

ARTÍCULOS ORIGINALES

USO DE OSELTAMIVIR DURANTE LA PANDEMIA DE GRIPE A (H1N1): ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS AL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT

Use of Oseltamivir during Influenza A (H1N1) Pandemic: analysis of adverse reactions reported to the ANMAT National Pharmacovigilance System

SANTIAGO SCHIAFFINO¹, VIVIANA BOLOGNA¹, AGUSTINA BISSIO², INÉS BIGNONE¹

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Oseltamivir es un medicamento antiviral usado para profilaxis y tratamiento de la gripe. Sus efectos adversos son conocidos a través de los ensayos clínicos y por la experiencia adquirida en la última epidemia de gripe aviar. Dentro de las reacciones más graves se han reportado casos de anafilaxia, eventos cutáneos y manifestaciones psiquiátricas como alucinaciones, delirium e ideación suicida. OBJETIVO: en julio de 2009, el departamento de Farmacovigilancia de ANMAT lanzó el Plan Nacional de Farmacovigilancia para Drogas Antivirales con el objetivo de recolectar mayor información de seguridad de estos medicamentos durante su uso masivo, con especial atención a las manifestaciones cutáneas, hepáticas y neuropsiquiátricas. MÉTODOS: se analizaron todas las notificaciones recibidas durante junio - noviembre de 2009. Los datos considerados fueron: sexo, edad, notificador, modalidad terapéutica, severidad, clasificación del efecto adverso principal e imputabilidad asignada. RESULTADOS: se recibieron 179 notificaciones, la mayoría asociadas a la modalidad tratamiento. Las reacciones adversas más reportadas involucraron al sistema gastrointestinal, siendo en su mayoría leves y autolimitadas. Con respecto a los casos psiquiátricos reportados, su severidad y variabilidad obliga a prestar especial atención a estas notificaciones. Se reportaron además casos de prolongación del Intervalo QTc, evento no descripto previamente en la literatura. CONCLUSIÓN: Dada la escasa experiencia en la Argentina y el estrecho perfil de seguridad de este fármaco, es indispensable continuar con una vigilancia activa del mismo.

ABSTRACT. INTRODUCTION: Oseltamivir is an antiviral drug used for prophylaxis and treatment of influenza. Adverse effects are known through clinical trials and in large part by the experience gained after its use in the last outbreak of avian influenza in Asia. Among the most serious reactions are reported cases of anaphylaxis, cutaneous events and psychiatric symptoms such as hallucinations, delirium and suicidal behaviour. OBJECTIVE: in line with various international regulatory authorities, during July 2009, the ANMAT through Pharmacovigilance Department launched the National Pharmacovigilance Plan for antiviral drugs used for prophylaxis and treatment of the pandemic H1N1 influenza virus. The plan called for reporting any signs or symptoms, paying particular attention to the cutaneous, hepatic and neuropsychiatric symptoms. METHOD: we analyzed all reports received during June to November 2009. The data considered were: sex, age, notifier, therapeutic modality, severity, classification of main side effect and imputation assigned. RESULTS: 179 notifications were received, most associated with treatment modality. As can be seen worldwide, in Argentina, the great majority of reported adverse reactions involve the gastrointestinal system, being mostly mild and self-limiting. Given the variability and severity of psychiatric cases reported it is very important to pay close attention to these reports. Reported cases include the QTc interval prolongation, an event not previously described in the literature. CONCLUSIONS: it is essential to continue with proactive monitoring of this drug because of the limited current experience and the benefits / risks ratio of the safety profile of this drug.

PALABRAS CLAVE: Oseltamivir, Farmacovigilancia, Reacción Adversa Medicamentosa, Gripe A H1N1 Pandémica.

KEY WORDS: Oseltamivir, Pharmacovigilance, Pandemic 2009 Influenza A H1N1 Virus Infection, Adverse Drug Reaction

¹ Departamento de Farmacovigilancia. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ministerio de Salud de la Nación.

² Dirección de Evaluación de Medicamentos. ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación

FUENTES DE FINANCIAMIENTO: Ninguna

FECHA DE RECEPCIÓN: 6 de julio de 2010

FECHA DE ACEPTACIÓN: 15 de septiembre de 2010

CORRESPONDENCIA A:

Santiago Schiaffino

Correo electrónico: sschiaffino@anmat.gov.ar

Rev Argent Salud Pública; 2010; 1(4):20-25.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó el 24 de abril de 2009 sobre la existencia de varios centenares de casos sospechosos de gripe porcina en humanos en México y Estados Unidos, incluyendo unos 60 que habían resultado mortales en el primero de ellos.

La novedad de la cepa, su transmisión entre diferentes especies y la rápida propagación entre personas registradas a partir de esa fecha en diversas áreas geográficas del mundo determinó que la OMS elevarse el nivel de alerta máximo, fase 6 de pandemia, el 11 de junio del mismo año.¹

La gripe es una enfermedad de transmisión aérea causada por un virus perteneciente a la familia Ortomixoviridae, el cual se caracteriza por la presencia de dos antígenos: hemaglutinina

(H) y neuraminidasa (N). Se conocen tres tipos de virus de la gripe: A, B y C. Entre los virus de tipo A, se han identificado dos subtipos circulantes entre humanos: H1N1 y H3N2. Los virus tipo B y C, circulan exclusivamente en seres humanos y no se han descrito subtipos.

La elevada transmisibilidad del virus de la gripe en épocas epidémicas se traduce en altas tasas de incidencia de la enfermedad, que alcanzan a entre el 10 y el 20 % de la población. La principal complicación de la gripe es la neumonía viral, bacteriana o mixta, particularmente en ancianos, menores de 5 años, inmunosuprimidos y en pacientes con patologías crónicas cardíacas, pulmonares, renales o metabólicas, con una mayor tasa de mortalidad en estas poblaciones.

El alto potencial epidémico del virus de la gripe se debe a su habilidad para generar variaciones antigénicas eludiendo la respuesta inmune que el hospedador presenta por infecciones previas, aunque también a su elevada transmisibilidad, ya sea por mecanismo directo a través de la vía aérea por pequeñas y grandes gotas o de forma indirecta mediante objetos contaminados.

Las aves salvajes acuáticas han sido fuente de todas las cepas que han circulado hasta el presente y son el reservorio natural de todos los subtipos conocidos (H1-15 y N1-9). Algunas cepas también se han detectado en cerdos, equinos, ballenas y otros mamíferos. En humanos, sólo se han detectado solo tres subtipos de hemaglutinina (H1, H2 y H3) y dos de neuraminidasa (N1 y N2). Cabe mencionar que los cerdos pueden ser intermediarios entre aves y humanos dado que cuentan con receptores celulares para ambos tipos de virus y, en casos de coinfección, pueden generar nuevos virus mixtos con capacidad para infectar humanos.²

En los meses de otoño e invierno, tanto en Argentina como en el resto del mundo, la gripe y sus complicaciones se presenta con características de epidemia, constituyéndose en un problema de salud pública con importantes repercusiones socio-económicas.³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El virus de gripe A (H1N1) es susceptible a los medicamentos antivirales inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir. Por el contrario, es resistente a los antivirales del grupo adamantane: amantadina y rimantadina.

El zanamivir se encuentra aprobado para la prevención y el tratamiento de la gripe en adultos y niños a partir de los 5 años de edad y la única presentación farmacéutica disponible es por vía inhalatoria.

El oseltamivir se encuentra aprobado para el tratamiento y la prevención de la gripe en adultos y niños a partir de un año de edad, y está disponible en: cápsulas (75 mg) y suspensión oral (12 mg/ml). Luego de la declaración de pandemia de gripe A, y por autorización de emergencia del 18 de junio de 2009, basada en las recomendaciones vigentes de la agencias reguladoras norteamericana y europea (FDA y EMEA),⁴ el oseltamivir se comenzó a utilizar en pacientes menores de un año y en embarazadas.

La duración recomendada del tratamiento con zanamivir u oseltamivir es de cinco días. Las dosis aprobadas se describen en la Tabla 1.

Los efectos adversos asociados al uso de inhibidores de neuroaminidasa son conocidos por los ensayos clínicos previos a su comercialización, aunque también por la experiencia adquirida tras su amplia utilización en la epidemia de gripe aviar y en la de gripe estacional en Japón. Las reacciones más graves que se notificaron fueron casos de anafilaxia y eventos serios en la piel, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica e importantes manifestaciones neuropsiquiátricas, como alucinaciones, delirios y comportamiento anormal, especialmente en Japón y en pacientes pediátricos.⁵

Es destacable que previamente al uso masivo de oseltamivir durante la pandemia de Gripe A, no existían registros de sospecha de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT. Por este motivo, el principal objetivo de este

TABLA 1. Dosis aprobadas de oseltamivir y zanamivir para tratamiento y profilaxis de gripe

Medicación	Indicación	Pacientes	Dosis	Frecuencia
Oseltamivir	Tratamiento	Niños < 15 kg	30 mg	2/día
		Niños 15-23 kg	45 mg	2/día
		Niños 24-40 kg	60 mg	2/día
		Niños > 40 kg	75 mg	2/día
	Profilaxis	Niños < 15 kg	30 mg	1/día
		Niños 15-23 kg	45 mg	1/día
		Niños 24-40 kg	60 mg	1/día
		Niños > 40 kg	75 mg	1/día
Zanamivir	Tratamiento	Mayores 5 años	2 inhalaciones (10mg)	2/día
	Profilaxis	Mayores 5 años	2 inhalaciones (10mg)	1/día

Fuente: Dirección de Evaluación de Medicamentos. ANMAT.

estudio fue conocer el perfil de seguridad de este fármaco en la población argentina, a través de las notificaciones de sospecha de RAM recibidas por el Plan Nacional de Farmacovigilancia para drogas antivirales.

FÁRMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es la ciencia y el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier problema relacionado a los medicamentos. Las RAM se definen como cualquier manifestación nociva, clínica y/o biológica imputable (de acuerdo a criterios clínicos establecidos) a un medicamento, ocurrida ante la administración de dosis habitualmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.

Según la OMS, los objetivos primordiales de la farmacovigilancia son:

- Mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación al uso de medicamentos.
- Mejorar la salud pública en relación al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de riesgo-beneficio de las intervenciones con medicamentos.⁷

Una vez que un medicamento es aprobado para su comercialización, habitualmente después de haberse establecido su eficacia en ensayos clínicos controlados con un gran número de pacientes, la recolección de datos de seguridad durante la fase de comercialización y el manejo del riesgo basados en los datos observacionales son actividades de alta relevancia para la salud pública.

Actualmente, la mayoría de los países tienen sistemas y/o reglamentaciones relacionadas con la farmacovigilancia. En la Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) fue creado en 1993 en el Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Este Sistema recibe más de 4.000 notificaciones espontáneas por año de sospechas de RAM,⁸ remitidas desde más de 60 efectores de salud y desde la industria farmacéutica. Debe destacarse que la efectividad de los sistemas de vigilancia recae en gran parte en las notificaciones espontáneas efectuadas por médicos y farmacéuticos. Las notificaciones son espontáneas, confidenciales y voluntarias, y pueden ser comunicadas por cualquiera de los medios disponibles en el SNFVG (hoja "Amarilla", formulario electrónico, correo electrónico, fax y teléfono, entre otros)

En consonancia con diferentes autoridades reguladoras de países de alta vigilancia epidemiológica y debido a la escasa información disponible sobre la eficacia y seguridad de los antivirales inhibidores de la neuraminidasa, el departamento de Farmacovigilancia de ANMAT puso en marcha en julio de 2009 el Plan Nacional de Farmacovigilancia para medicamentos antivirales utilizados como profilaxis y tratamiento del virus pandémico de gripe A (H1N1).⁶

PLAN NACIONAL DE FÁRMACOVIGILANCIA DE ANTIVIRALES

El plan consistió en la notificación de cualquier signo o síntoma

nuevo que apareciera en una persona que haya sido expuesta al medicamento y que no tuviera una causa alternativa más probable que esta. Se prestó especial atención a las manifestaciones cutáneas, hepáticas y neuropsiquiátricas y a sus eventuales complicaciones. Las notificaciones de sospechas de RAM podían ser enviadas por profesionales de salud (médicos clínicos y aquellos relacionados con la vigilancia epidemiológica y la salud pública), los propios pacientes o sus familiares.

MÉTODO

Se describieron y analizaron todas las notificaciones de sospechas de RAM asociadas al uso de Oseltamivir comunicadas como parte del PN al departamento de Farmacovigilancia de ANMAT entre junio y noviembre de 2009.

Los datos considerados fueron: sexo, edad, tipo de notificador, modalidad terapéutica empleada, clasificación y descripción del efecto adverso principal según Codificación Sistema Órgano Clase de WHO-ART,⁹ e imputabilidad asignada según el algoritmo de Naranjo y col.¹⁰ Asimismo, se utilizaron los criterios de gravedad de reacción adversa presentada, siguiendo las normativas del Uppsala Monitoring Centre de la OMS.¹¹ Las definiciones utilizadas en el artículo son detalladas en el glosario.

RESULTADOS

Durante el período analizado, se recibieron 179 reportes. Las características de los casos notificados se presentan en la Tabla 2.

En cuanto a la distribución por edad del paciente, el 27,3% de las notificaciones correspondió a menores de 15 años. Cabe destacar que dentro de este grupo se recibieron 17 casos de sospecha de RAM asociado al oseltamivir en pacientes menores de un año de edad, cuyo uso ya había sido autorizado de emergencia en junio de 2009 con motivo de la pandemia. El 70% involucraban al sistema gastrointestinal, el 25% se referían a afecciones cutáneas y el 5% restante a trastornos variados.

A diferencia de lo ocurrido en Japón, el SNFVG de ANMAT no recibió notificaciones de pacientes pediátricos con sintomatología neuro-psiquiátrica.

Clasificación de RAM según codificación SOC-WHO-ART⁹

- 1) Trastornos gastrointestinales: se registraron 89 notificaciones (50%), la mayoría de ellas leves (80,9%). En particular, dentro de este conjunto hubo dos referidas a paciente que requirieron hospitalización por deshidratación secundaria a vómitos incoercibles.
- 2) Trastornos de Sistema Nervioso Central y Periférico: 22 notificaciones (12,2 %), de las que el 54,5% fueron por trastornos leves, el 27,2% serios y el 18,2% restante moderados. Además, más del 75% de los casos leves fueron por cefalea. Dentro de este grupo, la presencia de cefalea aguda representó más del 75 % de los casos.
- 3) Trastornos de la piel y apéndices: 21 notificaciones recibidas (12%), de las cuales el 66,6 % fueron leves y el

TABLA 2. Características de las RAM comunicadas al SNFVG. N = 179. Periodo julio - noviembre 2009.

Característica	%
Distribución por sexo	
Mujeres	52
Varones	48
Distribución por edad	
⇒ 45 años	39,4
16 a 44 años	33,3
1 a 15 años	17,3
< 1 año	10
Modalidad terapéutica	
Tratamiento	86,1
Profilaxis	13,9
Tipo de notificante	
Efecto periférico	86,5
Industria farmacéutica	8,4
Otros	5,1
Gravedad de la RAM	
Leve	59,7
Moderada	29,2
Seria	11,1
Tipo de reacción adversa seria	
Sintomatología psiquiátrica	55
Deterioro de la función hepática	15
Trastornos visuales	10
Trastornos neurológicos	10
Deshidratación por vómitos	5
Afección cutánea generalizada	5
Imputación asignada	
Probables	48
Posibles	41
Condicional	11
Reacciones adversas condicionales (n = 19)	
Prolongación del intervalo QTC	7
Temblor periférico	2
Interrupción del embarazo (16 sem.)	1
Uretritis e incontinencia urinaria	1
Parálisis facial periférica	1
Metrorragia	1
Hipoacusia neurosensorial	1
Hipoglucemia	1

Fuente: elaboración propia.

33,3% moderados. La mayoría se refirieron a la aparición de erupción maculo-papular a predominio de tronco y miembros superiores, que mejoró después de la suspensión de la medicación. A diferencia de lo descrito por otras agencias internacionales, en este grupo no se reportaron reacciones adversas serias, como Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

4) Trastornos psiquiátricos: 17 notificaciones recibidas (9,4 %), de las que el 65% fueron imputadas como serias. El 35 % restante en su mayoría involucraban cambios en el estado de ánimo del paciente, a través de manifestaciones como: ansiedad, irritabilidad, comportamiento eufórico y síntomas depresivos.

5) Trastornos del sistema hepático y biliar: 12 notificaciones recibidas (6 %). En su mayoría representadas por el aumento asintomático de enzimas hepáticas. El 85 % de los pacientes afectados recuperaron el valor normal luego de la discontinuación del oseltamivir.

6) Trastornos del aparato cardiovascular: 10 notificaciones recibidas (5,4%). Es importante destacar que dentro de este grupo hubo 7 reportes en los que se informaba sobre la prolongación del Intervalo Qtc, hallazgo previamente no descrito en la literatura y que fue posible gracias al excelente desempeño de uno de los efectores periféricos del SNFVG.

El desglose de cada uno de los tipos de trastornos se puede observar en la Tabla 3.

DISCUSIÓN

Durante el periodo junio - noviembre de 2009, el SNFVG recibió un total de 179 reportes de sospechas de RAM asociadas al uso de oseltamivir. Esta información tiene especial importancia, si se considera que hasta el momento de ser usado masivamente, a causa de la pandemia de gripe A, el sistema no había recibido notificaciones sobre este medicamento.

Cabe destacar que más del 99% de las notificaciones recibidas pudieron ser evaluadas debido a su buena calidad, ya que más del 85 % fueron remitidas por efectores periféricos del SNFVG.

La mayoría de las RAM recibidas estuvieron asociadas a la modalidad del tratamiento, hallazgo previamente descrito en la literatura,¹² y el grupo más afectado fue el de mayores de 45 años. La distribución por gravedad fue la siguiente: leves (60%), moderadas (30%) y serias (10 %).

Al igual que en el resto del mundo, las RAM más frecuentemente reportadas en Argentina involucraron al sistema gastrointestinal (nauseas, vómitos y diarrea) y en su gran mayoría fueron leves y autolimitadas.

Dada la severidad y variabilidad de los casos psiquiátricos reportados (excitación psicomotriz, episodio psicótico breve, intento de suicidio y alucinaciones), es muy importante prestar especial atención a los efectos neurológicos de esta medicación, principalmente al inicio del tratamiento.

Una consideración aparte merecen las 7 notificaciones recibidas sobre la prolongación del Intervalo Qtc asociado al uso de oseltamivir, dado que este evento no estaba previamente descrito en la literatura médica internacional, al igual que en

TABLA 3. Clasificación de RAM según codificación SOC-WHO-ART9

Tipos de RAM	N (%)
Trastornos gastrointestinales	89 (50)
Náuseas y vómitos	50 (56,1)
Epigastralgia y dolor abdominal	28 (31,4)
Diarrea	11 (12,6)
Trastornos neurológicos	22 (12,2)
Trastornos de la piel y apéndices	21 (12)
Trastornos psiquiátricos	17 (9,4)
Excitación psicomotriz	8
Episodio psicótico breve	1
Intento de suicidio	1
Alucinaciones	1
Otros (leves-moderados)	6
Trastornos hepato-biliares	12 (6)
Elevación de enzimas hepáticas	7
Hepatitis	4
Colestasis	1
Trastornos cardiovasculares	10 (5,4)
Prolongación del intervalo QTc	7
Taquicardia sinusal	2
Bradicardia extrema	1

Fuente: elaboración propia.

la base de datos Vigiflow® del Uppsala Monitoring Centre, el centro colaborador de la OMS encargado del monitoreo internacional de drogas, que cuenta con más de cinco millones de notificaciones provenientes de todos los países miembro.

Por otro parte, se debe señalar que en Argentina, además de la actividad desarrollada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, se efectuaron estudios sistemáticos sobre el oseltamivir y sus reacciones adversas en hospitales públicos y privados de diferentes provincias del país. Uno de ellos fue realizado por el Ministerio de Salud de Santa Fe, conjuntamente con la Organización Panamericana de la Salud, la Red Panamericana para la Armonización de la Regulación Farmacéutica y el Centro Regional de Farmacovigilancia de la Universidad Nacional del Noreste.¹³ En esta investigación, se recolectaron datos de los pacientes que recibían la medicación, a quienes se encuestó a las 48 horas y a los 30 días de haber recibido la medicación. De esta manera, consiguieron recopilar información sobre una muestra de aproximadamente 1.000 pacientes.

Los resultados de este estudio indican que sobre 978 pacientes entrevistados el 22 % presentaron reacciones adversas a medicamentos. El 60 % fueron de tipo gastrointestinal, el 34 % neuro-psiquiátricas, el 3 % inmuno alérgicas (en su mayoría afección cutánea) y el porcentaje restante correspondió a trastornos variados (escotomas, taquicardia, disglucemias, sudoración). Con respecto al seguimiento

efectuado a los 30 días, el 6 % de los pacientes refirieron presentar efectos adversos según la siguiente distribución: 54 % gastrointestinales, 27 % neuro-psiquiátricos, 13,7 % inmuno alérgicos y 8 % trastornos variados.

Es importante recordar una vez más, que toda notificación de sospecha de reacción adversa, aunque sea previamente conocida, puede contribuir a detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos, ya que constituyen información de utilidad para la generación de alertas y/o señales de sospecha. En este sentido, la implementación del Plan Nacional de Farmacovigilancia permitió obtener información sobre notificaciones de reacciones adversas asociadas al uso de oseltamivir y zanamivir.

Finalmente, es indispensable continuar desarrollando una vigilancia proactiva del Oseltamivir, dada la poca experiencia en la Argentina en la actualidad y al estrecho perfil de seguridad del mismo.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

En caso de que un nuevo medicamento sea introducido en el mercado farmacéutico es importante aumentar la vigilancia respecto a posibles efectos adversos que ocurrieran como consecuencia de su uso. Si bien sobre el oseltamivir se tenía información sobre su uso como antiviral para el virus aviar en China, por el contrario, no se conocían los efectos del mismo contra el virus H1N1 en la población argentina.

La necesidad de su utilización ante la pandemia de gripe A H1N1 aumentó notablemente la vigilancia sobre el fármaco; es así que se promovió la notificación desde y hacia el SNFVG. Esta activa vigilancia hizo que durante el período de máxima utilización se recibieran 179 notificaciones. Cabe destacar que la ANNAT publicó en la página web de la institución un comunicado para su correcta utilización, informando sobre las principales precauciones a tenerse en cuenta previo a la prescripción. Cabe destacar que esta respuesta se pudo llevar a cabo por contar con un sistema de notificaciones que ya tiene 17 años de trabajo ininterrumpido y que ha posibilitado la difusión de la información y la capacitación de los profesionales de la salud en la detección temprana de efectos adversos. En este sentido, no se ha de olvidar la importancia que tiene el conocimiento de la efectividad y "toxicidad" de un fármaco para una adecuada prescripción y para poder realizar una elección particularizada, valorando el beneficio versus el riesgo en cada paciente.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

Los hallazgos que surgen de este estudio y el conocimiento sobre la respuesta del oseltamivir en los pacientes tratados constituyen un punto de partida para profundizar la investigación mediante un estudio poblacional, que permita alcanzar los objetivos principales de la farmacovigilancia en Argentina, o lo que es lo mismo, contar con una verdadera epidemiología del medicamento. Asimismo, se considera que este tipo de estudios debieran ser colaborativos lo que redundaría en la obtención de resultados de investigación menos fragmentados, de mayor impacto sanitario y con un menor costo económico.

GLOSARIO¹⁴

REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM): En el trabajo efectuado se utilizó la definición sugerida por la OMS, la cual la define como una "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad, se prefiere referirse a "efecto no deseado atribuible a la administración de..." y reservar la definición original de la OMS para el concepto de "acontecimiento adverso", el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa-efecto. Además, se ha de observar que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis. Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre. En esta descripción es importante tener en cuenta que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden cumplir un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa).

REACCIONES ADVERSAS SERIAS: cualquier reacción que sea mortal, que ponga en peligro la vida, que ocasione la hospitalización o prolongación de la misma, que origine una discapacidad persistente o significativa, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

CAUSALIDAD: (Sinónimo: Imputabilidad): el resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa lleva a determinar una categoría de causalidad.

CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD: las categorías utilizadas para la evaluación de las notificaciones recibidas fueron las sugeridas por el Centro de Monitoreo de Uppsala de la OMS las mismas se listan a continuación:

- Definitiva: un acontecimiento clínico, incluyendo altera-

ciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde el punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

- Probable: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

- Posible: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información referida a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

- Improbable: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias.

- Condicional / No clasificada: acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada o cuyos datos adicionales están bajo examen.¹³

- No evaluable / Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que además no puede ser verificada o completada en sus datos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ www.who.int/csr/don/2009 (último acceso agosto 2009).

² Documento sobre Infección por Virus de Influenza swl. SADI, SAP, 6 de junio de 2009.

³ Plan de Contingencia. Ministerio de Salud de la Nación, junio de 2009.

⁴ Uso de Oseltamivir y Zanamivir en menores de un año y embarazadas. ANMAT, Comunicado de prensa, 18 de junio de 2009

⁵ Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, Dec 8; 339:b5106.

⁶ Plan de farmacovigilancia para oseltamivir y zanamivir utilizados como profilaxis y tratamiento para la nueva gripe A (H1N1). ANMAT, Comunicado de prensa, 15 de julio de 2009.

⁷ The importance of pharmacovigilance. WHO, 2002. Disponible en <http://www.who.org>.

⁸ Resolución 706/1993. Ministerio de Salud y Acción Social. Septiembre de 1993.

⁹ The WHO Adverse Reaction Terminology - WHO-ART - Terminology for coding clinical information in relation to drug therapy. WHO, Diciembre 2005.

¹⁰ Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 1981;30:239-245.

¹¹ Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos, Copyright © 2001

¹² Compliance and side effects of prophylactic oseltamivir treatment in a school in South West, England. *Eurosurveillance*, 2009, 14(30).

¹³ Protocolo de Farmacovigilancia Intensiva de Oseltamivir durante la Epidemia de Gripe A – Dr Jose Luis Castro, Organización Panamericana de la Salud, Dra Beatriz Martinelli, Ministerio de Salud de Santa Fe, Dra Mabel Valsecia, Centro Regional de Farmacovigilancia, Universidad Nacional de Nordeste.

¹⁴ Guía de buenas prácticas de farmacovigilancia. Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, ANMAT. Circular ANMAT 008-2009.