

# Boletín para Profesionales

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

## ÍNDICE

### ARTÍCULOS

Quince años del Sistema Nacional de Farmacovigilancia .....	3
Notificaciones recibidas durante el año 2007 .....	8
Hacia una metodología de estudio de desvíos de calidad .....	21

**MINISTRA DE SALUD**  
**Lic. Graciela Ocaña**

**SECRETARIO DE POLÍTICAS,  
REGULACIÓN E INSTITUTOS**  
**Dr. Carlos A. Soratti**

**A N M A T**  
ADMINISTRACIÓN  
NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA

**Dirección Nacional  
Interventor**  
Dr. Ricardo Martínez

**Subinterventor**  
Dr. Daniel G. Gollán

**Dirección de Planificación y  
Relaciones Institucionales**  
**Director**  
Dr. Rodolfo Di Sarli

**Dto. de Relaciones Institucionales y  
Comunicación Social**  
Sr. Gustavo Fernández

**Servicio de Comunicación Social**  
Dr. Pablo U. Copertari

**Diagramación y textos**  
Lic. Dr. Martín De Biase  
Juan José Fontana

**Diseño de Portada**  
Juan José Fontana

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723  
Copyright 1995 ANMAT  
Printed in Argentina

0800-333-1234

4340-0800 int 1159/1170

**ANMAT Responde**

responde@anmat.gov.ar

► CONSULTAS SOBRE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, PRODUCTOS MÉDICOS,  
COSMÉTICOS Y DOMISANITARIOS



► RESPUESTA AL CONSULTANTE

ANMAT - Av. de Mayo 869 (1084) Capital Federal

**CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS, SUPLEMENTOS  
DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:**

Vigilancia Alimentaria  
0800-222-6110  
tvelich@anmat.gov.ar

**CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD Y  
EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

Farmacovigilancia  
(011) 4340-0800 internos 1164/66  
snfvg@anmat.gov.ar

**CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERIAS:**

Ministerio de Salud de la Nación  
Dirección de Fiscalización Sanitaria  
(011) 4379-9000

## QUINCE AÑOS DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA LA FARMACOVIGILANCIA EN LA ARGENTINA: CONSOLIDACIÓN Y DESAFÍOS FUTUROS

*Dra. Inés Bignone. Jefa del Departamento de Farmacovigilancia*

### 1- Un poco de historia

Hace casi 15 años, mediante la Resolución 706/93 del ex Ministerio de Salud y Acción Social, se creó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG), un mecanismo oficial que basa su labor en la notificación espontánea y voluntaria de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales de la salud. Su objetivo es la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos y otros problemas relacionados con los medicamentos (UMC-WHO, 2000).

A partir de entonces, los profesionales del Departamento de Farmacovigilancia comenzaron un trabajo que se desarrolló en distintas etapas: primero, la puesta en marcha, luego el crecimiento y desarrollo y, finalmente, la consolidación.

En los inicios, se llevaron a cabo varias reuniones con distintos profesionales del equipo de salud, quienes manifestaron su interés en participar. El Sistema comenzó como una pequeña red con seis efectores periféricos, que progresivamente se fue extendiendo hasta llegar a los 65 con los que cuenta hoy.

En relación a los aspectos regulatorios, una de las principales preocupaciones ha sido que las empresas farmacéuticas notifiquen con rapidez los efectos adversos graves o inesperados ocurridos con cualquiera de sus medicamentos, y que informen periódicamente las reacciones adversas leves y moderadas, principalmente de los productos con menos de 5 años en el mercado.

En lo referente al trabajo conjunto con los

profesionales de la salud, las tareas se han centrado en el crecimiento de la red de efectores periféricos y, actualmente, en la vinculación con las sociedades de especialistas. En este sentido, se ha asistido a numerosos congresos y reuniones con el objeto de concientizar sobre las reacciones adversas de los medicamentos y su importancia en la seguridad de los pacientes.

Asimismo, durante estos años se ha trabajado más estrechamente con los organismos internacionales dedicados a estas cuestiones, en especial con el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que funciona en Uppsala, Suecia. También se han desarrollado actividades en común con grupos dedicados a estudiar los errores en la medicación, incentivando la realización de planes de minimización de riesgos.

Por otra parte, un hecho clave para el Departamento de Farmacovigilancia ha sido el inicio y desarrollo de una residencia post-básica en seguridad de medicamentos, que ha permitido consolidar el trabajo del Sistema y comenzar a desarrollar nuevos proyectos hacia el futuro.

### 2- Actualizaciones

A continuación, con el objeto de mantener debidamente informados a los profesionales de la salud, exponemos los principales conceptos y definiciones que se emplean en farmacovigilancia, ya que algunos de ellos han sufrido actualizaciones durante los últimos años.

## Conceptos y definiciones básicos

Reacción Adversa: es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función fisiológica (WHO-UMC, 1972; adaptado WHO-UMC, 1991).

Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción. La definición no incluye las sobredosis, tema relacionado con la toxicología clínica.

Evento Adverso: es cualquier acontecimiento médico no deseado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene necesariamente una relación de causalidad con el mismo. A diferencia de un efecto adverso, no presupone causalidad (relación causa-efecto).

Un evento adverso requiere de un minucioso y exhaustivo análisis que posibilite obtener información que permita establecer relación causal entre el medicamento administrado y el evento observado, y con ella determinar la imputabilidad. Estos criterios de imputabilidad determinarán si el evento adverso es un efecto adverso.

## Clasificación de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en:

- Leve: signos y síntomas fácilmente tolerados.
- Moderada: interfieren con las actividades habituales.
- Grave: cualquier acontecimiento médico adverso que se presenta con las dosis usualmente utilizadas, y cuyas consecuencias pueden resultar en:

- Internación o la prolongación de la misma;

- Discapacidad o incapacidad definitiva o importante;

- Amenaza de vida;

- Muerte del paciente.

En definitiva, es todo evento que determine la internación, anomalías congénitas, cáncer, daño permanente o muerte del paciente.

## Criterios de imputabilidad

La imputabilidad es la apreciación clínica de la existencia de una relación causal entre la aparición de un cierto evento en un paciente dado y la administración de una droga por ese paciente, si la relación es exclusiva o compartida directa o indirectamente.

## Asignación de Causalidad

La causalidad es la relación causa-efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento.

La relación causa-efecto en la individualización del medicamento, como responsable de un evento adverso, puede ser:

- *Definida*: Un evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que presente una relación temporal probable con la administración de la droga,

- Que no pueda ser explicada por una enfermedad concurrente u otras medicaciones.

- La respuesta al retiro de la droga debe ser clínicamente observable.

- Este evento debe ser farmacológicamente o fenomenológicamente explicado (un desorden médico específico y objetivo o un fenómeno farmacológico reconocido, como por ej. shock anafiláctico que ocurre inmediatamente después de la administración de una droga utilizada previamente, o el Síndrome del Niño Gris, causado por Cloranfenicol).

---

- Puede ser utilizado un método de reexposición en caso de ser necesario (para decidir la readministración de un medicamento sospechado deben aplicarse principios éticos, considerando por un lado el beneficio del tratamiento y, por el otro, el impacto a provocar con la reaparición del efecto evaluado)

- *Probable*: Un evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que presente una relación temporal razonable con la administración de la droga,

- Que no pueda ser atribuida a una enfermedad concurrente u otras medicaciones.
- La respuesta al retiro de la droga debe ser clínicamente observable.
- La información de reexposición no es necesaria para cumplir con esta definición.
- Tampoco es necesario un conocimiento previo de las características farmacológicas de la reacción.

- *Posible*: Un evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que presente una relación temporal razonable con la administración de la droga,

- Puede ser explicada por otras medicaciones o enfermedades concurrentes.
- La información sobre el retiro de la droga puede faltar o no ser clara.

- *No probable*: un evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, que por su relación temporal a la administración de la droga hace que la relación de causalidad sea improbable, y en la que otras drogas o enfermedades concurrentes provean una explicación razonable.

- *Condiciona/No clasificada*: Un evento clínico, incluyendo alteraciones en análisis de laboratorio, reportado como una reacción adversa, en la cual se necesita más información para una adecuada evaluación o en la que datos adicio-

nales deban ser examinados.

De cualquier manera, los efectos adversos que prima facie son determinados como condicionales deben igualmente ser comunicados, ya que en muchas oportunidades una primera comunicación actúa como generadora de otras, y la suma de observaciones afianza el valor de la detección.

- *Desestimada/No evaluable/No clasificable*: un reporte que sugiere una reacción adversa que no puede ser evaluada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser completada o verificada.

Se incluyen en esta categoría aquellas notificaciones en las que el producto sospechado:

- No está registrado ante la ANMAT (como ocurre con algunos productos originarios de otros países, en su mayoría limítrofes).
- Ha ingresado de contrabando.
- No es una especialidad medicinal.
- Es un material biomédico (en este caso resulta competente el Sistema Nacional de Tecnovigilancia).
- Se trata de algún producto para uso en odontología que no es una especialidad medicinal.

Nótese que los reportes de tipo *Desestimada*, *No Evaluable* o *No Clasificable*, no son términos que designen causalidad, sino que describen la calidad del reporte de una reacción adversa.

### Notificaciones espontáneas

Las notificaciones voluntarias y espontáneas de las reacciones adversas de medicamentos y sospechas de fallas de calidad se realizan al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de una hoja de notificación. Ésta es una hoja impresa en la que deben completarse los siguientes datos:

1. Datos del paciente: peso, edad, sexo.
2. Descripción del evento adverso y datos complementarios.
3. Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico, dosis, comienzo y fin de la terapia, indicación de uso, vencimiento, número de lote, etc.
4. Datos del notificador.

Las notificaciones son documentos confidenciales, respecto de la identidad de la persona afectada y del notificador. Estas hojas son distribuidas periódicamente a instituciones y profesionales, a través de los efectores periféricos, y pueden ser enviadas por correo postal a la siguiente dirección: Av. de Mayo 869, piso 11º (CP AAD1084) Buenos Aires. Los reportes también pueden efectuarse por los siguientes medios:

- Por correo electrónico, escribiendo a la dirección [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar).
- Por formulario electrónico, ingresando a la página web de la ANMAT [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar),

accediendo a "sistemas de vigilancia" en la columna lateral izquierda, luego cliquer en "farmacovigilancia" y, una vez allí, hacer click hacia el final de la página en "por llenado de formulario página web".

- Por fax, comunicándose con el tel. 4340-0866.

### Notificación obligatoria

El SNFVG contempla un tipo de notificación obligatoria que se aplica a aquellos medicamentos que, por sus efectos adversos graves, hacen necesario un especial control médico de los pacientes tratados (farmacovigilancia intensiva). La Comisión Nacional de Farmacovigilancia ha definido a la farmacovigilancia intensiva como el monitoreo sistemático de la aparición de eventos adversos de un principio activo durante toda la etapa de prescripción. En el siguiente cuadro se exponen las diferencias entre farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva.

Cuadro 1

<b>Diferencias entre farmacovigilancia y farmacovigilancia intensiva</b>		
	<b>Farmacovigilancia</b>	<b>Farmacovigilancia Intensiva</b>
Medicamentos monitoreados	Todos	Seleccionados
Carácter de la notificación	Espontánea	Obligatoria
Tipo de efecto adverso	Todos	Graves y conocidos
Consentimiento informado del paciente	No	Sí

### 3- ¿Qué y cómo notificar? Una preocupación permanente

En la actualidad, una de las preocupaciones fundamentales del Departamento de Farmacovigilancia es concientizar a los profesionales

de la salud, a fin de que se incremente la cantidad y calidad de los reportes que recibe el Sistema. Por este motivo, resulta necesario que los notificadores se focalicen en la búsqueda y detección de ciertas reacciones adversas.

En este sentido, resulta fundamental que se notifiquen todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos comercializados recientemente (menos de 5 años en el mercado) aunque se consideren leves o ya conocidas. También deben reportarse, con mayor razón, todas las sospechas de efectos adversos graves, independientemente de que la reacción sea conocida o relacionada con un fármaco que se comercializa desde hace muchos años.

Asimismo, deben comunicarse todas las sospechas de reacciones adversas infrecuentes e inesperadas, tanto de los medicamentos nuevos como de los ya conocidos.

Siempre que se presente alguna duda sobre la sospecha de una reacción adversa, ésta debe ser notificada al SNFVG, como en el caso de reacciones raras o desconocidas, aunque las manifestaciones clínicas sean leves o relacionadas con fármacos de comercialización no reciente.

#### Bibliografía

1. ANMAT (1993) Res. N° 706 /93.
2. ANMAT (1995) Disp. N° 2552/95.
3. ANMAT (2000) Disp. N° 935/00.
4. WHO-UMC (2001) Safety Monitoring of Medicinal Products: (Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia) en Publications en [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)
5. WHO-UMC (2002) The importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of Medicinal Products en Publications en [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)
6. WHO-UMC (2004) Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines (La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos) en Publications en [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)
7. WHO-UMC (2008) Practical Pharmacovigilance en [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

## FARMACOVIGILANCIA: NOTIFICACIONES RECIBIDAS DURANTE 2007

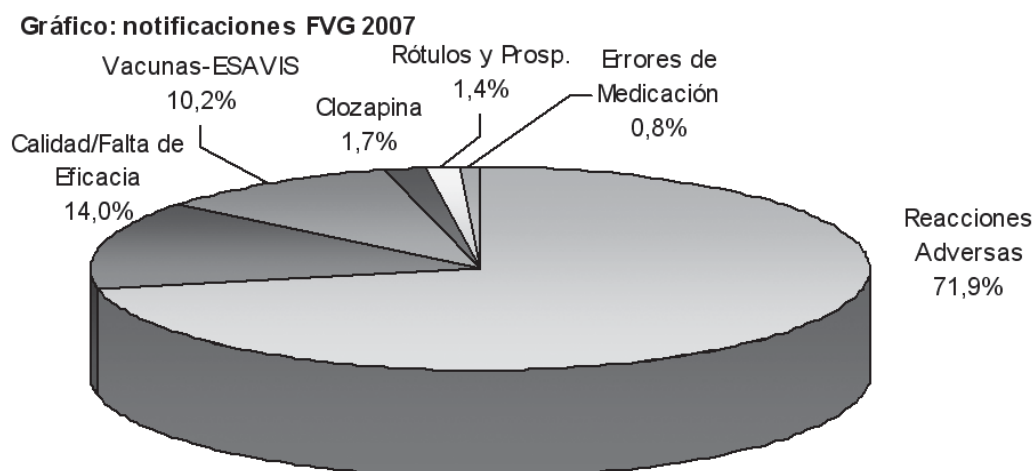
Por Farm. Viviana Bologna (Jefa del Servicio de Información de Medicamentos del Departamento de Farmacovigilancia)

Desde comienzos del año pasado, el Departamento de Farmacovigilancia cuenta con una base de datos de notificaciones, actualizada al día, que permite discriminar los reportes según su tipo: reacciones adversas, desvíos de calidad / faltas de eficacia, ESAVIS (eventos supuestamente atribuibles a vacunas e inmunizaciones), farmacovigilancia intensiva de Clozapina, rótulos / prospectos, y errores de medicación. Durante el año 2008 se agregará la base de datos de FVG intensiva de Talidomida.

### Distribución de las notificaciones

En los gráficos que se adjuntan a continuación, puede observarse la distribución de las notificaciones recibidas por el Departamento de Farmacovigilancia.

Tipo de Notificación	Nº	%
I. Reacciones Adversas	2735	71.9%
II. Calidad/Falta de Eficacia	532	14.0%
III. Vacunas-ESAVIS*	387	10.2%
IV. FVG intensiva Clozapina	65	1.7%
V. Rótulos y prospectos	55	1.4%
VI. Errores de Medicación	30	0.8%
<b>Total</b>	<b>3804</b>	<b>100%</b>





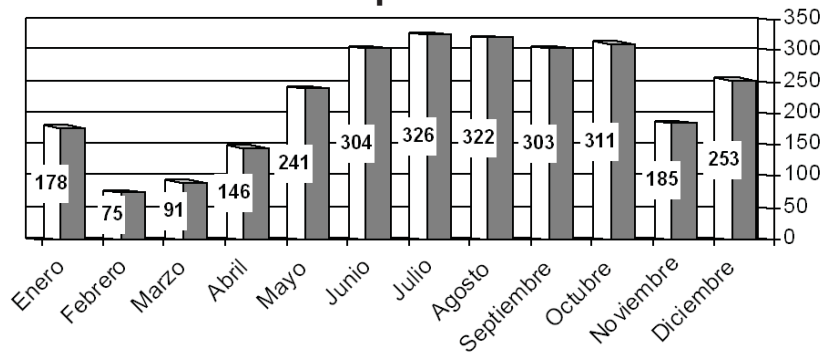
## I – Reacciones adversas

### Notificaciones de reacciones adversas por mes

Según la tabla que se observa a continuación, el período junio-octubre fue aquel en el cual se registró una mayor cantidad de notificaciones de reacciones adversas.

<u>Mes</u>	<u>N°</u>
Enero	178
Febrero	75
Marzo	91
Abril	146
Mayo	241
Junio	304
Julio	326
Agosto	322
Septiembre	303
Octubre	311
Noviembre	185
Diciembre	253
<i>Total</i>	<i>2735</i>

**Gráficos: notificaciones por mes**



### Drogas más reportadas

La siguiente tabla establece un ranking de las drogas que han recibido mayor número de reacciones adversas. Cabe aclarar que las notificaciones de las drogas de los grupos A y L de la clasificación ATC corresponden a nuevas drogas, las cuales se encuentran en estudios de Fase III (nueva indicación) o Fase IV. Los laboratorios o empresas farmacéuticas que las desarrollaron y/o comercializan efectúan un seguimiento sobre ellas, y envían reportes sobre su seguridad en forma periódica.

<u>Posición</u>	<u>Droga</u>	<u>Cant. Notific.</u>	<u>Grupo ATC</u>
1°	Capecitabine	257	L
2°	Rimonabant	115	A
3°	Erlotinib	83	L
4°	Enalapril (solo y asoc. c/diuréticos)	58	C

5º	Amoxicilina (sola y asoc. c/AINES o inhib. Betalactam.)	57	J
6º	Lamotrigina (sola o asoc. c/otros anticonvuls.)	56	N
7º	Valsartan (solo o asoc. c/Amlodipina o diuréticos)	52	C
8º	Acido Valproico (sola o asoc. c/otros anticonvuls.)	51	N
9º	Trastuzumab	48	L
10º	Exenatide	46	A
11º	Bevacizumab	45	L
12º	Sunitinib	42	L
13º	Diclofenac (solo o asoc. c/otros AINES o Vit. B)	41	M
14.15.16º	Lumiracoxib	40	M
	Acido Ibandrónico	40	M
	Carbamacepina		

Como puede notarse, algunos de estos principios activos corresponden a medicamentos de uso habitual en nuestra población (AINES, antibióticos, anticonvulsivantes, antihipertensivos) y sus notificaciones son enviadas, en su mayoría, por los efectores periféricos. A continuación se detallan algunas de las características de las nuevas drogas reportadas de los grupos A y L.

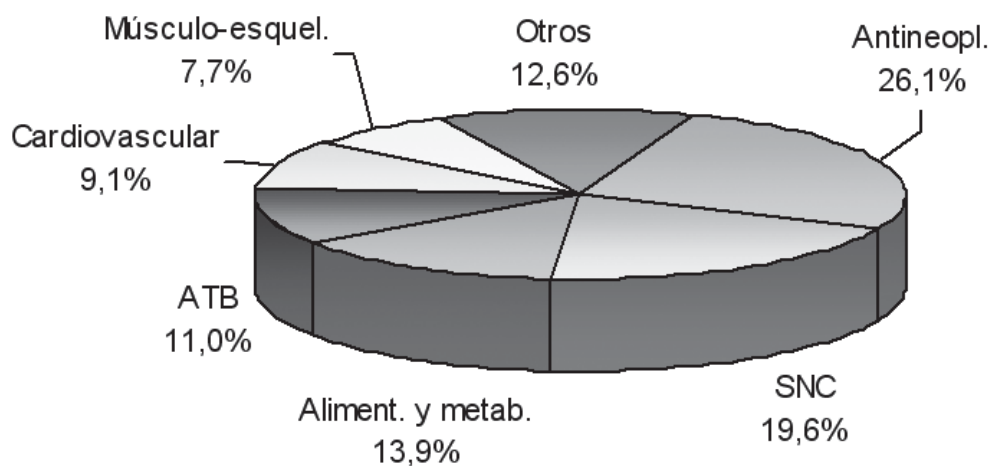
Droga	Clasificación	Características	Indicaciones	Vía
Capecitabine	Antineoplásico	Análogo de pirimidina	Cáncer de mama y de colon	Oral
Erlotinib	Antineoplásico	Inhibidor de proteín-kinasa	Cáncer de pulmón	Oral
Trastuzumab	Antineoplásico	Anticuerpo monoclonal	Cáncer de mama	Infusión IV
Bevacizumab	Antineoplásico	Anticuerpo monoclonal	Cáncer de colon o recto	Infusión IV
Sunitinib	Antineoplásico	Inhibidor de proteín-kinasa	Tumores de estroma gastrointestinal y carcinoma de células renales	Oral
Rimonabant	Anorexígeno	Bloqueante del receptor cannabinoide CB1	Tratamiento de la obesidad	Oral
Exenatide	Antidiabético	Incretin-mimético	Diabetes mellitus tipo 2	Inyección subcutánea

**Reportes de drogas según Código ATC**

Las drogas con mayor número de reportes pertenecen a los grupos L, N, A, J y C de acuerdo a la clasificación ATC. El ranking durante 2007 ha sido el siguiente:

Grupo ATC	Nombre Grupo ATC	Cant. Notific.	%
L	Antineopl. e inmunomodul.	714	26.1%
N	Sist. Nervioso Central	535	19.6%
A	Tracto aliment. y metabolismo	380	13.9%
J	Antiinfecciosos/ATB	300	11.0%
C	Sist. Cardiovascular	250	9.1%
M	Sist. Músculo-esquelético	210	7.7%
R	Sist. Respiratorio	70	2.6%
G	Sist. Genitourinario/Hormonas Sex.	68	2.5%
B	Sangre	67	2.4%
H	Hormonales	52	1.9%
D	Dermatológicos	51	1.9%
V	Varios	16	0.6%
P	Antiparasitarios	12	0.4%
	Sin Código ATC	8	0.3%
S	Oftalmológicos	2	0.1%

**Gráfico: notificaciones según Código ATC**

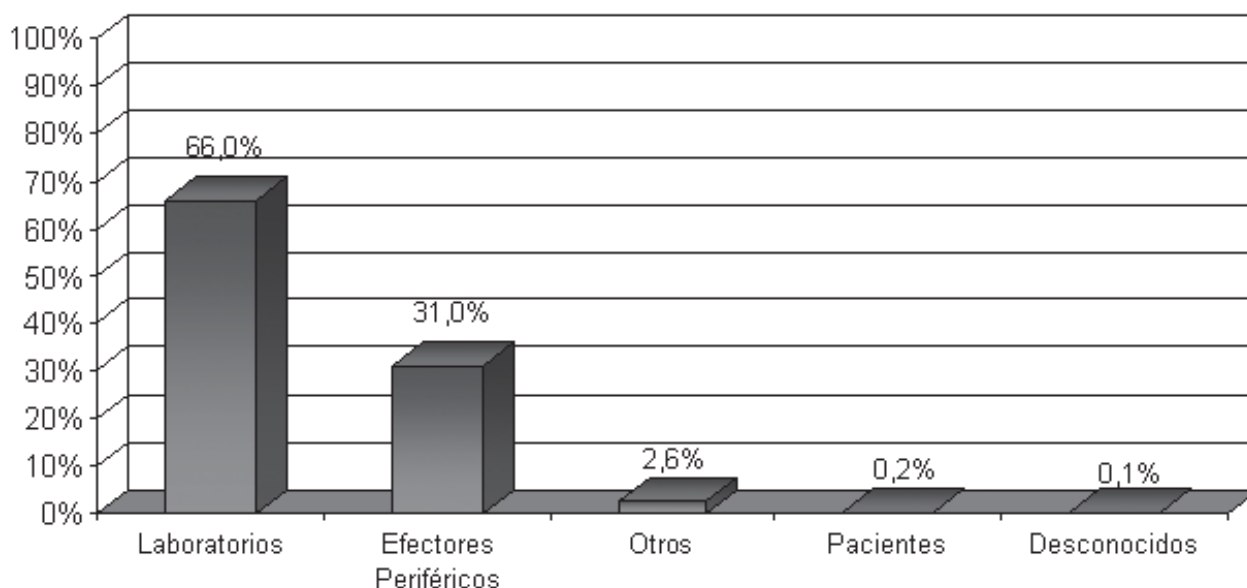


### Distribución de los reportes de acuerdo al tipo de notificador

Los laboratorios productores han sido el grupo que ha efectuado mayor número de reportes, según la tabla anexa.

Tipo de Notificación	Cant. Notif.	%
Laboratorios	1805	66.0%
Efectores Periféricos	849	31.0%
Otros	72	2.6%
Pacientes	5	0.2%
Desconocidos	4	0.1%

Gráfico: Reportes según notificador



### Distribución de los reportes de acuerdo a la profesión del notificador

Como puede observarse, los profesionales médicos y farmacéuticos han realizado prácticamente el 95% de los reportes de reacciones adversas.

Profesión del Notificador	Cant. Notif.	%
Profesional de la Salud*	1144	41.8%
Farmacéutico	803	29.4%
Médico	645	23.6%
Otros (Odontólogo, enfermero, no prof., paciente)	108	3.9%
Desconocido	35	1.3%

\*Generalmente, médico o farmacéutico que no se especifica en la notificación

### Ranking de notificadores

En el cuadro adjunto puede notarse que, de los 15 notificadores con mayor cantidad de reportes efectuados durante el año 2007, 10 de ellos son laboratorios productores de especialidades medicinales.

Nº	Notificador	Tipo Notificador	Cant.
1º	ROCHE	Laboratorio	609
2º	NOVARTIS	Laboratorio	258
3º	II CAT. FARMACOLOGIA FAC. DE MEDICINA UBA	Ef. Periférico	222
4º	UNNE-UNIVERSIDAD		

5°	ELI LILLY	Laboratorio	133
6°	ABBOTT	Laboratorio	109
7°	GLAXO SMITHKLINE	Laboratorio	106
8°	ASOC. FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL/GARRAHAN	Ef. Periférico	98
9°	BAGO	Laboratorio	92
10°	JANSSEN CILAG	Laboratorio	91
11°	RED HOSPITALES GCBA	Ef. Periférico	84
12°	FVG ACTIVA	Otros	81
13°	ASTRA-ZENECA	Laboratorio	77
14°	SANOFI-AVENTIS	Laboratorio	71
15°	SANDOZ	Laboratorio	57

### Clasificación de las Reacciones Adversas

La tabla que se exhibe a continuación clasifica los trastornos ocasionados como consecuencia de las reacciones adversas generadas, de acuerdo al sistema (órgano involucrado).

<u>Trastornos</u>	<u>Cant.</u>	<u>%</u>
Piel y mucosas	651	23.8%
Generales de todo el organismo	482	17.6%
Gastrointestinales	422	15.4%
SNC, SNP y SN Vegetativo, Psiquiátricos	264	9.7%
Cardiovascular	134	4.9%
Músculo-esqueléticos	102	3.7%
Sangre (GR, GB, PQ) y Coagulación	96	3.5%
Respiratorio	88	3.2%
Metabolismo y Nutrición, Endócrinos	81	3.0%
Genitales	73	2.7%
Hepáticos	70	2.6%
Visión, Auditivos, Vestib, Otros sentidos	61	2.2%
Otras	58	2.1%
Inmunológicos e Infectológicos	48	1.8%
Renales y urinarios	44	1.6%
En el sitio de aplicación	24	0.9%
Vasculares	23	0.8%
Oncológicos	9	0.3%
Fetales y Neonatales	5	0.2%

De las reacciones adversas notificadas, se destacaron las siguientes:

- **Músculo-esqueléticas:** ruptura del tendón de Aquiles por Levofloxacina (cuatro notificaciones). Como consecuencia de ello, se modificaron los prospectos de quinolonas, en los cuales se agregó la advertencia sobre la circunstancia mencionada en determinados pacientes (Disp. ANMAT N° 6290/07).
- **Hepáticas:** insuficiencia hepática aguda por Lumiracoxib (una notificación). Éste y otros casos registrados a nivel mundial originaron el retiro de la droga, en todas sus presentaciones (Disp. ANMAT n° 5034/07 y 7398/07).

- Psiquiátricas: depresión e ideación suicida por Rimonabant (33 notificaciones). Los reportes efectuados provocaron modificaciones en el prospecto de la droga, en los que se agregaron contraindicaciones, advertencias y precauciones (Disp. ANMAT nº 4372/07).

### **Imputación de los eventos adversos**

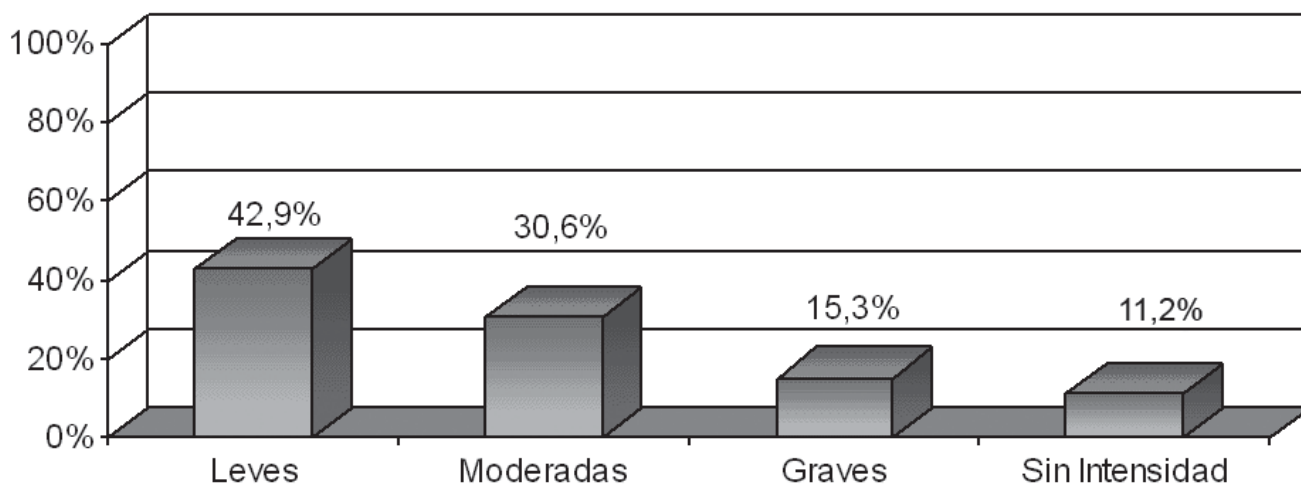
Las tablas adjuntas ilustran sobre la imputabilidad de los reportes efectuados durante el año 2007.

<u>Causalidad</u>	<u>Cant.</u>	<u>%</u>
Probable	1392	50.9%
Posible	907	33.2%
Definida	127	4.6%
Dudosa	100	3.7%
Condicional	90	3.3%
No relacionada	65	2.4%
Desestimada	33	1.2%
Otras	21	0.8%

<u>Intensidad</u>	<u>Cant.</u>	<u>%</u>
Leve	1172	42.9%
Moderada	836	30.6%
Grave	419	15.3%
Sin Intensidad	307	11.2%

(dudosa, condicional, no relac., desest.)

**Gráfico: Notificaciones según intensidad de las RA**



## 2 - Desvíos de calidad/Falta de eficacia

Durante el año 2007 se recibieron:

- 190 notificaciones sin muestra.
- 342 notificaciones con sospecha de desvío de calidad / falta de eficacia con muestra, las cuales fueron remitidas para su análisis por el INAME.

• Cumplieron especificaciones	202	59.1%
• No cumplieron especificaciones	24	7.0%
• En proceso por INAME (al 31/12/07)	113	33.0%
• No se analizaron	3	0.9%

Los casos detectados de falta de cumplimiento de las especificaciones dieron lugar a la sanción, por parte de la ANMAT, de varias disposiciones de prohibición de comercialización y uso. El detalle es el siguiente:

PRODUCTO	LOTE Y VTO.	CANT. NOTIF.	INCUMPLIM. RELAC. CON	MEDIDA ORDENADA	DISP. ANMAT
<b>AMPI-BIS 500</b> Ampicilina 500 mg. inyectable. Frasco ampolla Northia	14398 vto. 10/08	1	Rótulo y contenido	Recupero del lote	Disp. N° 795/07
<b>BETASONE-G 12 HORAS</b> Inyectable Klonal	0601 vto. 01/08 0604 vto. 10/08 0605 vto. 10/08 0606 vto. 11/08 0607 vto. 12/08 0702 vto. 01/09	5	Aspecto (presencia de gránulos, precipitado blanco) y pH	Recupero voluntario y discontinuación de la producción	Disp. N° 7579/07
<b>DAZOTRON</b> Metronidazol Fabop Susp. 2.5%	24 vto. 02/08 32 vto. 05/08 38 vto. 08/08 42 vto. 11/08	4	Aspecto (partículas blanco-amarillentas en suspensión)	Prohibición de comercialización y uso. Retiro voluntario	Disp. N° 5720/07
<b>GOBBICAINA 2%</b> Lidocaína 2% Sachet x 5 ml. Gobbi	GOB 053 vto. 01/10	1	Contaminación de una unidad	Retiro voluntario	Sin Disposición
<b>METRONI-DAZOL</b> <b>REMEDIAR</b> Susp. 2.5% Savant Pharm	31 vto. 05/08	1	Aspecto (partículas blanco-amarillentas en suspensión)	Prohibición de comercialización y uso. Retiro voluntario	Disp. N° 5720/07
<b>IgG HUMANA 5%</b> Inyectable Ev Purissimus	4115 AG 01 vto. 03/07	1	Contaminación fúngica	Prohibición de comercialización y uso	Disp. N° 2785/07

<b>LEVOTIROXINA</b> Comprimidos Fada	88435 vto. 08/07	1	Valoración del ppio. activo por debajo del límite inferior especificado	Prohibición de comercialización y uso	Disp. Nº 2025/07
<b>VITAMINA K</b> Larjan Veinfar	7300 vto. 12/07 7508 vto. 04/08 7685 vto. 07/08 y otros	10	Aspecto opalescente amarillo fluo	Prohibición de comercialización y uso. Inhibición al laboratorio para elaborar y comercializar el producto	Disp. Nº 3987/07

Además, durante 2007 se dictaron varias disposiciones mediante las cuales se prohibía el uso y la comercialización de determinados lotes de especialidades medicinales, cuyas notificaciones con muestra habían sido recibidas y analizadas durante el año anterior. El detalle es el siguiente:

<b>PRODUCTO</b>	<b>DISPOSIC. ANMAT</b>
Solución fisiológica de cloruro de sodio Laboratorios Apolo	Disp. Nº 760/07
Cefalexina Sant Gall 500 mg./5 ml., polvo para suspensión extemporánea, Laboratorios Sant Gall Friburg	Disp. Nº 1137/07
Eritromicina Lemax / Eritromicina 200 mg. / 5 ml. – polvo para suspensión oral	Disp Nº 1136/07
Dobutamina Bioquím., 250 mg., inyectable, Laboratorios Duncan	Disp. Nº 1134/07
Solución Fisiológica Pharma Del Plata, solución fisiológica de cloruro de sodio estéril no inyectable.	Disp. Nº 1133/07
Fabofurox 40 mg. Savant Pharm (Ex-Fabop)	Disp. Nº 5599/07
Muscunor NF Inyectable, Laboratorios Fada Pharma	Disp. Nº 2021/07

Nota: las disposiciones mencionadas se encuentran disponibles en la página web de la ANMAT: [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar), ingresar a "legislación", y allí a "disposiciones de prohibición de uso y/o comercialización" del año 2007.

### Reportes con sospecha de falta de eficacia / desvío de calidad

De acuerdo a los datos que se exponen a continuación, la sospecha de falta de eficacia del principio activo ha sido el problema más reportado de este ítem.

<u>Problema Reportado</u>	<u>Cant. Notif.</u>	<u>%</u>
Faltas de Eficacia	364	68.4%
Problemas farmacotécnicos*	103	19.4%
Reacc. adversas ligadas a la calidad	42	7.9%
Legitimidad	8	1.5%
Rótulos-empaque	6	1.1%
Otros	5	0.9%
Contaminación	4	0.8%



\* Características organolépticas: color, olor, sabor, precipitado, turbidez, opalescencia. Problemas en la reconstitución de liofilizados o polvos. Problemas de dureza.

### Formas farmacéuticas reportadas con sospecha de falta de eficacia / desvío de calidad

Como puede observarse, las especialidades medicinales inyectables son las que han sido más reportadas con sospechas de falta de eficacia o desvío de calidad.

<u>Formas Farmacéuticas</u>	<u>Cant. Notif.</u>	<u>%</u>
Inyectables	254	47.7%
Sólidas orales	185	34.8%
Líquidas orales	42	7.9%
Tópicas	42	7.9%
Otras	9	1.7%

### Productos notificados con sospecha de falta de eficacia o desvío de calidad

A continuación damos a conocer el listado de productos con mayores notificaciones por falta de eficacia / desvío de calidad.

<u>Droga</u>	<u>FF</u>	<u>Problema</u>	<u>Cant. Notif.</u>
Bupivacaína hiperbárica	amp	FE*	34
Vitamina K 10mg	amp	aspecto: opalescencia 21 color amarillo flúo	
Enalapril	comp	FE	18
Ocitocina	amp	FE	17
Midazolam	amp	FE	15
Acenocumarol	comp	FE	8
Metformina	comp	FE	8
Pancuronio	amp	FE	8
Remifentanilo	fco amp	FE	8
Betametasona ac/fosf	amp	aspecto: ppdo blanco turbidez	7
Clonazepam	comp	FE	7

### 3 – Vacunas

Durante el año 2007 se han recibido un total de 387 notificaciones de ESAVI (eventos supuestamente atribuibles a vacunas e inmunizaciones). De ellos, el 69% corresponde a la vacuna Triple Viral SRP del Serum Institute of India, el 11% a la Vacuna contra el rotavirus (Rotarisk) y el 20% a otras vacunas comercializadas en Argentina.

### **Reportes sobre la Vacuna Triple Viral SRP del Serum Institute of India.**

Los notificadores fueron:

- Provincia de Bs. As.	197 casos	lotes multidosis: EU 954X; 994X; 995X; 1151X
- Mendoza	57 casos	lotes 1148/1149
- Santiago del Estero	12 casos	lote 1289
- Entre Ríos	4 casos	lote 1290

Estos reportes fueron de parotiditis en niños vacunados a los 6 años, y han sido recibidos conjuntamente con el Departamento de Inmunizaciones de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación. Según los registros, en años anteriores se reportaba un total de 20 casos de Esavi por año por SRP, y muy pocos de ellos fueron por paratoditis. Debido a esta situación, se implementó la vigilancia intensificada mediante la difusión de medidas que aseguraron la detección precoz de los casos (obtención de muestras para el diagnóstico etiológico, ficha epidemiológica individual). Además, se elevó un informe a la OPS y se dio a conocer la situación, en distintas reuniones académicas realizadas a nivel nacional e internacional.

### **Reportes sobre la vacuna contra el rotavirus (Rotarisk)**

Los reportes provinieron, en su mayoría, del laboratorio productor de la vacuna (GSK). Se han recibido 44 notificaciones, de las cuales 12 corresponden a invaginación intestinal, con resolución ad integrum de los pacientes. Cabe destacar que, de acuerdo al informe anual de la Red Saneva, de la cual Argentina forma parte, no hay una tendencia que sugiera un aumento de invaginaciones durante los 30 días posteriores a la vacunación.

### **Reporte sobre la vacuna contra la hepatitis B (Euvax B) - Hepativax en Argentina-**

Debido a eventos adversos severos ocurridos en niños en Vietnam, asociados a la administración de dicha vacuna producida por LG Life Science Korea y distribuida por UNICEF, la OMS recomendó suspender temporariamente la utilización de ciertos lotes de esta vacuna, codificados como UVX 05032, UVX 06005 y UVX 05029. Es necesario tener en cuenta que, si bien algunas unidades de los dos primeros lotes han sido distribuidas en la Argentina, el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT no ha recibido notificaciones de eventos adversos. Además, en las investigaciones que se realizaron no se evidenciaron problemas de calidad, por lo que se concluyó que la situación pudo deberse a una asociación temporal con la vacuna administrada.

## **4 – Farmacovigilancia intensiva - clozapina**

### **Notificaciones por neutropenias**

Durante el año 2007, se han recibido 65 notificaciones iniciales por neutropenias y sus respectivos seguimientos.

Notificaciones	Cant. Notif.	%
Leves	29	44.6%
Moderada	27	41.5%
Severas	4	6.2%
Agranulocitosis*	5	7.7%

\* No hubo muertes por este efecto adverso. Todos los casos fueron tratados por el laboratorio productor correspondiente.

### Laboratorios notificadores

Los laboratorios que han enviado notificaciones por Clozapina han sido los siguientes:

Laboratorio	Nombre Comercial	Nº. Notif.	%
Ivax	Sequax	28	43.1%
Novartis	Lapenax	21	32.3%
Fabra	Clozapina Fabra	8	12.3%
Rospaw	Clozapina Rospaw	8	12.3%
Lemax	Clozapina Lemax	0	0%

De los 65 pacientes, 34 (52%) han notificado polifarmacia, siendo Clonazepam la droga más utilizada junto a Clozapina (15 pacientes, 23%). El ácido valproico se utilizó en 14 pacientes (22%), debiendo tener en cuenta que esta droga también produce leucopenias/neutropenias, por lo que debería analizarse a futuro si estos casos corresponden a eventos adversos relacionados con uno u otro fármaco o son el resultado de una interacción farmacológica.

## 5 – Rótulos y prospectos

Durante el año 2007, se han recibido 40 reportes de enmiendas de rotulación y 15 notificaciones de enmiendas en prospectos, sobre temas relativos al empleo y seguridad del medicamento. Asimismo, se ha promovido la actualización de rótulos y prospectos de distintas especialidades medicinales del mercado.

También se está trabajado en un proyecto para la actualización del color de rótulos en ampollas, junto a profesionales de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

### Rótulos

Se recibieron 40 notificaciones sobre omisiones en rótulos, que no cumplían las normativas vigentes en:

- Cápsulas y comprimidos (20).
- Ampollas inyectables (13).
- Otras formas de administración (7).

Las omisiones mas notificadas fueron por falta del nombre genérico, concentración, y/o vía de administración.

### **Prospectos**

Se recibieron 15 notificaciones sobre prospectos, que corresponden a:

- Cremas y emulsiones (4).
- Ampollas inyectables y frascos ampollas (5).
- Gotas orales (3).
- Otras forma de administración (3).

Las omisiones mas notificadas fueron por falta del nombre genérico y/o información incompleta o confusa en concentración y/o estabilidad.

### **6 – Errores de medicación**

Durante el año 2007 se han recibido 30 notificaciones de errores de medicación, según el siguiente detalle:

<u>Notificadores</u>	<u>Cant. Notif.</u>	<u>%</u>
Laboratorios	23	76.7%
Efectores Periféricos	4	13.3%
Pacientes	2	6.7%
Otros	1	3.3%

<u>Tipos de Errores</u>	<u>Cant. Notif.</u>	<u>%</u>
De vía de Administración	8	26.7%
De dosis	6	20.0%
De técnica	4	13.3%
Sobredosis	3	10.0%
Nro. lote/vencimiento	2	6.7%
De dispensación	2	6.7%
De preparación	2	6.7%
Confusión del paciente	2	6.7%
Uso incorrecto	1	3.3%

## HACIA UNA METODOLOGÍA DE ESTUDIO DE DESVÍOS DE CALIDAD

Farm. María Beatriz Cardoso - Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos

Departamento de Farmacovigilancia

### Introducción

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia argentino (SNFVG) desde su concepción, ha incluido la detección de desvíos de calidad como uno de sus objetivos, a fin de colaborar con la monitorización de la calidad de los medicamentos que consume la población por parte de la ANMAT.

Esta actividad fue desarrollándose en distintas etapas, adquiriendo experiencia con "el hacer". Por ello, los conceptos que se presentan aquí son el resultado de esa experiencia acumulada a través de los años y compartida sin lugar a dudas con los distintos profesionales intervinientes (tanto de los efectores periféricos de la red de farmacovigilancia como de los distintos sectores de nuestra institución).

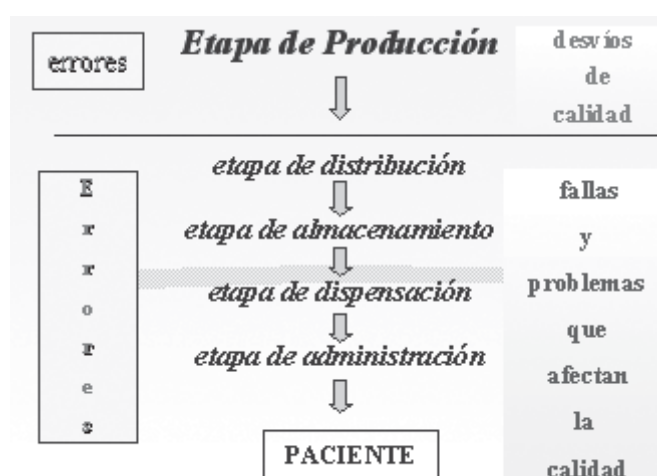
El presente trabajo intentará delinear, a modo de guía, una serie de premisas a tener en cuenta cuando se recibe un reporte con sospecha de falla de calidad.

### Consideraciones iniciales

Entonces ¿Qué son los desvíos de calidad? Son fallas generadas durante el proceso industrial. Como resultado de los mismos, el producto farmacéutico (principios activos y excipientes, en una determinada forma farmacéutica) no cumple con una o más especificaciones con que ha sido elaborado, (concentración de principio activo, características físico-químicas, microbiológicas, toxicológicas). Las especificaciones son criterios de aceptabilidad relacionados a los controles de calidad, generalmente expresadas en cantidades numéricas y rangos.

Sin embargo, debe diferenciarse las fallas resultantes de la etapa de producción del medicamento, de las generadas durante la distribución, almacenamiento, dispensación y administración al paciente, que a los fines de delimitar las responsabilidades llamaremos problemas que afectan la calidad (esquema 1)

Esquema 1  
Etapas en las que se presentan los desvíos y fallas de calidad



### **Consideraciones generales sobre el producto involucrado:**

Antecedentes del mismo.

1.- *Sobre el origen del producto:* es importante, por ejemplo, tener en cuenta si se trata de un producto innovador u original, especialmente si se trata de un medicamento importado, ya que pueden aparecer alertas de otras agencias regulatorias. Por ejemplo: en 2007 fue publicado por varios organismos internacionales (FDA, EMEA) el retiro por un laboratorio multinacional de todas las formulaciones de un antirretroviral (nelfinavir) a partir de la evidencia de la contaminación del principio activo (API) mesilato de nelfinavir con éster etílico del ácido metanosulfónico, produciendo una impureza genotóxica (mesilato de etilo). El API era producido en la planta de manufactura química del laboratorio, en Suiza.

Las investigaciones de este tema fueron iniciadas por reportes de mercado. Los mismos habían provenido de diferentes países, describiendo un olor extraño de los comprimidos. El laboratorio productor informó al SNFVG sobre la inexistencia del medicamento en el mercado argentino. Además, el INAME investigó el origen de la materia prima de los similares comercializados en el país, resultando que ninguno de ellos utilizaba la materia prima cuestionada. En el caso de un medicamento de elaboración nacional, deberán considerarse los antecedentes del mismo tanto como las del laboratorio productor. Cuando se recibe un reporte con sospecha de desvío de calidad siempre se consulta la base de datos del

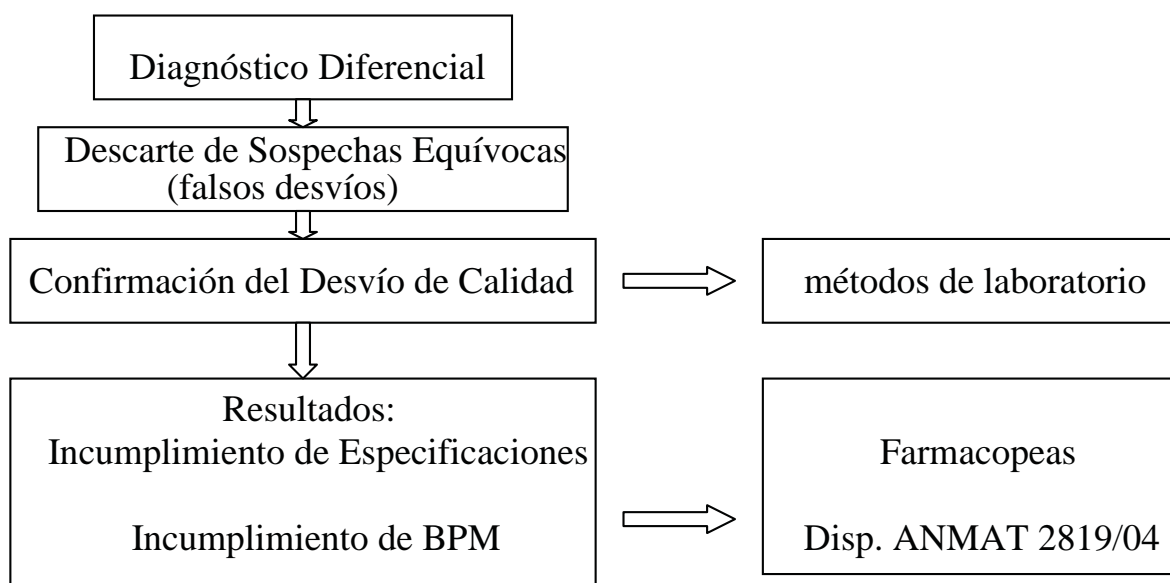
SNFVG.

2.- *Sobre la vigencia del mismo en el mercado:* si el producto ha empezado a comercializarse recientemente o tiene pocos años en mercado, la falla podría involucrar a la totalidad de lotes elaborados (por ejemplo como resultado de inestabilidad del mismo, errores en la formulación, etc). Mientras que si se trata de un medicamento con varios años de comercialización, probablemente el problema esté circunscripto a determinados lotes del producto. Esto es importante cuando se realiza un análisis de riesgo para calcular qué cantidad de personas estarían expuestas.

### **Características físicas de un desvío de calidad**

Cuando se recibe una muestra puede existir una alteración visible o no. En el primer caso puede observarse a simple vista un cambio de características organolépticas, aspecto diferente al habitual, aparición de precipitados, rótulos deficientes o equívocos, etc. Pero también puede haber fallas en el producto que no son observables y que se evidenciarán en el paciente. Hablamos entonces de falta adecuada de respuesta terapéutica (falta de eficacia) y de la aparición de reacciones adversas y efectos negativos con distintos grados de gravedad, que inclusive pueden poner en riesgo la vida del individuo.

Ahora bien, ¿Cuáles son los pasos a seguir, a *grosso modo*, en un estudio de desvíos de calidad? (esquema 2).

**Esquema 2*****Pasos para un estudio de desvíos de calidad***

De la misma manera que un médico se sitúa frente al paciente y considera los síntomas que éste presenta, el investigador deberá considerar si lo que ha sido reportado en la notificación sobre el medicamento es un desvío de calidad o no. Luego de la lectura del reporte, el primer enfoque deberá hacerse con respecto al diagnóstico diferencial de la/s causa/s que lo genera/n, durante el cual se descartarán las sospechas equívocas (falsos desvíos).

Se deberá realizar por lo tanto un diagnóstico diferencial:

*1.- Con respecto al origen del desvío*

La confirmación del problema de calidad observado se realizará en líneas generales por métodos de laboratorio, obteniéndose como

resultado de los mismos el cumplimiento o no de las especificaciones, de acuerdo a lo codificado en las Farmacopeas de referencia (argentina FA, estadounidense USP, británica BP). Para la consideración de las características organolépticas y el aspecto, se tendrán en cuenta las especificaciones internas que el laboratorio productor ha establecido en la monografía del producto, debido a que no siempre éstas se encuentran en las farmacopeas. Además, en algunos casos, cuando se revisan los pasos efectuados en la elaboración de ese medicamento, puede surgir un incumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (Disposición ANMAT N° 2819/04).

El diagnóstico diferencial con respecto al origen de la alteración observada o descrita es fundamental a la hora de decidir cuál es el análisis que lo evidenciará. Debe notarse que, durante los ensayos, se consumirá la muestra enviada. Frecuentemente se reciben pocas unidades que no alcanzan para un análisis completo de la misma.

Por ejemplo: se recibe como muestra 1 ó 2 ampollas de gluconato de calcio, presentando un aspecto turbio-blanquecino. Normalmente, estas soluciones inyectables son límpidas e incoloras. Deberá decidirse, de acuerdo a lo descrito en la notificación, si se trata de una sospecha de contaminación microbiológica, o bien si el cambio de aspecto se debe a la aparición de un precipitado de tipo cristalino. En este caso es importante considerar cuántas ampollas presentan dicha anomalía. Por ejemplo: si se vieron 1 ó 2 ampollas de una caja de 100 unidades y aparece un depósito blanco cuando se deja reposar las mismas, habría que pensar que no sería necesario un control de esterilidad. Las soluciones de gluconato de calcio son sobresaturadas y presentan un equilibrio metaestable, pudiendo precipitar esporádicamente. La USP establece que debe descartarse la unidad si presenta un precipitado, y que calentando la solución (a 60 °C), el mismo debería redisolverse (1).

## *2.- Sobre la causa que origina el evento adverso: impacto en el paciente*

Cabe aquí hacer nuevas consideraciones cuando se presenta un evento adverso con un producto, que se evidencia en el paciente. Nuevamente se hará un diagnóstico que permita diferenciar situaciones relacionadas con la acción del medicamento (reacción adversa verdadera) de los efectos negativos en el individuo debido a defectos de calidad del producto. Será necesario conocer entonces la fórmula cuali-cuantitativa del fármaco

en cuanto a:

\*principio/s activo/s

\*excipientes

En primera instancia será necesario descartar la aparición de reacciones adversas verdaderas producidas por el principio activo o los excipientes que pueden confundirse con fallas en el producto. En estos casos la sospecha surge porque el paciente ha sido expuesto previamente a la droga o la aparición del efecto indeseable coincide con un cambio de marca comercial o de lote del medicamento. Como ejemplo se citarán:

a.- Reacciones adversas por principios activos  
Es el caso de la aparición de reacciones por hipersensibilidad retardada con algunos anti-convulsivantes, como la carbamazepina.

El síndrome de hipersensibilidad (SHS) es un trastorno parcialmente conocido, con reacciones farmacológicas idiosincrásicas graves, que habitualmente se desarrollan 2-6 semanas después de tomar fármacos anti-epilépticos, sulfamidas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoides y alopurinol (2).

El SNFVG recibió una notificación sobre la aparición de fiebre, mialgias, adenopatía, aumento de enzimas hepáticas, eosinofilia, en un paciente que estaba tomando una misma marca comercial de carbamazepina, a la cuarta semana de haber iniciado el tratamiento. Se adjuntó muestra del producto, el cual no se analizó dado a que el caso era consistente con un SHS.

Existen antecedentes, en la bibliografía consultada, que describen que el SHS con anti-convulsivantes, puede aparecer durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se presenta como fiebre, exantema cutáneo y linfadenopatía. Posteriormente, produce afectación de otros órganos y sistemas (3).



### b.- Reacciones adversas producidas por colorantes

Como se ha expuesto anteriormente, los medicamentos están constituidos por principios activos y excipientes. Por esa razón, cuando se presentan efectos adversos se deberá tener en cuenta su presencia.

Como ejemplo se puede citar el caso de un paciente que tomaba diariamente, durante 2 años, enalapril de una determinada marca comercial. Posteriormente, su médico le cambió la dosis y presentó un rash en miembros inferiores y superiores, con taquicardia. El paciente era alérgico a ibuprofeno y dipirona, y al describir el medicamento explicó que siguió comprando el mismo producto, pero de otra concentración; los comprimidos, en el primer caso, eran de color blanco y los posteriores de color amarillo. Al estudiar la fórmula se observó la presencia del colorante tartrazina, adjudicando la reacción adversa a dicho excipiente. Existen numerosos reportes de reacciones a la tartrazina del tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Se cree que la incidencia de la hipersensibilidad a este colorante es de 1/10000 (4).

### 3.- Que permita descartar posibles falsos desvíos de calidad (problemas de calidad)

Como se dijo anteriormente, es necesario descartar los falsos desvíos de calidad, que en realidad son errores generados por equivocaciones involuntarias, desconocimiento o impericia en las distintas etapas de manipulación del medicamento, fuera de la fase de producción del mismo. Generalmente involucra a un menor número de unidades y está delimitado al lugar físico donde se utilizó y alteró el producto. Al principio, se confunden con fallas verdaderas en la elaboración del medicamento, por lo que se deben estudiar todas las posibles causas que los originan, a fin de efectuar las medidas correctivas correspondientes. Éstas incluyen el suministro de información para profesionales y actividades educativas con los

pacientes, acerca del almacenamiento, preparación, administración y conservación de los fármacos.

A continuación, se describirán algunos errores para ilustrar el tema:

- Errores de prescripción: cuando se recibe un reporte con sospecha de falta de eficacia se deben considerar los errores de prescripción (5) que incluyen una inadecuada dosis por un mal cálculo de la misma, la aparición de efectos adversos (toxicidad) por no haber realizado el ajuste de la dosificación en pacientes renales o con fallas hepáticas, aparición de resistencia microbiana en el caso de antibióticos que modifican la respuesta del enfermo al tratamiento, etc. Por otro lado, puede suceder que el médico tratante no conozca en detalle la fórmula de los medicamentos que prescribe, por lo que pueden aparecer efectos indeseables por su utilización. Por ejemplo, deberá evitarse la administración de cafeína inyectable a neonatos, ya que el benzoato de sodio contenido en el vehículo desplaza a la bilirrubina de la albúmina, lo que supone un riesgo de aparición de una encefalopatía por bilirrubina en el recién nacido (kernicterus) (6).

- Condiciones (inadecuadas) de almacenamiento de los medicamentos: hay diversos factores externos que pueden actuar negativamente sobre los productos (temperatura, humedad, luz visible). Estas condiciones pueden afectar los medicamentos durante el proceso de transporte y acopio. Por ejemplo, la insulina es sensible a la temperatura, y su almacenamiento a temperaturas demasiado altas o bajas disminuirá su potencia o concentración. Se debe mantener la droga en heladera, pero evitando su congelamiento.

- Condiciones (inadecuadas) de conservación de medicamentos: las mismas aparecen indicadas en los prospectos y rótulos que acompañan al producto. Sin embargo, es frecuente que las mismas no sean consideradas a la hora de guardarlo.

Por ejemplo, las suspensiones de claritromicina no deben ser conservadas en heladera luego de la apertura del frasco, ya que las mismas podrían modificar su viscosidad por gelificación de la formulación(7) y aumentar el sabor amargo de la droga por el frío.

- Condiciones de preparación del producto: se deben descartar fuentes de contaminación externas, como por ejemplo el "agua potable" de mala calidad (aguas duras o con alto contenido de minerales) o contaminadas, utilizadas para reconstituir suspensiones orales extemporáneas.

- Interacciones: una interacción es la modificación de la acción de un fármaco en magnitud o en duración, debido a la administración previa o concomitante de otra sustancia. Pueden ser farmacocinéticas y farmacodinámicas, e incompatibilidades. Existe abundante bibliografía sobre las distintas interacciones entre drogas, aunque no se pretende enumerarlas aquí sino introducir al tema, a fin de que se tenga en cuenta cuando se sospecha una falta de adecuada respuesta terapéutica.

- a- Farmacológicas: se citará como ejemplo un error que es frecuente cuando los individuos se autoprescriben. Es el caso de la ranitidina (vía oral) que puede disminuir su absorción con la administración concomitante de antiácidos con alta capacidad de neutralización (altas dosis de hidróxido de aluminio y magnesio). Lo mismo ocurre cuando se administra junto con dosis elevadas (2 g) de sucralfato. Este efecto no tiene lugar si la administración de sucralfato se realiza 2 horas después de la de ranitidina(8).

- b- Físico-químicas (incompatibilidades): hay drogas poco solubles en agua, por lo que se las formula usando co-solventes alcohólicos, pudiendo precipitar cuando se las diluye en solventes acuosos. Un ejemplo de esto son las soluciones inyectables de diazepam(9). Se

recibió un reporte que describía la aparición de cristales cuando se diluyó esta benzodiazepina. Se realizaron los análisis correspondientes, obteniendo que el producto cumplía las especificaciones. Se llegó a la conclusión de que el problema se debió a la dilución inadecuada del medicamento.

- Preparación insuficiente de la dosis a administrar: existen medicamentos que, por sus características, deben ser administrados siguiendo pautas bien definidas, a fin de garantizar su acción.

Se recibió una notificación de falta de eficacia de un acetato de leuprolida inyectable con sospecha de contener una menor cantidad de la droga. Sin embargo, los ensayos realizados en el INAME determinaron que el producto cumplía las especificaciones (identificación y valoración del principio activo), por lo cual el producto contenía la concentración declarada. En realidad, no se habían respetado las instrucciones de uso del prospecto, que establecen un pormenorizado procedimiento para extraer el contenido de la ampolla, ya que se trata de una suspensión de aspecto lechoso. El mismo debe seguirse con exactitud para garantizar la carga de la dosis necesaria.

Una consideración final: cuando se investiga un desvío de calidad, se deberá tener la mente predispuesta para considerar todos los factores que pueden estar configurando la sospecha. Como un ejemplo de esto mencionaremos un último caso: hace unos años se recibieron dos reportes sobre un broncodilatador en aerosol. Uno de los mismos refería una sospecha de falta de eficacia, ya que el producto utilizado no le producía, cuando se lo administraba, la habitual "sensación en la garganta"; el otro dudaba de su calidad, ya que el paciente había percibido un sabor no usual. En ambos casos se trataba de enfermos crónicos acostumbrados a usar el mismo medicamento durante años: se diría "casi expertos"

---

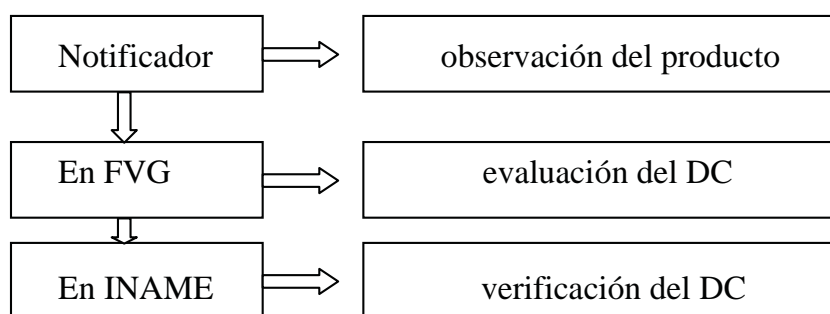
Cuando se observó con detenimiento la fórmula del producto se encontró la explicación a ambas notificaciones: en los dos casos se trataba de un producto importado de origen europeo. Los propelentes de la fórmula original clorofluorocarbonados (CFCs) fueron cambiados por alcanofluorados (HFA 134a), ya que los primeros destruyen la capa de ozono de la atmósfera terrestre, por lo que a nivel internacional se tiende a la supresión de este elemento como propelente y a la sustitución por otros gases (protocolo de Montreal, 1990). Los enfer-

mos que usan crónicamente el producto pueden percibir este cambio (10).

Hasta aquí se han vertido una serie de conceptos generales, a fin de orientar al investigador sobre los desvíos de calidad de los medicamentos. A continuación se enumerarán los distintos niveles de acción, con respecto a los diferentes actores que intervienen en el circuito, a fin de presentar en forma didáctica el procedimiento habitual en la red de farmacovigilancia.

### Esquema 3

#### Niveles para estudiar un Desvío de Calidad (DC)



#### 1. Nivel de observación

Aquí el notificador juega un rol fundamental porque está en contacto con los "datos crudos", aportando información clave para la consideración global del desvío de calidad de un medicamento. Es necesario que efectúe una observación exhaustiva del producto y describa los hechos en forma pormenorizada.

A manera de guía se debe considerar:

a. Con respecto a las características externas o visibles de la especialidad medicinal:

- Aspecto del envase primario y secundario.
- Aspecto de la forma farmacéutica.

- Características organolépticas (olor, color, sabor).

Estos items son muy importantes a los fines de considerar si se trata de un producto falsificado.

b. Con respecto a los hechos: se solicita una descripción intensiva de los mismos

- ¿Qué se observó? Por ejemplo, aparición de fiebre de 38 °C
- ¿En cuántos pacientes se registró el evento?
- ¿Cuál es la localización en la institución de los casos? Por ejemplo, varios pacientes en distintas unidades de internación.

- ¿Se administró otra medicación concomitante?
- ¿Cuál es el tiempo de aparición en el caso de reacciones adversas?
- ¿Se administró un mismo lote del producto?
- ¿Dónde se almacenó el fármaco?
- ¿Cómo se preparó y administró el medicamento?

## 2. Nivel de evaluación del Desvío de Calidad (DC)

El Departamento de Farmacovigilancia realizará:

- La búsqueda de antecedentes del producto notificado.
- El diagnóstico diferencial del evento observado.
- Formulación de hipótesis sobre el origen del DC.
- Propuesta sobre los ensayos de laboratorio a realizar.

Es muy importante para la ponderación del

riesgo de exposición a un producto defectuoso y el registro de todos los reportes que lo involucran. El SNFVG actúa como un centro que recopila la información "de campo" enviada por los profesionales de los efectores periféricos y particulares. Por lo cual se transforma en relevante la cantidad, simultaneidad y localización geográfica de las notificaciones, ya que puede generarse "un estado de alerta" con respecto a la posible falla de calidad de un medicamento.

## 3. Nivel de verificación

Los distintos laboratorios e inspectores del INAME son responsables de:

- Efectuar los análisis correspondientes (codificados y experimentales).
- Realizar investigaciones adicionales (verificación de la contramuestra del producto en el archivo del laboratorio productor e inspección a la planta elaboradora para comprobar las buenas prácticas de manufactura).

## Bibliografía

- 1- Monografía de gluconato de calcio inyectable. Farmacopea de Estados Unidos Ed XXX.
- 2- Krauss G. Conocimiento actual sobre las reacciones de hipersensibilidad retardada a los anticonvulsivos. *Epilepsy Current* (Ed Esp) 2006; 1:231-235.
- 3- Vélez de Guevara, P; Puente Sánchez, M.C.; Jiménez Moya, A; Herrera Martín, M.; Romero Secos, M.D. Eritrodermia y hepatitis. *An. Pediatr. (Barc.)* 2004; 61 (4):353-4.
- 4- Tartrazina. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ra Edición en español. 2003: 906.
- 5- Campino Villegas, A.; López Herrera, M.C.; García Franco, M.; López de Heredia y Goya, I.; Valls, S. Errores en la prescripción y transcripción de medicación en una unidad neonatal. *An. Pediatr. (Barc.)* 2006; 64 (4):330-5.
- 6- Benzoatos. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ra Edición en español. 2003: 962-963.
- 7- Taketomo, C. K. Claritromicina. *Pediatric Dosage Handbook*. 12 th Edition.
- 8- Ranitidina. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ra Edición en español. 2003: 1376 (1343)
- 9- Trissel, L. A. Diazepam Handbook on Injectable (ASHP) Drugs 8th Edition: 321-328.
- 10- Prospecto Ventolín inhalatorio GSK. Industria Española.