



Inseguridad de los medicamentos como tema de las X Jornadas de Novedades Terapéuticas del año 2022.

Repasando algunos ejemplos.

Dra. Noelia Speranza

Los pasados 3 y 4 de noviembre del presente año se llevaron a cabo en el Hospital de Clínicas las X Jornadas de Novedades Terapéuticas organizadas por el Departamento de Farmacología y Terapéutica, que tuvieron como eje temático la "InSeguridad" en el uso de los medicamentos, queriendo coincidir con el lema para este año del Día Mundial de la Seguridad del Paciente de la Organización Mundial de la Salud de "Medicación Sin Daño"

Durante las jornadas se abordaron diferentes ejemplos de formas de uso, hábitos de prescripción, políticas institucionales o nacionales sanitarias que pueden incidir en el aumento del riesgo en el uso de medicamentos.

Quizás sin ser tan categóricos como Paracelso expresaba en el siglo XVI "Todas las sustancias son venenos, no existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia un veneno de un remedio" si es cierto, tal como se afirma en el libro de texto sobre farmacología de Goodman & Gilman "todos los medicamentos producen efectos indeseables en al menos algunas personas con las mismas dosis"

No hay medicamentos sin riesgo de producir efectos adversos. El tema es que el balance entre riesgo y beneficios debe ser el adecuado para cada paciente y hacer justificado el uso en pos de un bien mayor. En esa lógica de prescripción es que se deberían basar las prácticas de los médicos y médicas a la hora de seleccionar un tratamiento (según criterios de eficacia, efectividad, seguridad, conveniencia y costo).(1)

En las jornadas se pusieron ejemplos de uso inseguro que van más allá del acto de la prescripción, que involucran, de uno u otro modo a toda la cadena del medicamento.

¿Son seguros los medicamentos "copia"?

Por ejemplo, se abordó el uso de los medicamentos coloquialmente llamados "copia", haciendo referencia a aquellos medicamentos que no son los originales, es decir no son la primera versión que salió al mercado para su comercialización o uso. Dentro de los medicamentos de síntesis química se habla de medicamentos genéricos cuando efectivamente han demostrado bioequivalencia con el original y se pueden intercambiar bajo las llamadas "políticas de genéricos" que establecen estas posibilidades. Sin embargo, muchas veces aunque no se cuente con esta información, los medicamentos de dos marcas diferentes de un mismo principio activo, pueden usarse, en ciertas circunstancias, en "lugar de" el medicamento original. Se trata pues de un problema, el de las despectivamente llamadas "copias" que hay que relativizar e individualizar, según varios factores y escenarios clínicos y de salud pública. En nuestro país, los medicamentos genéricos pero también las



copias no genéricas son los que permiten aumentar el acceso a medicamentos a la población, pues está bien demostrado su impacto del punto de vista económico en generar asequibilidad. El atributo de un medicamento no original, si se adapta a la normativa vigente en el país de comercialización de política de medicamentos vigente (recordar que hay países con políticas de medicamentos genéricos más o menos fuertes) no lo convierte en un medicamento ni más beneficioso ni más seguro, lo que mejora es la accesibilidad y la asequibilidad. Esto implica, que como comunidad médica, reflexionemos sobre la idea que transmitimos a los pacientes sobre atributos de eficacia y seguridad de estos medicamentos, pues no es el tema en cuestión. En todo caso si se duda de la calidad de un medicamento copia, son las facultades que tienen las agencias reguladoras de medicamentos las que deben garantizar su evaluación y cumplimiento de la normativa vigente. Se destacó durante la actividad la necesidad de acceder a información sobre impacto del uso de medicamentos no originales por parte de los organismos a nivel nacional que los estén usando, por ejemplo el Fondo Nacional de Recursos como forma también de contribuir a desmitificar su lugar en la terapéutica.

Riesgo de los derivados de cannabis medicinal. ¿Importa la calidad de cada producto?

También se tomó el ejemplo de los derivados del cannabis medicinal para hablar de la calidad de los productos como aspecto vinculado a la seguridad.

Uruguay cuenta con una situación muy propicia del punto de vista legal para la investigación y uso medicinal de cannabis. Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica se ha venido trabajando en el tema desde hace varios años, no solo con la revisión exhaustiva de la evidencia sino con la generación de estudios clínicos para conocer el perfil de uso en el país. En la mesa, que contó con la participación de expertos de diferentes áreas se ponderó como un atributo en sí mismo para el desarrollo del cannabis medicinal en el país, la necesidad de trabajo interdisciplinario: legal, químico-farmacéutico, médico-terapéutico, económico-empresarial, político, social.

El hecho de que Uruguay disponga de varias marcas comerciales y presentaciones de derivados de cannabis medicinal (de diferentes concentraciones de cannabidiol como único principio activo), sumados a las alternativas artesanales no condice con la indicaciones aprobadas en el país para su comercialización ni con el perfil de uso que finalmente hace la población. La falta de coherencia en estos tres aspectos es un hecho muy simbólico, en el que se deben profundizar los análisis, en búsqueda de un mejor uso y potenciación de los impactos que se pueden obtener con estos medicamentos. Los derivados de cannabis medicinal abren además la puerta a una práctica no muy frecuente en el país, que es el uso de fórmulas magistrales. De hecho, fue una novedad de las Jornadas que se está trabajando en una nueva normativa nacional al respecto. Esta herramienta para preparar medicamentos, en el caso del cannabis medicinal pero también en otras situaciones, permite el uso de concentraciones de cannabidiol y THC más individualizadas en función de cada paciente y cada indicación, garantizando la elaboración en condiciones óptimas de calidad. Sin dudas, en un mercado que hoy solo dispone de cannabidiol y con escasa accesibilidad al público general más allá del mercado artesanal, no regulado aún, el poder



contar con fórmulas magistrales abre la posibilidad de ampliar el mercado de una manera segura.

¿Cuánto riesgo asumir de los tratamientos medicamentos en cada contexto de asistencia? La pandemia como ejemplo

Era impostergable que alguno de los ejemplos que se tomaron durante las Jornadas no incluyeran el manejo (terapéutico) de la pandemia por Covid 19.

Los diferentes niveles de asistencia debieron asumir diferentes desafíos en la atención de todas las situaciones problemas (sanitarias y no sanitarias) generadas por la pandemia.

Desafíos, que se centrarán en lo terapéutico medicamentoso, y dentro de ellos en su (in)seguridad pero que claramente iban mucho más allá.

Se indagó sobre quién y cómo se asumen los riesgos; que tipo de información se manejaba, tanto como evidencia para la toma de decisiones como para comunicar a los y las pacientes.

Claramente hay diferencias en cómo se manejó esto según el nivel de atención, pero también influido por el grado (pérdida) de autonomía que tienen los y las pacientes a cada nivel. Y aún más, la pérdida de autonomía también fue para seleccionar e indicar tratamientos, pues la gravedad de las situaciones muchas veces determinaba medidas rápidas, empíricas, no basadas en "la mejor evidencia disponible". Es decir, en un punto, la pérdida de autonomía era tanto de pacientes como de personal de salud.

Para los médicos, la tensión con el manejo de problemas de salud sin evidencia apropiada en la que basar las prácticas es un hecho posible, más frecuente en algunos escenarios como el de los cuidados críticos, poblaciones llamadas "especiales" como niños, ancianos, embarazadas, pero en este caso la falta de conocimiento estaba prácticamente universalizada, a pesar de que se trataba de una nueva variante de un virus preexistente. Esto, según se rescató de los comentarios en la mesa, exigía máxima humildad y horizontalidad en el actuar médico.

La evidencia sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas era escasa, algunas veces contradictoria o refutada en pocas semanas. Mucho menos aún se conocía de la seguridad, tanto de los nuevos tratamientos (incluidas las nuevas vacunas) como de los viejos medicamentos reposicionados para el tratamiento de la infección por SARS CoV 2 (hidroxicloroquina, ivermectina, oseltamivir, lopinavir-ritonavir, azitromicina, por solo nombrar algunos)

Primó el empirismo, no sin no poder caer en situaciones de iatrogenia, como se comentó por ejemplo en la atención de pacientes críticos. No había "guías" con evidencia adecuada en las que basarse. Las decisiones conjuntas, entre colegas, cuando esto era posible, fue destacado como un hecho clave entre tanto empirismo. Situación que podría darse en algunos servicios de tercer nivel, como claramente pasaba en el Hospital Universitario, pero que no necesariamente era reproducible en todos los centros, por lo que además las decisiones podían variar de prestador a prestador de salud.

A esto se sumaban problemas sanitarios pero no directamente vinculados a la enfermedad de los pacientes, como los problemas de desabastecimiento de medicamentos y otros insumos médicos (vinculados a problemas de producción y transporte a nivel mundial, cierre



de fronteras, problemas de gestión, entre otros) y de baja del personal de salud (por infección, contagio, contacto, que requería aislamiento) que determinaba no solo la disminución en el número de personal sino la rotación o llegada de personal novato. Ambos ejemplos son situaciones que sumaron al estrés del sistema sanitario, en todos sus niveles de atención, y es sabido que estos escenarios de estrés contribuyen en aumentar los riesgos.

La pregunta que surgió, al finalizar, fue, ¿era seguro el sistema antes de la pandemia? o la pandemia, una vez más lo que hizo fue agudizar y agravar problemas de seguridad para el paciente que ya tenía el sistema de salud?

El problema hoy, con una pandemia "controlada" es, ¿cómo se mejora la seguridad del sistema de atención de salud en todos sus niveles?

Algunos aspectos se mencionaron: promoción de la buena investigación con sistemas robustos para ello, más y mejor de comunicación con los y las usuarias del sistema de salud (y las condiciones que ello requiere), articulación de todos los actores intra e interinstitucionales que deben ser parte del sistema, y el volver a posicionar la idea de "primero no dañar" como un hábito más de prescripción racional (prevención cuaternaria)

Disponibilidad y acceso a medicamentos como problema de seguridad

La disponibilidad y el acceso a medicamentos fue siempre visto como un primer gran ítem a la hora de pensar en el "uso de medicamentos", condición *sine qua non* para que se pueda desencadenar el resto de los procesos, e influye, como un determinante más de los perfiles de prescripción en aspectos de la (in)seguridad de los medicamentos.

La pandemia de la COVID 19 puso en jaque también este aspecto pues los procesos de producción, transporte y abastecimiento adecuados estuvieron seriamente comprometidos con repercusiones hasta el día de hoy, sumado a los problemas económicos que por diferentes motivos ocurrieron.

Pero es necesario recordar, que sobre todo para algunos países de los llamados "periféricos" este es un problema crónico, que está agudizado, por ejemplo por la pandemia, pero tienen otros determinantes, endémicos. Es decir, independientemente del o de los desencadenantes, la solución a largo plazo radica en abordar de forma sostenible las debilidades del sistema que son las que finalmente se traducen como problemas de desabastecimiento. De hecho, el acceso es un buen trazador de las políticas públicas sobre medicamentos de un sistema de salud, del país. Por tanto, con los ejemplos ampliamente conocidos sobre los problemas de desabastecimiento se puede decir que el modelo actual tiene fallas. Los ejemplos no se remiten a la realidad uruguaya, hay ejemplos regionales y mundiales al respecto que son noticias frecuentes aún para el público general.

Entender el porqué de este fenómeno requiere una visión sistémica, dado que las causas, efectos y soluciones son múltiples y trascienden ampliamente la medicina.

Se destacaron los efectos del desabastecimiento en la seguridad de uso de medicamentos (aumento de los errores de medicación en múltiples niveles), pero los efectos van mucho más allá, son sociales, económicos, políticos, técnicos.

De todas las partes de la cadena del medicamento, las que realizan la gestión del medicamento, tanto a nivel nacional como institucional tienen roles fundamentales que



cumplir en la solución de los problemas en agudo que provocan la falta de acceso pero también en la búsqueda de soluciones a largo plazo al mismo.

En la mesa se destacaron algunos conceptos que pueden ir en el camino de una solución más permanente, entendiendo que de situaciones de crisis como éstas pueden reconocerse también como oportunidades. Por ejemplo, la de la producción pública de medicamentos como una forma de mejorar la autonomía sanitaria, tanto producción nacional como regional, potenciando las capacidades de cada país en la generación de medicamentos a nivel local; elaboración de fórmulas magistrales según normativas vigentes en cada país, y trabajar en el concepto de alternativas terapéuticas. Es en este último punto sobre todo que el rol de la academia puede ser clave en la concepción con la que se formen los futuros prescriptores al respecto: qué se entiende por medicamento esencial, cual es el rol de cada parte de la cadena del medicamento y como directa o indirectamente influyen a la hora de la prescripción y por ende en los resultados, beneficiosos o adversos que finalmente ocurren en los y las pacientes.

Por último, se destacó la necesidad de que todo este proceso, desde los más altos niveles de gestión, en la relación médico paciente o en la formación de grado del estudiantado, se de en máximas condiciones de transparencia, pues sino sería mucho más difícil comprender los porqué pero lo más importante analizar el cómo solucionar este tipo de problemas, sobre todo en el acceso a medicamentos esenciales.

Prescripción razonada como forma de disminuir el riesgo de los medicamentos.

InSeguridad desde la indicación. Riesgo de los usos *off label*.

A la hora de prescribir un medicamento muchas veces no es considerado adecuadamente su riesgo, no solamente de reacciones adversas o interacciones, sino de la duración y la relevancia clínica y consecuencias del tratamiento sobre el paciente.

El problema del riesgo de los medicamentos no sería tan grave si solo se usaran cuando son estrictamente necesarios. Quizá, como medida de prevención la integración de la farmacovigilancia a la prescripción sea, la más acertada, pues cuando efectivamente se requiere un tratamiento medicamentoso qué mejor que prescribirlo y adecuadamente para contribuir a la mejora del problema de salud en cuestión. Es en esas situaciones donde asumir riesgos está justificado, más aún si él o la paciente también están dispuestos a ello.

El problema radica en que muchas veces, es en la prescripción donde comienza el riesgo, por dos motivos: no existe una indicación justificada para el uso o la prescripción está justificada pero se realiza de manera incorrecta. Ambas situaciones exponen a los y las pacientes a riesgos innecesarios por medicamentos, entre ellos la aparición de efectos adversos, y sin duda contribuyen a la medicalización de la sociedad, a la medicalización de la vida.

En la mesa se abordaron específicamente dos problemas, el del uso de psicofármacos y el del uso fuera de prospecto.



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

La prescripción de psicofármacos cuestiona la ética profesional, y como ejemplo notorio se mencionó el tiempo que se puede dedicar en cada consulta a la misma. La posibilidad o más bien la imposibilidad de la toma de decisiones conjuntas, en función de una prescripción razonada, que serían clave para promover la seguridad de los pacientes.

Pero no solo son los pacientes quienes están en riesgo sino también los y las prescriptoras, que están vulnerabilizados. Esto último se observa no solamente por los riesgos de judicialización, sino por esta falta de tiempo, por la imposibilidad de considerar por ejemplo la variabilidad de la respuesta terapéutica de los pacientes, cómo se contraponen con la validez externa de los resultados de la evidencia disponible. Se debe abogar por una prescripción ética, por la promoción de comité de terapéutica institucionales.

El uso *off label* de medicamentos es un concepto concreto, que implica el uso por fuera de las indicaciones aprobadas por una determinada agencia reguladora de medicamentos a un producto presentado por una empresa farmacéutica. La industria tiene la responsabilidad de presentar evidencia de los resultados esperados para ese medicamento. Por tanto los usos por fuera de esas indicaciones aprobadas deja fuera de su responsabilidad las consecuencias potenciales del uso. Es decir, la responsabilidad recae directamente en los prescriptores. No hay ningún impedimento legal en prescribir fuera de prospecto, pero el handicap es que no siempre se cuenta con evidencia adecuada para respaldar este tipo de indicaciones.

Pero el tema es un poco más complejo, pues no se trata de que si apareciera evidencia adecuada para la incorporación de nuevas indicaciones esto sucederá de hecho. ¡No! Debe existir una intención de la industria "dueña" de ese medicamento de cambiar el registro vigente. Es en este momento en que queda claro cuando, el medicamento puede ser visto más como un bien comercial que como un bien social. Los ejemplos de uso fuera de prospecto son habituales, en pediatría, en geriatría, en embarazadas, las llamadas "poblaciones especiales" o en pacientes críticos o portadores de enfermedades raras. Aquí también lo que se requiere es racionalidad para hacer una prescripción fuera de prospecto lo más segura posible. Y en esta responsabilidad se deberían implicar no solo prescriptores sino toda la sociedad, pues es un punto que les compete. Que se puede hacer desde las autoridades sanitarias para mejorar estas situaciones de vulnerabilidad tanto para pacientes como para prescriptores?

¿Cómo se debe informar a los y las pacientes sobre este tipo de prescripciones?

¿Qué se ha hecho en seguridad de los medicamentos en Uruguay en las últimas décadas? ¿Hacia dónde va la farmacovigilancia en Uruguay?

Ha sido largo el camino recorrido desde que se comenzó a hablar de "farmacovigilancia" en Uruguay, y fue precisamente desde la academia, desde los Departamentos de Farmacología y Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, donde se dieron los primeros pasos tras la concreción de la incorporación del país como Centro Coordinador de Farmacovigilancia del Hospital de Clínicas en el año



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

1997. En el año 2001 este centro es reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como centro N° 61 de la red del Programa Internacional de Monitoreo de Fármacos del Uppsala Monitoring Centre. En el año 2006 por decreto del Poder Ejecutivo se integra la farmacovigilancia a las actividades del Ministerio de Salud Pública (MSP) y se crea la Unidad de Farmacovigilancia y el Comité Nacional Asesor. Desde el Ministerio de Salud Pública se ha recorrido un largo camino también desde entonces que tiene como hito importante la creación por decreto del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el año 2014. Se han instrumentado varias estrategias y herramientas para que tanto trabajadores de la salud como usuarios puedan potenciar el uso seguro de medicamentos a nivel nacional. Entre ellas se destacan la de los nodos de farmacovigilancia, las actividades de farmacovigilancia activa y adicional de algunos medicamentos, los planes de gestión de riesgo para la industria farmacéutica, el trabajo con los Comité de Seguridad del Paciente (COSEPA), la elaboración de informes públicos, entre otros.

Sin embargo, este escenario es necesario pero no suficiente para abordar la complejidad que implica el uso seguro de medicamentos en el país. Conocer los determinantes del uso, los problemas de seguridad actuales que existen en la población al usar medicamentos, está lejos de comprenderse y por tanto de poder buscar las mejores estrategias para su abordaje. Sin dudas el trabajo tiene que ser conjunto, como sociedad, con cada parte de la cadena del medicamento aportando a esta imperiosa necesidad de que los medicamentos no generen daños innecesarios e injustificados.

Desde la academia, desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica el compromiso es a fortalecer y optimizar lo recorrida e innovar e investigar en nuevas estrategias que sin dudas requieren un abordaje desde lo sistémico, transdisciplinario y transinstitucional, transparente y libre de conflictos de interés.

En último término, lo que exige este abordaje es, de una vez por todas, reconocer al medicamento como un bien social, asumir un compromiso ético de todas las partes sobre este aspecto. Perder ingenuidad, tender puentes (técnicos, políticos, científicos, industriales, académicos, etc.) y saber que nos necesitamos para llegar a usar mejor los medicamentos en la sociedad.

La grabación de las Jornadas están disponibles en el canal de YouTube del Departamento de Farmacología y Terapéutica en los siguientes enlaces:

Charlas del 3 de noviembre: <https://youtu.be/-hwkVE-5AVo>

Charlas del 4 de noviembre: <https://youtu.be/X3Wwi1cPhP0>