor para recuperar la salud", la mayoría (77.5%; n=31) acertó al responder que solamente "algunos de los medicamentos" que se

comercializan son realmente eficaces en la práctica clínica y apenas el 30% (n=12) consideró que "ningún" medicamento es completamente seguro.

Las opiniones respecto a la razón por la cual un medicamento obtiene el permiso para comercializarse se aglutinaron en la opción correcta "han demostrado eficacia terapéutica" en ensayos clínicos (44.7%; n=17), mientras que un 18.4% respondió "porque han comprobado su eficacia y seguridad poblacional". El resto de los encuestados emplearon las opciones incorrectas o no respondieron.

Prácticamente todos (n=36) los participantes eligieron el literal que se ajustaba de mejor forma con el concepto de Farmacovigilancia; uno se inclinó por "vigilancia de la manufactura", dos por "evaluación antes de comercialización" y uno por "vigilancia de los permisos". Apenas un 25% (n=10) consideraban que los términos "reacción adversa" y "efecto indeseado" son sinónimos. Las definiciones que los participantes dieron a los términos "reacción adversa", "efecto secundario" y "efecto colateral" fueron múltiples y revelaron la confusión o desconocimiento por parte de los profesionales; así, la mayoría entendían al primer término como un cuadro "más grave", al segundo como una situación previsible y al tercero como algo común y poco preocupante desde el punto de vista clínico. Cuando fueron interrogados sobre los tipos de reacciones adversas que conocen, en ningún caso se presentaron respuestas relativas a clasificaciones y prácticamente todos los ejemplos que mencionaron se limitaron a problemas gastrointestinales menores y reacciones alérgicas.

De las 32 reacciones adversas incluidas en el listado, fueron reconocidas como tales un promedio de 9.0 ± 5.8 por parte del grupo de médicos encuestados. En el grupo de profesionales que habían informado haber presenciado una reacción adversa en algún momento de su carrera, hubo un mayor número de efectos indeseados identificados (9.7 ± 5.9) que entre aquellos que referían nunca haber visto un efecto adverso (6.9 ± 5.0). Ninguno de los médicos obtuvo el máximo de aciertos, apenas cuatro médicos reconocieron una cantidad adecuada (entre 16 y 30 reacciones adversas), siete médicos identificaron a casi la mitad (entre 11 y 15 reacciones) de las situaciones clínicas como relacionadas con el uso de medicamentos, mientras que la mayor parte de los profesionales (40%) identificaron entre 6 y 10 efectos indeseados, así como apenas un número igual o menor a 5 de los efectos adversos considerados (32.5%).

Las situaciones clínicas reconocidas por los médicos como posibles reacciones adversas causadas por medicamentos fueron predominantemente aquellas

que se ubican en los dos polos de severidad (Tabla 1). Así, los mayores porcentajes de reconocimiento fueron para reacciones graves (comúnmente conocidas) del tipo anemia aplásica y agranulocitosis (60%), hemorragia gastrointestinal (37%) y angioedema (35.0%), y para reacciones leves comunes como el prurito (62%) y sobretodo aquellas que se localizan en aparato digestivo [vómito (50%), náusea y epigastralgia (45%)]. Los menores porcentajes de reconocimiento ocurrieron en aquellos efectos adversos muchas veces indistinguibles de otros problemas de salud, como por ejemplo las manifestaciones de hepatotoxicidad (ictericia, colestasis y hepatitis) y las reacciones cardiovasculares.

Tabla 1.

Frecuencia de identificación de situaciones clínicas como posibles reacciones adversas relacionadas con el uso de medicamentos.

Reacción adversa	n	%
Prurito	25	62.5
Anemia Aplásica	24	60.0
Agranulocitosis	24	60.0
Vómito	20	50.0
Nausea	18	45.0
Epigastralgia	18	45.0
Diarrea	17	42.5
Hemorragia gastrointestinal	15	37.5
Estreñimiento	14	35.0
Angioedema	14	35.0
Arritmia cardíaca	14	35.0
Colitis pseudomembranosa	14	35.0
Extrapiramidalismo	13	32.5
Ictericia	12	30.0
Tos	12	30.0
Sd. Stevens-Johnson	12	30.0
Necrolisis tóxica epidérmica	11	27.5
Hepatitis no vírica	10	25.0
Focomelia	10	25.0
Asma	9	22.5
Parestesias	8	20.0
Insuficiencia renal crónica	8	20.0
Hipertensión arterial	7	17.5
Colestasis	7	17.5
Infarto miocardio	5	12.5
Lupus eritematoso	4	10.0
Insuficiencia cardíaca	3	7.5
Fibrosis pulmonar	3	7.5
NMOS*	3	7.5
Adenocarcinoma de vagina	2	5.0
Cistitis	2	5.0
Sd. Guillain-Barré	2	5.0

*NMOS: Neuropatía Mielo Optica Subaguda.

Los datos se presentan como número (%) de médicos que reconocieron la reacción adversa.

En el ejemplo hipotético del efecto indeseado asociado al uso del antidepresivo, dos médicos no respondieron, cuatro (10.5%) optaron por prescribir un laxante y modificar la dieta del paciente, dos (5.3%) prefirieron suspender el tratamiento antidepresivo y no prescribir ningún otro medicamento, diez (26.3%) optaron por delegar el paciente a un especialista, la mayoría (36.8%, n=14) decidió suspender el tratamiento con amitriptilina y prescribir un nuevo antidepresivo, y solamente ocho médicos (21.1%) consideraron realizar una disminución de la dosis de la amitriptilina como primera decisión terapéutica.

En el apartado que trató sobre la opinión del profesional en cuanto al reporte de reacciones adversas, el 84.6% (n=33) de los médicos manifestaron que siempre se deberían notificar las reacciones adversas a medicamentos que se detecten durante la práctica clínica, mientras que el 15.4% restante expresó que esta notificación debería ocurrir solamente cuando la reacción adversa es grave. De forma similar, la mayoría de los médicos (75%) se inclinaron por el hecho de tener que comunicar a la autoridad sanitaria las reacciones adversas que se desarrollen luego de prescribir un medicamento. Sin embargo, el 42% consideró que para realizar esta notificación la mejor forma era "escribir una carta al departamento de Control Sanitario"; (tabla 2).

Tabla 2.

Actitud que tendrían los médicos frente a una reacción adversa y sobre la forma de notificarla.

<i>Cuando el médico prescribe un medicamento y ocurre una reacción adversa:</i>	
• Debe sentirse culpable o tener miedo a las sanciones	3 (7.5%)
• Debe ser indiferente con el problema	1 (2.5%)
• Debe contárselo a sus colegas en el lugar de trabajo	6 (15.0%)
• Debe comunicárselo a las autoridades sanitarias	30 (70.5%)
<i>La mejor forma que tendría un médico para notificar una reacción adversa es:</i>	
• Publicar el caso en una revista biomédica	5 (12.5%)
• Comunicar directamente al laboratorio productor	4 (10.0%)
• Enviar una tarjeta de reporte específica al MSP	14 (35.0%)
• Escribir una carta al departamento de Control Sanitario	17 (42.5%)

Finalmente, el 75% (n=30) de todos los profesionales encuestados manifestó haber presenciado alguna vez durante su carrera una reacción adversa a medicamentos. La mayoría de estas observaciones

declaradas fueron fenómenos de hipersensibilidad o gastrointestinales leves, causadas en su mayoría por antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y psicofármacos. Sin embargo, de aquellos profesionales que estuvieron frente a algún tipo de efecto indeseado, apenas 6 de ellos desarrollaron alguna práctica de notificación: dos le informaron al laboratorio fabricante, dos anotaron el efecto adverso en la historia clínica del paciente y dos enviaron un documento a la Dirección Provincial de Control Sanitario.

DISCUSION

Algunas catástrofes provocadas por medicamentos son mundialmente conocidas. Basta recordar las historias de la talidomida y el apareamiento de malformaciones congénitas^[27], el adenocarcinoma de vagina en las mujeres cuyas madres recibieron dietilestilbestrol durante el embarazo^[28] y la epidemia de mielopatía neuro óptica subaguda causada por las hidroxiquinolinas^[29]. El desastre de la talidomida fue posiblemente el detonante para la génesis de medidas legislativas reguladoras en Europa y para el desarrollo una de las estrategias de Farmacovigilancia basada en el reporte espontáneo de reacciones adversas, específicamente cuando en 1964 se inició el sistema de la "Tarjeta Amarilla" en el Reino Unido^[30]. Progresivamente continuaron estableciéndose en otros países diversos sistemas como el monitoreo intensivo del "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" y se comenzó la ejecución de varios estudios observacionales^[31]. Estas distintas actividades farmacoepidemiológicas terminaron por dar origen al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS^[32].

Muchos medicamentos comercializados tras demostrar su eficacia clínica poseen un perfil de seguridad a largo plazo desconocido y solamente años después comienza a definirse su relación beneficio-riesgo. Como ejemplo de esto último tenemos al riesgo incrementado para sufrir cardiopatía isquémica con los bloqueadores de los canales de calcio tipo dihidropiridinas^[23], el riesgo cardiovascular y de cáncer asociado con la Terapia de Reemplazo Hormonal^[28] y el síndrome de Guillain Barré por gangliósidos^[22]. Además, algunos fármacos como el mibefradil^[33] y la grepafloxacina^[34] se retiraron del mercado poco tiempo luego de su comercialización por problemas de seguridad.

Es necesario tener en cuenta que por más racionales que sean las prescripciones y por más éticos que sean

los que prescriben, dispensan o venden medicamentos, aún así estamos frente a sustancias cuyos riesgos de efectos tóxicos no pueden ser totalmente eliminados, o a veces, ni siquiera conocidos. De ahí la necesidad de continuar estudiando y vigilando a los medicamentos para aumentar el reconocimiento de sus efectos indeseados. Debido a la importancia sanitaria de estas actividades, se ha manifestado^[32] que cuando un país no posee un Sistema Nacional de Farmacovigilancia, refleja la poca seriedad con que trata el campo de los medicamentos dentro de su política de salud.

Algunos estudios han estimado que las reacciones adversas causan entre el 3% y el 11% de las admisiones hospitalarias y ocurren por lo menos en el 5% de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico^[35]. Mientras muchas de las reacciones adversas dependen de las propiedades farmacodinámicas del medicamento y por lo tanto pueden ser predecibles y evitables, otras no dependen del mecanismo de acción, pueden presentarse de forma inesperada y sin relación con la dosis administrada. Estas características permite clasificarlas en reacciones de tipo A y B respectivamente^[35,36]. Los efectos indeseados de tipo B suelen despertar rápidamente la sospecha diagnóstica, mientras que numerosos efectos de tipo A pueden ser indistinguibles de un empeoramiento del curso clínico de la propia enfermedad tratada.

De las distintas metodologías de Farmacovigilancia, aquella con mejores ventajas por su sencillez, buen rendimiento, bajo costo relativo y comodidad es el reporte espontáneo de reacciones adversas (o notificación voluntaria) que utiliza como herramienta un formulario (más conocido como "Tarjeta Amarilla") a ser llenado por el profesional que sospecha la presencia de una reacción adversa. Por estas razones el programa planificado^[4,7] para las tres provincias del sur del Ecuador, pretendía utilizar en un primer momento este sistema pero debido a que las prácticas de notificación dependen de una actitud previa para sospechar un efecto indeseado y de conocimientos básicos afines, para que el programa tuviera un adecuado rendimiento debía realizarse simultáneamente la difusión del mismo y procurar modificar los conocimientos y las percepciones en los profesionales de salud. En los hallazgos de este estudio se pudo observar que ciertos aspectos relacionados con el tema eran conocidos. No obstante, también fue evidente la confusión de algunos términos conceptualmente distintos en cuanto a las reacciones adversas. Esta simple situación podría conducir a que el médico realice una notificación selectiva de los

efectos indeseados que él considere como tales, así como a infranotificaciones de reacciones menos severas pero importantes desde el punto de vista sanitario.

En muchas ocasiones los efectos indeseados pueden ser indistinguibles de un cuadro patológico puro, por lo que un médico debe estar predispuesto a siempre considerar una etiología medicamentosa dentro del diagnóstico diferencial de un problema de salud. Caso contrario puede confundirse a la reacción con un empeoramiento de la patología de base o con el apareamiento de una nueva enfermedad. En este sentido, nuestros resultados mostraron en los médicos una limitada capacidad para relacionar las manifestaciones clínicas como posibles reacciones adversas causadas por medicamentos. Esta situación es desfavorable, incluso porque algunos de los trastornos menos reconocidos por los médicos (como los dermatológicos, hepáticos y neurológicos) pueden ser relativamente frecuentes y asociados con el uso de distintos grupos farmacológicos. Todo esto traducido a la práctica clínica en el marco de un sistema de notificación espontánea, determinaría una mayor probabilidad de infranotificaciones y subestimaciones en el riesgo asociado. Incluso llamó la atención que las tres manifestaciones clínicas de las tragedias mundiales ocurridas con medicamentos tampoco fueran muy reconocidas, aunque suelen constar como ejemplos en varios textos docentes que se revisan durante el pregrado.

El hecho de que los profesionales relacionen de mejor forma a los efectos gastrointestinales leves (como la náusea) y algunos muy severos y tradicionalmente conocidos (como la agranulocitosis), pero no así el resto de manifestaciones de los efectos indeseados, encuentra su origen en la formación académica e incluso en la limitada información sobre seguridad que obtiene el prescriptor de los textos básicos, vademecums e insertos del empaque del producto. Ofrecer y garantizar información generada por fuente independiente de la industria es posiblemente una de las mejores alternativas disponibles para mantener actualizado al médico en cuanto el uso, beneficios y riesgos de los medicamentos.

En el grupo estudiado se pudo observar una predisposición razonablemente buena para realizar un acto de notificación de los efectos indeseados, aunque cuando indicaron la forma de hacerlo solamente la tercera parte de los médicos optó por la alternativa que se emplea en un sistema de reporte espontáneo. Este dato es un indicador del poco alcance de difusión que

tuvo el programa nacional iniciado en 1994, por lo menos para la zona sur del país, más aún si se tiene en cuenta el tiempo de graduados que tenían los médicos encuestados. Otra de las opciones elegidas por el 12.5% de los médicos fue la publicación científica. Es cierto que también se considera a la publicación de una reacción adversa como una forma de reporte (fundamentalmente cuando no han sido descritas previamente), pero para considerarla útil requiere recopilar en su texto suficiente información para posibilitar un análisis de causalidad^[37].

En un sistema de reporte espontáneo, algunos de los sesgos de notificación encuentran su origen en las actitudes de los prescriptores^[38]. El temor a sanciones y el sentimiento de culpa pueden afectar la predisposición a realizar una notificación. El 7.5% de los médicos refirieron que podrían encontrarse en esta situación y es aquí donde, nuevamente, la modificación de los conocimientos y actitudes juega un papel fundamental al informar al profesional sobre la forma en que funciona un sistema de Farmacovigilancia.

Cuando se realizó la recolección de los datos de este reporte, se esperaba que el programa iniciado en las provincias del sur del país desembocara en la conformación de un Centro Regional de Farmacovigilancia que, a manera de experiencia piloto, cooperara con el Centro Nacional y pudiera servir de apoyo a las autoridades de salud. La situación del programa a finales de 1999 fue tratada en otra publicación^[4] y desde entonces lo que más se temía terminó por ocurrir: una disminución progresiva de las actividades por finalización del apoyo internacional y la poca decisión local para continuar con las tareas emprendidas.

En todos los países desarrollados se considera fundamental a la Farmacovigilancia dentro de la política de medicamentos. Sus distintas metodologías permiten obtener información que se transforma en una herramienta útil para la toma de decisiones por las autoridades, promueve un mejor uso de los medicamentos y mejora la percepción social del medicamento. Quizás cuando en nuestro país se comprenda su relevancia podría abrirse la posibilidad de no desperdiciar pasos previos y continuar con el proceso de su desarrollo y aplicación.

REFERENCIAS

1. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del

medicamento. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993: 1-24.

2. República del Ecuador. Registro Oficial No. 570 del 26 de noviembre de 1990.
3. Hernández F. Farmacovigilancia en el Ecuador. Los Medicamentos 1997; 2 (5): 9-12.
4. Maldonado JC. Farmacovigilancia: ¿Qué pasa con su desarrollo en el Ecuador?. Boletín APS 2000; 5: 15-30.
5. Maldonado JC. "Capacitación e Integración de los Prescriptores en el Programa de Farmacovigilancia". Informe Técnico. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud: Proyecto "Apoyo a la Política Nacional de Medicamentos y Desarrollo de Servicios Farmacéuticos en la Zona Austral y Sur del Ecuador" (Ecuador/OPS-OMS/Holanda). ECU/EDV/INF.99.16. Quito, septiembre de 1999; 107 páginas.
6. Maldonado JC. "Capacitación e Integración de los Prescriptores en el Programa de Farmacovigilancia". Informe Técnico. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud: Proyecto "Apoyo a la Política Nacional de Medicamentos y Desarrollo de Servicios Farmacéuticos en la Zona Austral y Sur del Ecuador" (Ecuador/OPS-OMS/Holanda). ECU/EDV/INF.99.21. Quito, septiembre de 1999; 122 páginas.
7. Maldonado JC. Actividades Sistemáticas sobre Farmacovigilancia. Primera Fase: "Capacitación e Integración de los Prescriptores en el Programa Regional de Farmacovigilancia". Informe Final. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud: Proyecto "Apoyo a la Política Nacional de Medicamentos y Desarrollo de Servicios Farmacéuticos en la Zona Austral y Sur del Ecuador" (Ecuador/OPS-OMS/Holanda). ECU/EDV/INF.99.22. Quito, octubre de 1999; 70 páginas.
8. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. Lancet 1995; 346: 32-36.
9. Daugherty KK, Gora-Harper ML. Idiopathic paresthesia reaction associated with rofecoxib. Ann Pharmacother 2002; 36: 264-266.
10. Bateman DN. Tiaprofenic acid and cystitis. BMJ 1994; 309: 552-553.
11. Morales-Olivas FJ, Ferrer JM, Palop V, Rubio E. Reacciones adversas por fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina notificadas por medio de tarjeta amarilla. Med Clin (Barc) 1994; 103: 321-325.
12. Laporte JR. Agranulocitosis y anemia aplásica inducida por fármacos. Med Clin (Barc) 1987; 88: 555-558.
13. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J, Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1991; 337: 85-89.
14. Keighley MRB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: pathogenesis and management. Drugs 1980; 20: 49-56.
15. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. N Engl J Med 1989; 320: 1238-1243.
16. Roejeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 331: 1272-1258.
17. Grignola JC, Arias L, Rondán M, Solá L, Bagnulo H. Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida (Revisión de 5 casos). Arch Med Inter (Montevideo) 1998; 20: 13-18.
18. Maldonado JC, Oviedo M. Hipertensión arterial por pseudoefedrina: reacción adversa de tipo B. Caso clínico y revisión. Metro Ciencia 1999; 8 (1): 31-35.
19. Clark S. Danger of non-sedating antihistamines. Lancet 1997; 349: 1268.
20. Vallano A, Pedrós C. Asma inducida por ácido acetilsalicílico. Med Clin (Barc) 2001; 117: 274-275.

21. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapramidal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985; 291: 930-932.
22. Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, Palop V, Laporte JR. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. *BMJ* 1992; 305: 1330-1331.
23. Laporte JR. Bloqueadores de los canales de calcio: novedades sobre su (in)efectividad e (in)seguridad. *Medicamentos y Salud* 1998; 2: 25-38.
24. Anónimo. Cardiac failure and pioglitazone hydrichloride. *WHO Drug Information* 2000; 14: 165-166.
25. Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM, Nies AS, Carr K, Oates JA. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298, 1157-1159.
26. Smith W. Amiodarone. *Australian Prescriber* 1991; 14: 67-68.
27. Olivera MA, Bermudez JAZ, Souza ACM. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cad Saúde Pública* 1999; 15: 99-112.
28. Maldonado JC, Calle A. Del Dietilestilbestrol a la Terapia de Reemplazo Hormonal. *Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia* 1999; 6: 356-62.
29. Chetley A. Hidroxiquinolinas: Retiro mundial con un retraso de 20 años. En: Chetley A. *Medicamentos problema. Segunda edición. Acción Internacional por la Salud. Lima-Perú: AIS, 1995: 85-92.*
30. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351: 1200-1201.
31. Edlavitch SA. Postmarketing surveillance methodologies. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 68-78.
32. Coêlho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad Saúde Pública* 1998; 14: 871-875.
33. Po ALW, Zhang WY. Wath lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? *Lancet* 1998; 351: 1829-1830.
34. Food and Drug Administration. Glaxo Wellcome voluntarily withdraws Raxar (Grepafloxacin). U.S. Food and Drug Administration. MEDWATCH. The FDA Medical Products Reporting Program. New Safety Information Summaries. October 28, 1999.
35. MedWatch Continuing Education Article. Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease. Goldman SA, Kennedy DL, Liberman RL, eds. Rockville, Md: Food and Drug Administration, June 1995.
36. Rawlins MD. Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ* 1981; 282: 974-976.
37. Laporte JR, Lience E. Información mínima que deben contener las publicaciones sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 56-57.
38. Figueiras A, Tato F, Fontañás J, Gestal-Otero JJ. Influence of physicians attitudes on reporting adverse drug events: a case-control study. *Med Care* 1999; 37: 809-814.

