

# Sistema de farmacovigilancia: conocimiento y actitudes de los médicos del primer nivel de atención y tasa de notificación de efectos adversos para medicación antituberculosis

## Correspondencia

Julieta Chiarelli  
julietchiarelli@yahoo.com.ar

Recibido: 20.02.2017

Aceptado: 07.05.2017

**Autores:** Chiarelli Julieta, Marconi Agustina M., Pistani Ma. Laura, Waingarten Sebastián, Knopoff Edgardo G.

Área programática Hospital P. Piñero

## Resumen

Se realizó un estudio transversal con un componente descriptivo y otro analítico con el fin de describir y analizar la frecuencia de efectos adversos de la medicación antituberculosis y su notificación en los CeSAC del Hospital Parmenio Piñero entre el año 2007 y el año 2014, así como los conocimientos y actitudes de los médicos del primer nivel de atención sobre el sistema de farmacovigilancia. A partir de registros estadísticos y relevamiento de historias clínicas se analizaron variables clínicas y sociodemográficas de pacientes diagnosticados con tuberculosis. Se compararon estos registros con las notificaciones realizadas al Programa de la Ciudad de Buenos Aires. Se entrevistó a los médicos del primer nivel de atención. Se relevaron 562 casos de tuberculosis. Se registraron 242 efectos adversos en 109 pacientes (19%). De éstos, 39% fueron hepáticos, 36% gastrointestinales, y 29% hematológicos. El 63% tuvo efectos adversos leves, el 28% moderados y el 8% graves. En el 7% de los casos el tratamiento debió suspenderse. Requirieron internación 7 casos (19%) y 2 fallecieron (0,36%). Estar desocupado (OR: 3,26 (1,29-8,25)), ser de nacionalidad boliviana (OR: 2,98 (1,32-3,28)) o tener alguna comorbilidad (OR: 3,06 (1,84-5,08)) fueron asociados a una mayor probabilidad de presentar efectos adversos. El 29% de los profesionales encuestados refirió haber notificado un efecto adverso. Los efectos adversos hallados no se notificaron al programa de tuberculosis. Se hace necesario un manejo más eficaz de la información relativa a los efectos adversos de las drogas tuberculostáticas

**Palabras clave:** Farmacovigilancia, Reacción adversa a drogas, Tuberculosis, Centros de salud.

## Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico dominante es el *Mycobacterium tuberculosis hominis* y se transmite de persona a persona mayormente por vía respiratoria. Constituye un grave problema de salud en el mundo y está relacionado con problemáticas sociales que dificultan su control y erradicación como la pobreza y la marginalidad<sup>1</sup>.

En el 2015 fueron notificados 10.600 casos nuevos en todo el país, lo que representó una tasa de 22,3 casos por cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>, convirtiendo esto a la Argentina en un país de mediana incidencia.

En el año 2015, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud se diagnosticaron 1.254 casos nuevos de TBC en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, de los cuales 184 pacientes (el 14,7%) fueron atendidos en el Hospital P. Piñero.

El Área Programática del Hospital P. Piñero tiene a su cargo 11 Centros de Salud y Acción Comunitaria (CeSACs) y es el área más grande de la Ciudad de Buenos Aires con una población a cargo de 300.000 personas. En la región existen barrios pobres y villas de emergencia, donde en los últimos años la población creció en número y en problemas sanitarios.

El tratamiento de la TBC consiste en una fase inicial intensiva y una fase de continuación. La fase inicial dura 2 a 3 meses de acuerdo a la categoría del paciente. La fase de continuación es de 4 a 6 meses de duración. La quimioterapia bien administrada, tiene un impacto importante en el control de la TBC, consiguiendo elevadas tasas de curación en los pacientes con dicha enfermedad. Por sí misma, esta medida sola puede conseguir una disminución anual de la endemia del 7% al 8%<sup>3, 4</sup>.

En la actualidad, son cinco los medicamentos esenciales o de primera línea indicados para el tratamiento de la TBC: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomina (S) y etambutol (E)<sup>5</sup>. A pesar de ser generalmente bien tolerados, los pacientes pueden presentar efectos adversos a la medicación. Un efecto adverso es un trastorno que resulta del uso previsto de una droga. Pueden deberse a la toxicidad de la droga, a la interacción con otras drogas y efectos metabólicos propios de la misma. Se clasifican en leves, moderados o graves. Los más frecuentes a los tuberculostáticos son alteraciones hepáticas, reacciones gastrointestinales, cutáneas, o de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas o efectos adversos a los fármacos son una causa frecuente, y a menudo prevenible, de enfermedad, hospitalización, discapacidad y muerte. Para prevenirlas y reducirlas y contribuir a mejorar la salud de los pacientes, se implementan sistemas de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos no previstos en las etapas previas de control y evaluación de los productos.

En la Argentina, el Ministerio de Salud y Acción Social, mediante la resolución N° 706/93 crea en el año 1993 al Sistema Nacional de Farmacovigilancia<sup>6</sup>. Dicho sistema se basa en la notificación espontánea, voluntaria y confidencial de

las sospechas de reacciones adversas y/o fallas de calidad de los medicamentos por parte de los/as profesionales de la salud cuando son usados en la etapa post comercialización por una población en condiciones naturales. Dicho sistema se ocupa de recolectar, registrar y evaluar sistemáticamente dicha información con el objetivo de detectar precozmente las reacciones adversas e interacciones de los medicamentos desconocidos hasta el momento, detectar un aumento de la frecuencia de una reacción adversa ya conocida, identificar factores de riesgo y difundir la información para mejorar la prescripción de los medicamentos<sup>7</sup>.

A los fines de evaluar y gestionar los riesgos derivados del uso de medicamentos es necesaria una eficaz colaboración entre los distintos actores involucrados en todo el proceso. La ausencia de contenidos en la formación académica de grado sobre los sistemas de vigilancia de eventos relacionados con la salud, la falta de concientización del personal y autoridades de los establecimientos de salud, la escasez de recursos para la implementación de estos sistemas, son algunos de los obstáculos que dificultan la generación de información de calidad necesarias para generar y evaluar el impacto de políticas sanitarias relacionadas con la farmacovigilancia. La capacitación del personal de salud sobre la seguridad de los medicamentos, sus vías de notificación, la relación entre la experiencia clínica, la investigación y la política sanitaria son elementos que articulados contribuyen a un eficaz funcionamiento de los sistemas de farmacovigilancia<sup>8</sup>.

A los fines de contribuir con el fortalecimiento del sistema de farmacovigilancia y generar evidencia sobre el funcionamiento actual del mismo, se estudiarán la frecuencia de los efectos adversos a los tuberculostáticos en el periodo 2007-2014, su tasa de notificación, su relación con características sociodemográficas de los pacientes y el conocimiento, actitudes y prácticas de los profesionales en relación a la farmacovigilancia.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de los casos registrados por el Sistema de Estadística de los CeSAC, se detectaron los pacientes con diagnóstico de TBC que iniciaron tratamiento entre enero del 2007 y diciembre del 2014. Se realizó un relevamiento de variables clínicas,

antecedentes médicos y sociodemográficos en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con tuberculosis y tratados en los CeSAC del área. Los efectos adversos encontrados se agruparon en tipo de efecto adverso y en gravedad del mismo.

Se entrevistó a los profesionales médicos/as de los CeSAC sobre el conocimiento y uso del sistema de farmacovigilancia.

Los criterios de inclusión aplicados fueron: pacientes tratados para tuberculosis entre el 2007 y el 2014 y profesional médico/a que al momento del estudio cumpla tareas asistenciales en los CeSAC del Área Programática del Hospital P. Piñero. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con efectos adversos debido a otra medicación, documentado en la historia clínica, pacientes que abandonaron el tratamiento, médicos que no cumplan tareas asistenciales, que no deseen completar la encuesta o profesionales que cumplan funciones en el programa de tuberculosis y en el nivel en simultáneo.

Con los datos de las historias clínicas se realizaron, análisis uni y bivariados de las variables de interés. Para el análisis univariado se utilizaron los test de chi<sup>2</sup> y los t-tests.

Para los análisis de asociación entre variables propuestas y presencia o no de efecto adverso, se usaron modelos de regresión logística para resultados dicotómicos. Se incluyeron las variables que resultaron con una  $p > 0,05$  en el análisis univariado.

Todos los datos se volcaron en una base de datos diseñada a los efectos de esta investigación. Se utilizó el motor SQL y el paquete estadístico STATA 11 (paquete de software estadístico creado en 1985, licencia de "Statacorp", College Station Tx, USA) para el análisis.

## Resultados

Se relevaron el 81% (562/694) de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TBC en el período analizado. Corresponden a 272 (48,4%) mujeres y 290 (51,6%) varones de entre 0 y 74 años (media: 19,2, DS: 13,8). El promedio de edad de quienes tuvieron algún efectos adversos es de 21,1 años (DS: 14,6) y de 18,3 años (DS: 13,6) para quienes no presentaron efectos adversos. La situación laboral (analizada solo en mayores de 18 años) era de empleo informal en 88 casos (32%), y desocupado en 28 casos (10%), mientras que en sólo 3 casos (1%) fue consignada como asalariado y en 1 (0,4%) como pensionado. En el resto de los casos

(150, 55% de los mayores de edad) la situación laboral no se hallaba especificada. En cuanto a las drogas utilizadas para el tratamiento, la Isoniacida fue utilizada en 549 casos (98%), la Rifampicina en 547 casos (97%), la Pirazinamida en 529 casos (94%) y el Etambutol en 350 casos (62%).

Se registraron 242 efectos adversos en 109 pacientes (19%). 42 de ellos (39%) presentaron efectos adversos hepáticos, 39 presentaron efectos adversos gastrointestinales (36%), 32 tuvieron efectos adversos hematológicos (29%) y 14 presentaron efectos adversos dermatológicos (13%), mientras que 3 casos presentaron efectos adversos oftalmológicos (3%) y hubo 1 caso de neurotoxicidad, 1 caso de ototoxicidad, y otro caso de efectos adversos reumatológico (1% respectivamente). En 69 pacientes (63%) los efectos adversos fueron calificados como leves, en 31 pacientes (28%) como moderados y en 9 casos (8%) como graves. Los casos registrados como graves, fueron una combinación de efectos adversos hepáticos, gastrointestinales y dermatológicos.

El promedio de edad de los pacientes afectados fue de 24,6 años (Ver tabla 1). Del total de pacientes incluidos, 83 (15%) presentaron comorbilidades. De éstas, 23 (28%) fueron patologías relacionadas al consumo de sustancias (policonsumo, alcohol, paco, marihuana), 8 pacientes (10%) presentaban obesidad y diabetes respectivamente, 7 casos (8%) presentaban hepatopatía y otros 7 hipotiroidismo, 5 casos (6%) presentaban HIV+ y otros 5 chagas, 4 pacientes (5%) presentaban asma, 3 (4%) padecían hipertensión arterial y 3 más anemia, 2 (2%) padecían neumonías y otros 2 insuficiencia renal.

Se registró en 37 casos (7%) que el tratamiento debió suspenderse debido a un efecto adverso, luego de lo cual 18 de esos casos (49%) completaron exitosamente el tratamiento, 16 abandonaron (43%) y en 3 casos (8%) no se pudo relevar ninguna de ambas condiciones.

Para el análisis bivariado se seleccionaron las variables con una  $p < 0,05$  en el análisis univariado. El tener un empleo informal para el total de la muestra (OR: 2,10 (1,25-3,53)), u otro tipo de empleo para el total de la muestra (OR: 0,17 (0,21- 0,96)), estar desocupado para mayores de 18 años (3,26 (1,29- 8,25)), tener un empleo informal para mayores de 18 años (3,05 (1,60- 5,90)), ser de nacionalidad boliviana (OR: 2,98 (1,32- 3,28)) y tener alguna comorbilidad (OR: 3,06 (1,84- 5,08)) fueron asociados estadísticamente a una mayor

**TABLA 1.** Características de la muestra estratificada por la presencia o no de efectos adversos, Área Programática Hospital P. Piñero. 2007-2014

Variable	Total = 562	Presentó EA	No presentó EA	valor de P
Edad (años) media (DS)	19,2 (13,8)	21,1 (14,6)	18,3 (13,6)	0,71
Sexo (N, %)				0,07
Masculino	290 (52%)	48 (44%)	242 (53,4%)	
Femenino	272 (48%)	61 (56%)	211 (46,6%)	
Nivel educativo > 18 a (N, %)				0,06
Nunca asistió	4 (1,5%)	2 (3,57%)	2 (0,9%)	
Primaria completa	30 (11%)	8 (14,3%)	22 (10,1%)	
Primaria incompleta	12 (4,4%)	4 (7,1%)	8 (3,7%)	
Secundaria completa	30 (11%)	10 (17,9%)	20 (9,2%)	
Secundaria incompleta	27 (9,9%)	8 (14,3%)	19 (8,8%)	
Universitario o universitario incompleto o completo	5 (1,84%)	4 (1,84%)	0%	
Sin especificar	165 (60,4%)	24 (42,9%)	141 (65%)	
Situación laboral total (N, %)				0,002
Asalariado	3 (0,6%)	0 (0%)	3 (0,7%)	
Desocupado	29 (5,1%)	9 (8,3%)	20 (4,4%)	
Empleo Informal	91 (16,2%)	29 (26,6%)	62 (13,7%)	
Jubilado/pensionado	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
Otros	97 (17,3%)	9 (8,3%)	88 (19,4%)	
Sin especificar	341 (60,7%)	62 (56,9%)	279 (61,6%)	
Nacionalidad (N, %)				0,02
Argentina	312 (56%)	50 (45,9%)	262 (57,8%)	
Bolivia	165 (29%)	47 (43,1%)	118 (26,1%)	
Paraguay	6 (1%)	2 (1,8%)	4 (0,9%)	
Perú	8 (1%)	1 (0,9%)	7 (1,6%)	
Uruguay	1 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
Otras	1 (0%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
Sin especificar	69 (12%)	9 (8,2%)	60 (13,3%)	
Comorbilidad (N, %)				0,00
Si	83 (15%)	31 (28,4%)	52 (11,5%)	
No	479 (85%)	78 (71,6%)	401 (88,5%)	
Tratamiento (N, %)				0,28
4 drogas	341 (60,7%)	71 (65,1%)	270 (59,6%)	
Otro	221 (39,3%)	38 (34,9%)	183 (40,4%)	
Fallecido (N, %)				0,053
Si	2 (0,4%)	1 (0,92%)	1 (0,22%)	
No	541 (96,2%)	108 (99%)	433 (95,6%)	
S/D	19 (3,4%)	0 (0%)	19 (4,1%)	

Fuente: elaboración propia en base a datos extraídos de las historias clínicas

probabilidad de presentar efectos adversos. Por otra parte, no se registraron notificaciones de efectos adversos relacionados al uso de medicamentos tuberculostáticos en el hospital Piñero ni en el programa de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires durante el periodo en estudio.

Con respecto a las principales especialidades encuestadas fueron médicos generalistas en un 37% (28), pediatras un 32% (24) y ginecólogos 21% (16). El 82% (28) reportó haber atendido algún paciente con efectos adversos por la medicación antiTBC, siendo la hepatotoxicidad y la intolerancia gástrica las más frecuentes identificadas. Sin embargo, el 41% consideró que los efectos adversos a dicha medicación son poco frecuentes (con una frecuencia entre 0,1 y 1%. La rifampicina y la isoniacida fueron los 2 tuberculostáticos más tóxicos identi-

ficados. El 50% de los profesionales no realizó la denuncia al identificar un efecto adverso probable de la medicación.

El 61% (46) de los profesionales conocía el sistema de farmacovigilancia, sin embargo, a pesar de conocerlo, solo el 8% (6) declaró haber recibido algún tipo de capacitación sobre el mismo. Con respecto a las vías de notificación, el 21% (16) dijo conocerlas, pero a la hora de enumerarlas, la mayoría de los mismos (38%) no recordó ninguna. En lo que respecta al conocimiento del formulario utilizado para la notificación de efectos adversos, solo el 37% (28) refirió conocerlo, pero sólo el 29% (22) de los mismos refieren haberlo utilizado alguna vez.

En relación a las características de las denuncias, el 18% (14) consideró que son voluntarias, mientras que el 82% (62) las refirió como obliga-

torias, y solamente el 39% (30) consideró que son confidenciales. El 32% (24) creía que los pacientes pueden denunciar, mientras que el 13% (10) consideró que sólo los médicos pueden hacer la denuncia. Respecto de la gravedad de los efectos adversos que se deben denunciar, el 13% (10) sólo denunciará efectos adversos graves y el 16% (12) sólo lo haría si el efecto adverso está confirmado como tal y no frente a una sospecha.

## Discusión

El análisis de las historias clínicas encontradas mostró una distribución similar entre hombres y mujeres y una edad correspondiente a adulto joven en promedio. Se destaca que más de la mitad de los pacientes, 300 en total, tenían menos de 18 años al inicio del tratamiento. El análisis bivariado mostró asociación entre efectos adversos y variables como “nacionalidad”, “situación laboral”, “comorbilidad” y CeSAC donde se realizó el tratamiento. Se destaca la nacionalidad boliviana como asociada estadísticamente a presentar efectos adversos por medicación antituberculosis. Esta asociación abre algunos interrogantes: ¿tendrá la genética que ver con esta asociación (p. ej. acetiladores lentos) o serán las condiciones de vida de este subgrupo (como alimentación, vivienda, higiene) más desfavorables que las del resto? El hecho de que en nuestra muestra muchos pacientes con nacionalidad argentina sean hijos de personas de nacionalidad boliviana apuntaría más a pensar que condiciones de vida más desfavorables en la primera generación de inmigrantes den lugar a una mayor tasa y gravedad de efectos adversos. Un estudio realizado en Argentina con pacientes del Hospital Muñiz demostró que la etnia de los pacientes podría considerarse un factor de riesgo para desarrollo de hepatotoxicidad por isoniazida<sup>9</sup>. Un relevamiento más pormenorizado de estos factores, que incluya otros efectos y otras drogas, podría contribuir a despejar este interrogante. Por otro lado, tener una comorbilidad está también asociado estadísticamente a presentar efectos adversos, lo cual propone a futuro un análisis específico de cada comorbilidad y su asociación con un perfil específico de efectos adversos.

El 75% de los pacientes completó el tratamiento y sólo se registró el abandono del mismo en un 17% de los casos, mientras que el 8 % restante está conformado por casos en los que no ha podido

determinarse ninguna de ambas situaciones, ya sea debido a la derivación del tratamiento para ser continuado por otro efector o por incompletud del registro<sup>10</sup> (Cáceres, 2008). Esta tasa de éxito, superior al 75%, sobrepasa los estándares nacionales e internacionales en la lucha contra la TBC, y permite suponer una muy alta calidad prestacional por parte de los efectores locales, dada la gran dificultad que generalmente representa mantener la adherencia al tratamiento durante los prolongados lapsos de tiempo que éste requiere. Sin embargo, cabe destacar también el hecho de que luego de padecer un efecto adverso moderado o grave, que requiere la suspensión del tratamiento, menos de la mitad de los casos (48%) logra completarlo según los registros, por lo cual podemos inferir que, de presentarse, el efecto adverso deteriora notablemente la adherencia al tratamiento y la probabilidad de completar el mismo. De esto se desprende que el manejo eficaz, así como una información adecuada, de los efectos adversos de las drogas tuberculostáticas, como la que puede proveer un robusto sistema de farmacovigilancia, es crucial para el destino de los tratamientos así como de la enfermedad. Por otra parte, no se registraron notificaciones de efectos adversos relacionados al uso de medicamentos tuberculostáticos en el hospital Piñero ni en el programa de Tuberculosis del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires en el periodo de estudio. Teniendo en cuenta que se encontraron 109 pacientes con efectos adversos en la búsqueda retrospectiva, y que 22 profesionales aseguraron haber realizado notificaciones, la falta de casos podría deberse a una combinación de falta de notificación por parte de los efectores locales y falta de relevamiento por parte del programa central. Esto debiera incluir capacitación a profesionales, para respetar los diferentes flujogramas propuestos, y evaluaciones continuas de los procesos de registro y notificación. Por ser éste un estudio de corte transversal, no puede establecer direccionalidad entre la asociación de nacionalidad o tipo de trabajo y presencia de efectos adversos, ni evaluar causalidad en estas asociaciones, lo que constituye una limitación del presente estudio.

El desarrollo de este protocolo mostró que una alta proporción (82%) de profesionales que asisten pacientes con TBC registraron al menos una vez un efecto adverso vinculado a medicación tuberculostática. Sin embargo, sólo el 29% de los mismos refirió haber utilizado la vía formal de notifica-

ción, ficha o formulario de notificación de efectos adversos para medicamentos. A pesar de esto, no existe ningún registro de dichas notificaciones en el programa de tuberculosis de CABA.

Se destaca que en muy pocos casos los profesionales encuestados refieren haber recibido capacitación en el tema, hecho que aparece además confirmado por el número de respuestas erróneas en el pequeño test conceptual de la encuesta. Esta es una cuestión central para retomar en futuros trabajos

**Conflicto de interés:** Los autores del trabajo declaran que el presente trabajo se financió con una beca Carrillo-Oñativia

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva: WHO Press: 2016.
2. Fernández H, Arias S, Bossio JC, Luque MG. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Argentina. En: Ponencia presentada en el 44° Congreso Argentino de Medicina Respiratoria; 2016 Oct 7-10; Mar del Plata, Argentina.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas técnicas 2013. Santa Fé; 2013.
4. Hospital F. J. Muñoz. Instituto Prof. Dr. R. Vaccarezza. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. CABA 2010.
5. González C, Sáenz C, Herrmann E y col. Tratamiento directamente observado de la tuberculosis en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina* 2012; 72: 371-379.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 1993; 1(1); 1-15.
7. Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismo de reacciones adversas a medicamentos. Universidad Nacional del Nordeste. 2013; Capítulo 13: 135-150.
8. Vasen W, Fiorentino MR. Farmacovigilancia una herramienta poco utilizada. *Medicina*. 2006; 66: 257-262.
9. Chamorro JG, Castagnino JP, Musella RM, Noguera M, Aranda FM, Frías A, Visca M, Aidar O, Perés S, de Larranaga GF. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):323-8.
10. Cáceres F, Orozco L. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. *Biomédica*. 2007; 27(4): 498-504.