

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n3.65801>

Consideraciones acerca del reporte y la evaluación del fallo terapéutico en farmacovigilancia

Considerations regarding the reporting and evaluation of therapeutic failure in pharmacovigilance

Recibido: 21/06/2017. Aceptado: 28/09/2017.

Jair Antonio Ruíz-Garzón¹ • Carlos Alberto Calderón-Ospina^{1,2}¹ Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Departamento de Ciencias Biomédicas - Unidad de Farmacología - Bogotá D.C. - Colombia² Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR) - Grupo de Investigación GENIUROS - Bogotá D.C. - Colombia

Correspondencia: Carlos Alberto Calderón-Ospina. Centro de Investigación en Genética y Genómica (CIGGUR), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Carrera 24 No. 63C-69. Teléfono: +57 1 2970200, ext.: 3318. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: carlos.calderon@urosario.edu.co.

| Resumen |

Introducción. Los fallos terapéuticos representan un problema de salud pública. Aunque existe abundante información al respecto, se requiere una revisión crítica de las definiciones existentes.

Objetivo. Realizar una revisión crítica del concepto actual de fallo terapéutico, su clasificación y su importancia en farmacovigilancia.

Materiales y métodos. Dos revisores independientes realizaron una búsqueda sistemática de las definiciones de fallo terapéutico existentes en la literatura y de los sistemas de clasificación descritos. Con base en esta información, se realizó un análisis crítico y la proposición de una nueva definición consensuada de fallo terapéutico.

Resultados. La concepción actual de fallo terapéutico es imperfecta, pues desconoce la disminución del efecto de un medicamento en el uso real en comparación con el periodo de precomercialización, donde la estimación de la eficacia se basa en ensayos clínicos controlados. Aunque la clasificación actual es adecuada, tanto el algoritmo de Vaca-González *et al.* como las otras herramientas empleadas para evaluar la causalidad en farmacovigilancia dependen de la calidad del reporte.

Conclusiones. Es necesario perfeccionar las definiciones actuales de fallo terapéutico y mejorar la calidad del reporte para sacar el máximo provecho de los sistemas de clasificación. Se propone realizar estudios clínicos pragmáticos para los medicamentos comercializados recientemente con el fin de establecer su verdadero perfil de efectividad y seguridad.

Palabras clave: Farmacovigilancia; Farmacoepidemiología; Resistencia a medicamentos; Tolerancia a medicamentos; Ensayos clínicos como asunto (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Therapeutic failure is a public health problem. Although there is abundant theory, a critical review of existing definitions is required.

Objective: To critically review the current concept of therapeutic failure, its classification and importance in pharmacovigilance.

Materials and methods: Two independent reviewers conducted a systematic search of the existing definitions of treatment failure, as well as the classification systems described in the relevant literature. Based on this information, a critical analysis was carried out and a new consensual definition of therapeutic failure was proposed.

Results: The current understanding of therapeutic failure is defective as it does not consider the decrease in drug effect in real life use compared to the premarketing period, where the estimate of efficacy is based on controlled clinical trials. Although the current classification is adequate, both the algorithm of Vaca-González *et al.* and other tools used to assess pharmacovigilance causality depend on the quality of the report.

Conclusions: It is necessary to improve the current definitions of therapeutic failure, as well as the quality of the reports to take full advantage of the classification systems. Pragmatic clinical studies for newly marketed drugs are proposed in order to establish their true effectiveness and safety profile.

Keywords: Pharmacovigilance; Pharmacoepidemiology; Drug Resistance; Drug Tolerance; Clinical Trials as Topic (MeSH).

Ruiz-Garzón JA, Calderón-Ospina CA. Consideraciones acerca del reporte y la evaluación del fallo terapéutico en farmacovigilancia. Rev. Fac. Med. 2019;67(3):475-80. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n3.65801>.

Ruiz-Garzón JA, Calderón-Ospina CA. [Considerations regarding the reporting and evaluation of therapeutic failure in pharmacovigilance]. Rev. Fac. Med. 2019;67(3):475-80. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n3.65801>.

Introducción

Los fallos terapéuticos (FT) son responsables del 18-36% de las hospitalizaciones (1-3). En cuanto a su definición, Hallas *et al.* (1) afirman que corresponden a 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.* (2) 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.* (3), 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.

En un estudio realizado en pacientes colombianos, se encontró que los FT originan el 20% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (4) y que se presentan en alrededor del 19% de los pacientes hospitalizados previamente (5), mientras que en población ambulatoria colombiana se ha estimado que la prevalencia de FT como motivo de consulta es inferior al 0.1% (6). Los autores de estos estudios se acogieron a la definición universal propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual indica que el FT sucede cuando un medicamento inesperadamente no produce el efecto indicado por las investigaciones científicas previas (7). 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 (8), por lo tanto, su existencia es un problema de salud pública.

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. Si bien se propuso un algoritmo para evaluar de manera exhaustiva los casos de FT y sus posibles causas, lo que representó un avance enorme en la teorización del concepto, este algoritmo, al igual que otras herramientas empleadas en farmacovigilancia (FV), requiere de información completa para hacer un análisis de causalidad. En consecuencia, en el estudio de validación realizado por Vaca-González *et al.* (8), más del 30% de los casos no pudieron ser analizados debido a la falta de información.

El presente artículo tiene como objetivos señalar las falencias en la definición actual de FT; proponer una nueva definición que considere la brecha que existe entre eficacia y efectividad de un medicamento y sus posibles causas, y evaluar de manera crítica la clasificación empleada en la actualidad y la importancia de este concepto en el ejercicio de la FV.

Para tal fin, se realizó la búsqueda de los términos “Therapeutic Failure” AND “Pharmacovigilance” en las bases de datos PubMed y EMBASE, y de los términos “Fallo terapéutico” AND “Farmacovigilancia” en SCIELO, en el campo de todos los índices. Luego, se realizó la selección de los artículos de acuerdo con su pertinencia, tomando en cuenta la información consignada en el título y en el resumen. La evaluación fue realizada de manera independiente por los autores (un médico toxicólogo clínico y un médico farmacólogo), quienes llegaron a un consenso en caso de tener discrepancias al momento de la selección. Por último, se realizó un análisis crítico de los artículos seleccionados y se propuso una nueva definición de FT con el consenso de los autores, quienes cuentan con amplia experiencia en el desarrollo y ejecución de estudios de FV.

Problemas en las definiciones actuales de fallo terapéutico

Como se mencionó, la definición de FT de la OMS usa como comparador el efecto determinado por investigaciones científicas previas (7) 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” (8,9).

En este punto, se encuentra que la definición de FT no se corresponde con la historia de vida de todos los medicamentos, y que los términos empleados como sinónimos en realidad tienen significados distintos, ya que pueden corresponder a una causa puntual de FT o ser ejemplo de un caso de FT para un medicamento en particular. La historia de vida de un medicamento señala que la eficacia, definida como la probabilidad de mejoría clínica observada en los pacientes expuestos al medicamento de estudio en comparación con los que reciben placebo o la mejor terapia alternativa en un ensayo clínico controlado (ECC), suele ser mayor que la efectividad, definida como la tasa de respuesta en la práctica diaria, la cual usualmente es más baja que la del ECC debido a diferentes variables que son difíciles de controlar en un contexto de uso real como las patologías complicadas, los diagnósticos vagos, las interacciones con medicamentos concomitantes, el desconocimiento del cumplimiento y la adherencia con la terapia (8,10,11).

Esta realidad controvierte hasta cierto punto la definición de FT propuesta por la OMS, en el sentido de que prácticamente todos los medicamentos van a tener una respuesta terapéutica disminuida en comparación con la documentada por las investigaciones científicas previas, las cuales corresponden a los ECC de fase II y III en los que se basan las agencias regulatorias de todo el mundo, incluido el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), para permitir el ingreso de nuevos medicamentos al mercado (11). Un punto a favor de la definición propuesta por la OMS es que hace referencia al fallo inesperado de un medicamento para producir un efecto; sin embargo, la magnitud de este podría ser mayor en la vida real, teniendo en cuenta la mayor ocurrencia de FT en comparación con los ensayos clínicos de fase II y III por las razones enunciadas con anterioridad.

En cuanto a los sinónimos de FT, es evidente que la definición actual se corresponde muy bien con el término “ineficacia”, pero no tanto con el término “inefectividad”. Los términos “falta de efecto” y “respuesta terapéutica disminuida” sugieren a su vez diferentes grados de respuesta clínica de los pacientes, lo cual plantea la pregunta sobre cuál es el umbral a partir del que una respuesta parcial puede considerarse un FT. Por ejemplo, se ha propuesto que la hidroclorotiazida genera una reducción promedio de 7 mmHg en la presión arterial media con la dosis de 50 mg/día, por lo que una reducción inferior a este valor podría ser considerada como FT por algunos médicos, ya que se trata de una respuesta terapéutica disminuida según la evidencia clínica (12), mientras que otros médicos no pensarían en esta definición, puesto que se trata de una respuesta parcial que en algunos pacientes podría llevar a la consecución del objetivo terapéutico. Además, la respuesta terapéutica disminuida en relación con un mismo paciente hace alusión a un problema distinto que será explorado más adelante.

Puesto que los términos “resistencia”, “taquifilaxia” y “tolerancia” tienen definiciones bien establecidas dentro de la farmacología, de alguna forma pueden ser esperables, de modo que riñen con la definición de FT propuesta por la OMS. Según los términos MeSH descritos por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por su sigla en inglés), la resistencia se define como la respuesta fallida o disminuida de un organismo, enfermedad o tejido con respecto a la efectividad esperada de un químico o fármaco; la

resistencia a algunos tipos de fármacos como los antimicrobianos y los antineoplásicos está muy bien descrita y estudiada (13).

La NLM define la tolerancia como la disminución progresiva en la susceptibilidad de un humano o un animal a los efectos de un medicamento como resultado de la administración continuada. Así, por ejemplo, la disminución en el efecto analgésico de los opioides tras el uso continuado o repetido es un fenómeno bien conocido, por lo que difícilmente encaja en la definición de FT propuesta por la OMS. Asimismo, se sugiere que la diferencia fundamental entre la tolerancia y la taquifilaxia es su momento de inicio, puesto que la última se define como una respuesta a un fármaco o a un agente fisiológicamente activo de rápido decrecimiento tras la administración de pocas dosis como es el caso del uso de vasoconstrictores, y en particular de oximetazolina, para el tratamiento de la rinitis, el cual se asocia a una disminución muy rápida del efecto que, según algunos autores, podría contrarrestarse con el uso concomitante de corticoides intranasales (14).

Por último, los términos “anestesia insuficiente” y “embarazo durante el uso de anticonceptivos” son dos ejemplos puntuales de FT para dos tipos de medicamentos en particular que implican circunstancias excepcionales, basadas en la elevada eficacia de estos medicamentos, y que contrastan con una mayor frecuencia de la inefectividad terapéutica, la cual hace parte de la historia de vida de casi todos los medicamentos (8,10,15).

A pesar de que las definiciones de Hallas *et al.* (1), Franceschi *et al.* (2) y Patel *et al.* (3), alternas a la de la OMS y consideradas también de referencia, han demostrado su operatividad en estudios de FV al incluir diferentes aspectos relacionados con el uso del medicamento que pueden llevar al fallo de la terapia (1-3,8), estas son incompletas pues se centran en el proceso de la prescripción, desconocen otras fuentes de uso del medicamento como la automedicación y no incluyen algunos aspectos responsables de la inefectividad terapéutica en contextos de uso real como los problemas biofarmacéuticos o las diferencias farmacogenéticas entre pacientes.

La importancia del fallo terapéutico en farmacovigilancia

El dilema de incorporar o no la detección y la evaluación de casos de FT al ejercicio de la FV es 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 (7), de lo cual se deduce que si los FT representan un problema relacionado con medicamentos (PRM), deben ser objeto de estudio de esta disciplina.

Las definiciones de los PRM incluyeron desde sus inicios el concepto de FT (16,17); en la actualidad se definen como “aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM)” (18, p14). Los RNM son los “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos” (18, p14). Por otra parte, fuera del abordaje de los FT como PRM desarrollado por algunos autores (16-18), el concepto de errores de medicación (EM), que es un tema central en FV, también tiene implícito el concepto de FT, ya que los EM se definen como los fallos en el proceso de tratamiento que producen o tienen la capacidad de producir daño en el paciente (19).

De esta forma, un embarazo no planeado en una paciente usuaria de anticonceptivos orales, a quien le fue formulada carbamazepina para un dolor neuropático, podría considerarse un caso de FT del anticonceptivo (20), el cual, a su vez, corresponde a un PRM que consiste en un RNM

de inefectividad no cuantitativa (18). Debido a que en este caso el FT fue secundario a una interacción de medicamentos por una prescripción inadecuada, este puede considerarse también como un EM (19,20). La relación entre estos conceptos se puede entender mejor a partir del siguiente diagrama de Venn (Figura 1):

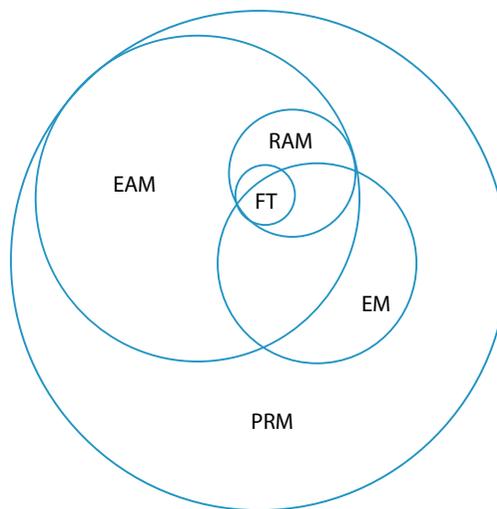


Figura 1. Relación entre los conceptos de problemas relacionados con medicamentos, evento adverso a medicamento, reacción adversa a medicamento, errores de medicación y fallo terapéutico.

PRM: problemas relacionados con medicamentos; EAM: evento adverso a medicamento; RAM: reacción adversa a medicamento; EM: errores de medicación; FT: fallo terapéutico.

Fuente: Elaboración con base en Calderón & Urbina (10, p61).

Como se puede observar, los FT son un subtipo de RAM y, por definición, todas las RAM corresponden a un evento adverso a medicamento (EAM), pero solo las RAM para las cuales se demuestre una relación de causalidad pueden ser consideradas EAM (10). Por su parte, los EM son causantes tanto de los EAM y de las RAM como de los FT secundarios a uso inadecuado de la medicación; los PRM son un concepto mucho más amplio que engloba a todos los anteriores.

Siempre ha sido controversial hasta qué punto los FT deberían considerarse como casos de RAM. Es evidente que existe una contradicción al hablar del FT como una RAM, ya que la última corresponde a la generación de un efecto desfavorable en el paciente que, en muchos casos, se considera una extensión de la actividad del fármaco por fuera de lo normal o deseado, como es el caso del bloqueo auriculoventricular inducido por un beta bloqueador (10). Por lo anterior, y debido a que muchas de las preguntas incluidas en estos sistemas carecen de sentido al evaluar la falta de efecto de un medicamento en un paciente (p. ej. ¿reapareció/aumentó la RAM cuando el medicamento fue reiniciado o la dosis fue incrementada en el paciente?), los algoritmos y las escalas para la evaluación de causalidad no pueden emplearse para la evaluación del FT (10).

Más allá de que los FT sean considerados o no como un subtipo de RAM, 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.* (21) han hecho alusión a la importancia de reportar la ineffectividad 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 ECC en comparación con la condición de uso real que es la que importa.

Con este fin, Laporte (22) ha propuesto el uso de estudios clínicos de corte pragmático que, a diferencia de los ECC de corte explicativo que soportan las fases II y III de la investigación clínica, tengan unos criterios de inclusión laxos con mínimos criterios de exclusión, lo cual daría lugar a una muestra de participantes amplia y heterogénea, y más representativa de la población usuaria del medicamento que la participante en los estudios clínicos de fase II y III. En este tipo de estudios, los desenlaces son de carácter clínico (p. ej. mortalidad de cualquier causa) y se suelen hacer en condiciones muy parecidas a las de la práctica habitual, realizando análisis por intención de tratar (22).

La brecha entre eficacia y efectividad se manifestó en el lanzamiento de la rosiglitazona para la diabetes tipo 2, fármaco que a pesar de mejorar variables subrogadas de eficacia en estos pacientes (cifras de glicemia y hemoglobina glicosilada), aumentaba el riesgo cardiovascular (23-28). Este caso y otros similares resaltan la importancia de establecer mecanismos de identificación de aquellos medicamentos cuyo proceso de evaluación y registro se haya realizado con insuficiente evidencia o con diseños inadecuados, y de sugerir el seguimiento intensivo de los mismos (28). No obstante, es discutible hasta qué punto el caso anterior puede ser considerado un ejemplo de FT, puesto que depende del indicador de eficacia/efectividad para la terapia antidiabética que para algunos podría incluir la falta de efecto sobre el riesgo cardiovascular, mientras que para otros no.

Un ejemplo clásico de FT podría ser la falta de respuesta a la terapia antiepiléptica en pacientes con esta condición. Aunque se ha descrito que cerca del 30% de los pacientes padecen una forma refractaria de la enfermedad resistente a los medicamentos por razones genéticas o idiosincráticas (29), es claro que en estos pacientes el FT también puede ser secundario a otros problemas relacionados con el uso inadecuado del medicamento como las dosis subterapéuticas, el monitoreo inadecuado, las interacciones de medicamentos, etc. (30,31).

Por consiguiente, se sugiere que los FT se consideren como RAM y, más importante aún, que se realice la evaluación sistemática de los casos de FT mediante estudios observacionales, empleando herramientas validadas que aborden su origen multicausal como el algoritmo de Vaca-González *et al.* (8). De la misma forma que con las RAM convencionales, la importancia de reportar FT frecuentes o cuyo mecanismo de acción se conoce (uso inadecuado) radica en la importancia de establecer el verdadero perfil de efectividad de los medicamentos en un contexto de uso real y de identificar errores de medicación conducentes a la ineffectividad terapéutica y que, por definición, son prevenibles.

El papel de la farmacovigilancia en la identificación, evaluación, gestión y comunicación de los fallos terapéuticos

En el desarrollo de la FV como disciplina, se han realizado algunos intentos para clasificar de manera sistemática los FT. Una de las primeras aproximaciones fue realizada por Edwards & Aronson (32), quienes clasificaron las 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 ineffectividad terapéutica como causa de hospitalización en adultos mayores (33), el cual es una adaptación del algoritmo de Naranjo *et al.* (34) 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.* (8) 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 (35); 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.* (8) a la FV fue haber tenido en cuenta diferentes factores causales del 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. Estas dificultades, casi inexistentes en el entorno de los ECC, dan lugar al ingreso de nuevos medicamentos en el mercado a partir de la confirmación de una mayor eficacia frente al placebo o de la demostración de no inferioridad frente a medicamentos de referencia. Por lo anterior, este resulta mucho más completo que el propuesto por Kaiser *et al.* (33), el cual se limitaba a establecer el grado de imputabilidad del medicamento sospechoso de causar un FT, tal como lo hace el algoritmo de Naranjo *et al.* (34) con las RAM.

Asimismo, el algoritmo de Vaca-González *et al.* (8) ha mostrado ser útil para la evaluación de casos de FT tanto en pacientes ambulatorios (36,37) como en pacientes hospitalizados (4); 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 (4,8,35,36) 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.* (8) logró abordar muchos de los factores que explican la brecha entre eficacia y efectividad, incluir diferentes aspectos relacionados con 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.* (33). 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.

Propuesta de una nueva definición de fallo terapéutico

A la luz de los aportes y las falencias en la concepción actual de FT y los sistemas de clasificación disponibles, se propone la siguiente definición: reacción adversa correspondiente a la falta de efecto terapéutico del medicamento para el cual ha sido prescrito o empleado y que puede ser secundaria a uno o varios errores de medicación, entendidos como el uso inadecuado en cualquier punto de la cadena del medicamento; factores del paciente que incluyen la comorbilidad o la presencia de factores idiosincráticos, o problemas biofarmacéuticos. De esta forma, de acuerdo con la definición propuesta, el rechazo de un trasplante en un paciente usuario de ciclosporina, secundario a la interacción con un producto fitoterapéutico a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) en un contexto de automedicación, puede considerarse un caso de FT (38).

Conclusiones

Los FT representan un problema de salud pública. Aunque la definición de la OMS es una de las más empleadas para fines regulatorios y de investigación, es imperfecta, ya que habla de un menor efecto terapéutico al reportado en las investigaciones científicas anteriores, las cuales, al realizarse en un entorno controlado con un número pequeño de pacientes seleccionados por cortos periodos de tiempo y en comparación con el placebo, suelen sobreestimar los índices de eficacia en relación con la tasa de efecto en la vida real (efectividad). Otras definiciones existentes se ajustan mejor a la brecha entre eficacia y efectividad, pero también son incompletas.

Por lo tanto, los autores consideran que se debe reformular esta definición, con el fin de ajustarla al sistema de clasificación propuesto por Vaca-González *et al.* (8), que ha demostrado ser útil en diferentes estudios de FV para considerar los EM, los factores del paciente (idiosincráticos y de comorbilidad) y los factores biofarmacéuticos como posibles causas del FT.

Al considerar el FT como un PRM, esta definición debería incorporarse al monitoreo rutinario de RAM en los programas de FV como una estrategia complementaria e independiente de los estudios clínicos de corte pragmático en la fase IV de investigación para todos los medicamentos y, en especial, de los comercializados de forma reciente, con el fin de establecer su verdadera efectividad, lo que permitiría una mejor estimación de su relación beneficio/riesgo para una indicación en particular.

Por último, es necesario enfatizar sobre la calidad del reporte de FT para sacar el máximo provecho de los sistemas de clasificación disponibles en la actualidad.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, *et al.* Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990;228(2):83-90. <http://doi.org/dbzw38>.
- Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, Vannozzi F, Di Paolo A, Barbara C, *et al.* Drug therapeutic failures in emergency department patients. *A university hospital experience.* *Pharmacol Res.* 2004;49(1):85-91. <http://doi.org/fcmpw9>.
- Patel RS, Marcum ZA, Peron EP, Ruby CM. Prevalence of and factors associated with therapeutic failure-related hospitalizations in the elderly. *Consult Pharm.* 2014;29(6):376-86. <http://doi.org/c56j>.
- Rojas-Velandia C, Ruiz-Garzón J, Moscoso-Alcina JC, Vallejos-Narvaez Á, Castro-Canoa J, Bustos-Martínez Y, *et al.* Characterization of adverse drug reactions causing admission to an intensive care unit. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5):1134-40. <http://doi.org/f988sq>.
- Calderón-Ospina C, Bustamante-Rojas C. The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: a preliminary study in hospitalized patients. *Int J Pharm Pract.* 2010;18(4):230-5. <http://doi.org/d8vj6>.
- Calderón-Ospina C, Orozco-Díaz J. [Adverse drug reactions as the reason for visiting an emergency department]. *Rev Salud Publica.* 2008;10(2):315-21.
- World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. United Kingdom: WHO; 2002. p. 40-3.
- Vaca-González CP, Martínez RP, López-Gutiérrez JJ, Sánchez-Pedraza R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports-proposal and pilot analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(2):199-206. <http://doi.org/f4n7g4>.
- Hartigan-Go K, Wong JQ. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson JK, editor. *Side Effects of Drugs.* Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 27-33.
- Calderón-Ospina CA, Urbina-Bonilla A. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. *Méd UIS.* 2011;24(1):53-66.
- Orozco-Díaz JG. De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos. El proceso de registro de medicamentos en Colombia 2006 [tesis doctoral]. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2012.
- Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;29(5). <http://doi.org/f544p6>.
- Papanicolas LE, Gordon DL, Wesselingh SL, Rogers GB. Not Just Antibiotics: Is Cancer Chemotherapy Driving Antimicrobial Resistance? *Trends Microbiol.* 2018;26(5):393-400. <http://doi.org/gc3hww>.
- Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(1):19-24. <http://doi.org/cjrc6k>.
- Figueras A, Pedrós C, Valsecia M, Laporte JR. Therapeutic ineffectiveness: heads or tails? *Drug Saf.* 2002;25(7):485-87. <http://doi.org/cns5dw>.
- Faus-Dader MJ, Fernández-Llimós F, Gastelurrutia-Garralda MA, Baena-Parejo MI, Martínez-Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapéutico.* 2005;3(4):167-88.
- Espejo J, Fernández-Llimós F, Machuca M, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: Definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. *Pharm Care Esp.* 2002 [cited 2019 May 23];4:122-7. Available from: <https://bit.ly/2M11FJh>.
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131), Universidad de Granada (España); Grupo de Investigación en Farmacología (CTS-164),

- Universidad de Granada (España); Fundación Pharmaceutical Care, España; Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFaC). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
19. **Aronson JK.** Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):599-604. <http://doi.org/b8wvmw>.
 20. **Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ.** Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia.* 2011;52(2):243-7. <http://doi.org/bzdf86>.
 21. **Meyboom RH, Lindquist M, Flygare AK, Biriell C, Edwards IR.** The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf.* 2000;23(2):95-9. <http://doi.org/c63dw9>.
 22. **Laporte JR.** El ensayo clínico controlado. In: Laporte JR, editor. Principios Básicos de Investigación Clínica. Barcelona: Masson - Salvat; 2001. p. 27-54.
 23. **Day C.** Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med.* 1999;16(3):179-92. <http://doi.org/dxdxbq>.
 24. **Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI.** Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106(6):679-84. <http://doi.org/cw7qc5>.
 25. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203. <http://doi.org/cwddg8>.
 26. **Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71. <http://doi.org/bx7844>.
 27. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al.** RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125-35. <http://doi.org/d5b52w>.
 28. **Montori VM, Shah ND.** What have we learnt from the rosiglitazone saga? *BMJ.* 2011;342. <http://doi.org/d4q393>.
 29. **Galindo-Mendez B, Mayor LC, Velandia-Hurtado F, Calderón-Ospina C.** Failure of antiepileptic drugs in controlling seizures in epilepsy: What do we do next? *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015;4:6-8. <http://doi.org/c56v>.
 30. **Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ.** Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011;365(10):919-26. <http://doi.org/drjv4v>.
 31. **Cheng R, Yang YD, Chan M, Patel T.** Medication Incidents Involving Antiepileptic Drugs in Canadian Hospitals: A Multi-Incident Analysis. *Healthc Q.* 2017;20(2):54-62. <http://doi.org/c56w>.
 32. **Edwards IR, Aronson JK.** Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9. <http://doi.org/fp4r6s>.
 33. **Kaiser RM, Schmader KE, Pieper CF, Lindblad CI, Ruby CM, Hanlon JT.** Therapeutic failure-related hospitalisations in the frail elderly. *Drugs Aging.* 2006;23(7):579-86. <http://doi.org/btmxzc>.
 34. **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
 35. **Borgsteede S, Van Puijenbroek E, Passier A, Van Grootheest K.** Drugs associated with ineffectiveness as adverse drug reaction. *Drug Saf.* 2008;31(10):885. <http://doi.org/dk646h>.
 36. **Chaves M.** Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero a diciembre, 2012. *Biomédica.* 2015;35(1):34-42. <http://doi.org/c56z>.
 37. **Henao Y, Parrado IY, Ospina M, Botero PL.** Descripción de las Categorías de Causalidad de posibles fallos terapéuticos reportados al programa de Farmacovigilancia de AUDIFARMA S.A. *Pharm Care Esp.* 2016;18(2):55-66.
 38. **Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR.** St John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog Transplant.* 2001;11(2):116-20. <http://doi.org/c562>.