

052-23/CNFV/DFV/DNFD  
07 de septiembre de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

## NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES SOBRE EL REPORTE Y LA EVALUACIÓN DE LAS SOSPECHAS DE FALLA TERAPÉUTICA

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), indica que la falla terapéutica (FT) sucede cuando un medicamento inesperadamente no produce el efecto indicado por las investigaciones científicas previas.

Otros actores como Hallas *et al.*, la definen como la ausencia de respuesta terapéutica que podría estar ligada causalmente a una dosis prescrita muy baja; al no cumplimiento o a la reducción/descontinuación de una dosis reciente, y a interacciones o monitoreo inadecuado; Franceschi *et al.*, indican que es una reacción adversa a un medicamento, en la cual los efectos esperados del fármaco no ocurren tras un tratamiento farmacológico prescrito, y que incluye cualquier evento clínico que podría estar relacionado con una dosis prescrita baja, con la reducción/descontinuación de una dosis reciente o con la falta de cumplimiento, y Patel *et al.*, en un estudio realizado en adultos mayores, sostienen que se da cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento, lo cual se puede atribuir a una terapia inadecuada, a una interacción de medicamentos que resulta en niveles subterapéuticos del fármaco o a la no adherencia a la medicación.

A pesar de que existe una definición universal de FT propuesta por la OMS, esta suele ser inoperante en términos prácticos, y las otras definiciones planteadas en los estudios mencionados son incompletas, ya que no abarcan las posibles causas que se mencionan más adelante.

Como se mencionó, la definición de FT de la OMS usa como comparador el efecto determinado por investigaciones científicas previas y, a su vez, considera como sinónimos del término a las palabras “ineficacia”, “inefectividad”, “falta de efecto”, “respuesta terapéutica disminuida”, “resistencia”, “taquifilaxia”, “tolerancia”, “anestesia insuficiente” y “embarazo durante el uso de anticonceptivos”.

El dilema de incorporar o no la detección y la evaluación de casos de FT al ejercicio de la Farmacovigilancia (FV) son aún más importante que las falencias en la definición y en los sinónimos del FT. Según la OMS, la FV es la ciencia y las actividades que se relacionan con la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, de lo cual se deduce que si los FT representan un problema relacionado con medicamentos (PRM), deben ser objeto de estudio de esta disciplina.

Desde el punto de vista de las agencias regulatorias, la frecuencia del FT es muy variable: representa el 97% de los reportes del Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala y el 10% de los reportes en Argentina y en Colombia, por lo tanto, su existencia es un problema de salud pública.

La pregunta de fondo debe ser: ¿para qué casos de FT se amerita realizar un reporte dentro de un programa de FV? De la evaluación de las definiciones planteadas en el acápite anterior se desprende que el reporte de problemas de resistencia, taquifilaxia y tolerancia es de gran importancia desde el punto de vista de la salud pública, puesto que, en muchos casos, estos problemas son el resultado de un uso inadecuado de los medicamentos y, por lo tanto, tienen alto valor para identificar y gestionar el riesgo. Si bien la taquifilaxia es un fenómeno asociado a posibles factores genéticos, identificar a un paciente con estas características ayuda a evitar posteriores reexposiciones a dosis usuales.

Por otra parte, los problemas de respuesta terapéutica disminuida (en sus dos concepciones) y el de falta de efecto suelen llamar la atención tanto de los pacientes como de los clínicos, por lo que seguramente estos casos requieren una evaluación adicional dentro del ejercicio de la FV como la tienen los casos puntuales de “anestesia insuficiente” y “embarazo durante el uso de anticonceptivos” dada su rareza. Meyboom et al., han hecho alusión a la importancia de reportar la inefectividad inesperada de los medicamentos en situaciones cuyo mecanismo de FT sea oscuro a primera vista; sin embargo, es poco probable que los reportes de caso individuales permitan esclarecer el panorama del cambio en la tasa de respuesta de los pacientes en los estudios clínicos controlados (ECC) en comparación con la condición de uso real que es la que importa.

### **El papel de la Farmacovigilancia en la identificación, evaluación, gestión y comunicación de las fallas terapéuticas.**

En el desarrollo de la FV como disciplina, se han realizado algunos intentos para clasificar de manera sistemática las FT. Una de las primeras aproximaciones fue realizada por Edwards & Aronson, quienes clasificaron las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en seis categorías: A (dosis dependientes), B (idiosincráticas), C (crónicas), D (retardadas), E (por suspensión de la terapia) y F (fallo terapéutico). De tal forma, esta clasificación consideró a los casos de FT como un subtipo de RAM y permitió su inclusión dentro de los programas de FV, pero no facilitó su evaluación ulterior con respecto a sus causas o a las formas de prevenirlo.

Seis años después, en el 2006, se propone un cuestionario específico para la evaluación del FT en un estudio dirigido a indagar el impacto de la inefectividad terapéutica como causa de hospitalización en adultos mayores, el cual es una adaptación del algoritmo de Naranjo et al., para el análisis de causalidad de RAM y, por lo tanto, está limitado a las preguntas incluidas en dicho algoritmo.

En el 2013, Vaca-González et al., proponen un nuevo algoritmo para la evaluación de reportes de FT, validado a través del método Delphi con 12 expertos internacionales, que tiene como objetivo responder varias preguntas que podrían estar asociadas con FT antes de abordar un problema de calidad en la manufactura del producto. Estas preguntas deben ser respondidas de forma ordenada para: descartar problemas relacionados con el uso inadecuado del medicamento (p. ej. falta del cumplimiento, dosis errada); asegurar la idoneidad y la pertinencia del medicamento prescrito al perfil clínico del paciente; establecer la relevancia de interacciones potenciales que podrían justificar la existencia de un FT; descartar que el reporte hubiera ocurrido como consecuencia de prácticas de mercado desleales o de desacreditación, problema particularmente importante cuando se realiza la sustitución de un medicamento de marca por uno genérico con el correspondiente efecto nocebo; identificar otras causas que podrían afectar a un paciente específico (p. ej. resistencia al medicamento, tolerancia), y, por último, identificar posibles problemas biofarmacéuticos o de calidad en la fabricación.

El principal aporte del algoritmo de Vaca-González et al., a la FV fue haber tenido en cuenta diferentes factores causales de la FT que son frecuentes en un contexto de uso real (efectividad) como la falta de adherencia a la medicación, la prescripción inapropiada del medicamento, las interacciones de medicamentos, las comorbilidades, las prácticas de mercadeo desleal y los problemas farmacéuticos.

Asimismo, el algoritmo de Vaca-González et al., ha mostrado ser útil para la evaluación de casos de FT tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados; sin embargo, al igual que otras herramientas empleadas en FV, depende de la calidad del reporte, siendo esta una dificultad frecuente ya que en casi la tercera parte de los casos evaluados en el estudio de validación y en trabajos posteriores no se contó con información suficiente para el análisis.

Esta herramienta podría perfeccionarse aún más a través de un proceso continuo de validación en distintos países (fuera de los incluidos en el estudio original), programas, escenarios de atención y situaciones terapéuticas.

De esta forma, el algoritmo de Vaca-González et al., logró abordar muchos de los factores que explican la brecha entre eficacia y efectividad, incluir diferentes aspectos relacionados con Errores de Medicación (EM) conducentes a FT y abarcar factores idiosincráticos como causa del fallo que no estaban presentes en las definiciones alternas ni en el algoritmo de Kaiser et al. No obstante, existe la necesidad de mejorar la calidad de los reportes para obtener el máximo provecho del algoritmo, esto con el fin de que más casos de FT puedan ser evaluados con respecto a sus factores causales y así poder diseñar estrategias efectivas de mitigación del riesgo que permitan abordar este problema de salud pública.

### **Situación en Panamá:**

En Panamá de enero a agosto de 2023, los reportes de sospechas de fallas terapéuticas han representado el 6.3% de todos los reportes recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, siendo los grupos terapéuticos más reportados los antihipertensivos, inmunosupresores, medicamentos oftalmológicos y los antidiabéticos orales.

Entre algunas consideraciones que podemos señalar sobre los reportes de sospechas de fallas terapéuticas recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia se encuentran:

- ✓ En cuanto a la calidad de la información presente en los formularios debemos señalar que en la mayoría de los casos se completa la información mínima, sin embargo no documentan adecuadamente la descripción del tipo de falla, no se adjuntan pruebas objetivas que permitan evidenciar la falla (por ejemplo mediciones de presión arterial, previas y posteriores al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso, pruebas de glicemia previas y posteriores al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso, entre otras).
- ✓ Hemos detectado que en algunos reportes puede existir cierta influencia inducción comercial o de preferencias de marcas específicas de medicamentos, ya que en el reporte se indica que con una marca específica si se obtiene el efecto terapéutico, sin embargo estos reportes no han sido bien documentados desde el punto de vista clínico de un seguimiento del control terapéutico del paciente, por lo que en algunos casos no se puede descartar la competencia de mercado desleal.
- ✓ El Centro Nacional de Farmacovigilancia próximamente estará implementando el uso de algoritmos validados para la evaluación de los reportes de fallas terapéuticas.

### **Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia:**

- ✓ Se solicita a los profesionales de salud y notificadores completar toda la información del formulario de reporte de sospechas de fallas terapéuticas, esto permitirá realizar una mejor evaluación al contar con los datos necesarios.
- ✓ Evidenciar las sospechas de fallas terapéuticas con pruebas objetivas de ser posible tales como: mediciones de presión arterial, previa y posterior al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso, pruebas de glicemia previa y posterior al inicio del tratamiento con el fármaco sospechoso, entre otras.
- ✓ Evitar que los reportes sean con el objetivo de prácticas de mercadeo desleal, ya que esto solo le ocasiona daño al sistema de salud y hace que el paciente pierda la confianza en el sistema sanitario.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea ([www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)).

Si desea recibir información sobre Farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le agradecemos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

**Fuentes de Información:**

- ✓ Ruíz-Garzón JA, Calderón-Ospina CA. Consideraciones acerca del reporte y la evaluación del fallo terapéutico en Farmacovigilancia. Rev. Fac. Med. 2019;67(3):287-92. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n3.65801>.
- ✓ Base de datos de Reportes de Fallas Terapéuticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED-----última línea-----

