



Casa abierta al tiempo

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

7 983

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LINEA DE INVESTIGACIÓN:
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

"EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE
SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA"

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS.

PRESENTA
BETSABÉ SÁNCHEZ SÁNCHEZ
MATRÍCULA 208280046

COMITÉ TUTORIAL:
Tutora: Dra. Marina Allagracia Martínez
Asesor: Dr. Jaime Kravzov Jinich
Asesor: M. en C. Everardo Vázquez Moreno

MAYO, 2010

78809

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA”

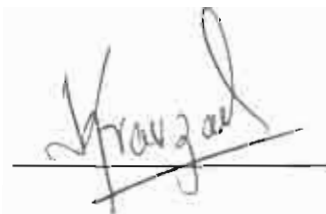
TUTOR

Dra Marina Altagracia Martínez

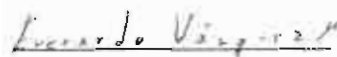
Vo.Bo. 

ASESORES:

Dr. Jaime Kravzov Jinich

Vo.Bo. 

M. en C. Everardo Vázquez Moreno

Vo.Bo. 

NOMBRE DEL ALUMNO:

Betsabé Sánchez Sánchez

MATRICULA:

208280046



**“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN DE LOS REPORTE
DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN EL
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA”**

JURADO

PRESIDENTE

Dra. Helgi Jung Cook

Vo.Bo.



VOCAL

M. en C. Edilberto Pérez Montoya

Vo.Bo.



SECRETARIO

Dra. Marina Altagracia Martínez

Vo.Bo.



RESUMEN

Las Reacciones adversas a medicamentos (RAM's) afectan de 10 a 20% de los pacientes hospitalizados y a más del 7% de la población en general; por lo tanto se han establecido sistemas de farmacovigilancia que se basan en la notificación de reportes de sospechas de RAM's.

En México, existe el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), encargado de sistematizar toda la información de los reportes de sospechas de RAM's.

En la presente investigación se analizó la calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's enviados al CNFV por parte de centros estatales de farmacovigilancia, centros institucionales de farmacovigilancia e industria farmacéutica.

Los resultados del presente trabajo muestran que la industria farmacéutica es la que más envió reportes de sospechas de RAM's al CNFV en 2007 y 2008. Asimismo que la calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's es en su mayoría incompleta tanto en 2007 como en 2008; principalmente los reportes de sospechas enviados por parte de la industria. La mayoría de las sospechas de RAM's enviadas para ambos años fueron leves, sin embargo, se reportó un 2% de sospechas de RAM's letales en ambos años de estudio; porcentaje mayor que en otros de los países (Cuba, EUA, etc.).

En 2007, los medicamentos con mayor número de reportes de RAMs fueron: Drospirenona-etinilestradiol, sulfametoxazol-trimetoprim, valsartán-hidroclorotiazida, vanericlina y teriparatida; en 2008 fueron: drospirenona-etinilestradiol, valsartán-hidroclorotiazida, rimonabant y vanericlina.

Los reportes de sospechas de RAM's analizados indican que existe una creciente necesidad de generar señales de riesgo.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

- ❖ *A la Universidad Autónoma Metropolitana por haberme dado la oportunidad de realizar mi sueño profesional dentro de sus instalaciones y por apoyar a la Maestría en Ciencias Farmacéuticas para que pueda seguir funcionando.*
- ❖ *Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por su apoyo económico durante la realización de mis estudios.*
- ❖ *Al la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, especialmente al Centro Nacional de Farmacovigilancia por haberme dado su confianza y por abrirme sus puertas para poder realizar este trabajo.*

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A Dios, porque es la fuente de toda sabiduría y poder y sin su ayuda nunca hubiera podido continuar con mi formación profesional. ¡Gracias Señor por estar siempre conmigo!

A mis amados padres Juliana y Timoteo. Gracias papá porque hasta el último momento me has apoyado para lograr mis sueños profesionales, gracias por impulsarme a ser mejor una persona, te quiero. Gracias mamá por darme tanto amor y cuidados, gracias por tu apoyo en todo momento, gracias por ser mi mejor amiga. Te quiero.

A mi querido hermano Assurim, eres el mejor hermano que Dios pudo darme. Te quiero.

A mi Maier, gracias por tu amor, paciencia y apoyo. ¡Estás en mi corazón!

A toda mi familia por su apoyo en todo momento, gracias por sus oraciones.

A todos mis amigos, los de Puebla, los de Cuautla y por su puesto a los de la UAM a Mare, Susy, Estefy, Mar, Irvin y Beto. Gracias por todo su apoyo, los quiero.

A mi comité tutorial por su esfuerzo y dedicación. Gracias Dra Marina Altagracia por su valioso tiempo y sus enseñanzas, gracias Dr Jaime Kravzov, gracias MC Everardo. Asimismo al MC Edilberto Pérez Montoya y a la Dra Helgi Jung Cook que con paciencia mejoraron este trabajo, gracias por su apoyo y amabilidad.

A cada uno de mis profesores de la maestría y al coordinador el Dr Tomás Quirino. Gracias por su paciencia, apoyo y enseñanzas.

A la secretaria Norma Elizabeth, gracias por ayudarme siempre que lo necesité.

A la química María del Carmen Becerril Martínez gracias por su apoyo y amabilidad. A la LF Belém Vergara, gracias por tu valiosa ayuda y a todos los del Centro Nacional de Farmacovigilancia, que muy amablemente me brindaron su apoyo.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Antecedentes | 3 |
| 3. Marco Teórico | 7 |
| 3.1. Objetivos de la farmacovigilancia | 7 |
| 3.2. Eventos adversos | 8 |
| 3.3. Concepto de RAM's | 11 |
| 3.3.1. Clasificación de RAM's según su gravedad | 11 |
| 3.3.2. Clasificación de RAM's según su casualidad | 13 |
| 3.3.3. Clasificación farmacológica de RAM's | 17 |
| 3.3.3.1. RAM's tipo A | 18 |
| 3.3.3.2. RAM's tipo B | 22 |
| 3.3.3.3. RAM's tipo C | 27 |
| 3.3.3.4. RAM's tipo D | 28 |
| 3.4. Epidemiología de RAM's | 32 |
| 3.4.1. En la práctica clínica general | 32 |
| 3.4.2. Admisiones al hospital a causa de RAM's | 32 |
| 3.5. Métodos para la recolección de datos de eventos y RAM's en ensayos clínicos | 36 |
| 3.5.1. Usando protocolos y formas | 36 |
| 3.5.2. Recolección de RAM's durante el tratamiento | 36 |
| 3.5.3. La visita posterior al tratamiento | 37 |
| 3.5.4. Cómo detectar una RAM retardada | 38 |
| 3.5.5. | |
| 3.5.6. Métodos para recolectar síntomas debidos a RAM's | 41 |
| 3.5.6.1. Tarjeta de registro diario del paciente | 41 |
| 3.5.6.2. Cuestionario | 42 |

| | |
|--|------------|
| 3.5.6.2.1. Cómo utilizar los cuestionarios..... | 45 |
| 3.5.6.2.2. Desventajas de los cuestionarios sobre RAM's..... | 45 |
| 3.5.7. Pregunta abierta o modelo | 46 |
| 3.5.8. Secuencia para la recolección de RAM's | 47 |
| 3.5.9. Evaluación del ensayo clínico | 47 |
| 3.5.10. Decisiones sobre la recolección de RAM's | 48 |
| 3.6. Reportes de sospechas de RAM's | 48 |
| 3.6.1. Factores que afectan la notificación de reportes de sospechas de RAM's | 51 |
| 3.6.2. Reportes de sospechas RAM's realizados por pacientes | 53 |
| 3.7. Centro Nacional de Farmacovigilancia (COFEPRIS) | 56 |
| 3.7.1. Datos estadísticos de los reportes de sospechas de RAM's..... | 58 |
| 3.7.2. Calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's. | 59 |
| 4. Planteamiento del problema | 60 |
| 5. Hipótesis | 60 |
| 6. Objetivos | 61 |
| 7. Materiales y métodos | 61 |
| 8. Resultados y discusión | 67 |
| 9. Conclusiones | 121 |
| 10. Recomendaciones..... | 122 |
| 11. Referencias..... | 123 |
| 12. Anexos | |
| Anexo I..... | 134 |
| Anexo II..... | 137 |
| Anexo III..... | 140 |

1. INTRODUCCIÓN

Cuando un fármaco es comercializado se conocen los siguientes elementos: a) características fisicoquímicas; b) perfil de actividades farmacológicas sobre modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*; c) perfil de toxicidad experimental aguda, subaguda y crónica; d) farmacocinética en animales de laboratorio y en seres humanos y e) actividad farmacológica y sus efectos farmacológicos en el hombre. Se dispone, además, de datos de toxicidad aguda (y a veces crónica) en seres humanos y de datos comparativos con otras alternativas terapéuticas (obtenidos con el ensayo clínico en la llamada fase 3 del desarrollo del fármaco). En ocasiones se han podido obtener datos sobre eficacia terapéutica real, comparada con la eficacia farmacológica medida en la fase 2. Sin embargo, difícilmente se puede conocer el perfil de reacciones adversas tras la fase III de la investigación farmacológica clínica y de eventos adversos, debido a los pocos pacientes que son expuestos al fármaco antes de ser comercializado y los ensayos de seguridad clínica no son generalizables a las condiciones de la práctica clínica real.^{1,2,3}

Los eventos adversos representan un componente importante en la calidad de vida de los consumidores de medicamentos; se sabe que el número de casos reportados oscilan desde 2 hasta 52 eventos adversos por cada 100 pacientes. En pacientes que han ingresado a un hospital aparecen entre 0.2 a 6.5 por 100 admisiones además de que causan de 0.5 a 21% de todos los ingresos al hospital.
45

Afortunadamente a mediados de los años sesenta se comenzaron a probar métodos de farmacovigilancia para ayudar a complementar la notificación voluntaria de reacciones adversas. La notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM's) hecha por profesionales de la salud durante la atención cotidiana del paciente sigue siendo la herramienta de mayor utilidad para hacer estimaciones de riesgos asociados a los medicamentos durante la fase de comercialización.^{1,2,4,5,6}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la definición de farmacovigilancia como: "La ciencia y actividades relacionadas con la detección, notificación, registro, evaluación, entendimiento y prevención sistemática de las reacciones adversas a medicamentos o de otros problemas que posiblemente se relacionen a medicamentos". La farmacovigilancia permite que se tomen decisiones que hacen mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo adecuada o bien suspender el uso cuando esto no sea posible.^{1,7}

En México se inició el programa de notificación voluntaria de sospechas de RAM's en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores de medicamentos y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (FV) por la Secretaría de Salud (SSa). En 1997 se reformó el artículo 58 fracción V bis donde se establece la obligación de reportar las sospechas de RAM's. A partir de 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) pasó a formar parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), con el propósito de coordinar e integrar la farmacovigilancia en México. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud. Así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.⁸

Por lo que en la presente investigación se pretende analizar la calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's provenientes de la industria farmacéutica, centros estatales de farmacovigilancia y centros institucionales de farmacovigilancia que llegan al CNFV de la COFEPRIS, para conocer si dicha información es suficiente y adecuada para poder determinar si realmente el evento adverso potencial notificado es una reacción adversa al medicamento (RAM's).

2. ANTECEDENTES

El primer estudio científico de farmacovigilancia data del año 1877, año en el que se creó un comité para estudiar las muertes súbitas por cloroformo. En 1937 más de 100 personas fallecieron por falla renal a consecuencia del uso de un elíxir de sulfonamida diluido en dietilenglicol y por dicha situación en 1938 la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América (EUA), estableció controles de análisis para la toxicidad de los medicamentos en etapas previas a su comercialización. En los años de 1950 comenzaron a estudiarse los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y en 1952 se publicó el primer libro sobre reacciones adversas de medicamentos (RAM's).^{6,9,10,11,12}

En diciembre de 1961 surge el primer reporte asociando los posibles efectos teratogénicos de la talidomida, y para entonces ya había 302 niños con focomelia en Alemania. A raíz de la epidemia causada por el uso de la talidomida, se modificaron las leyes y se crearon comités de seguridad de medicamentos en los diferentes países. En EUA en 1962 se comenzó a pedir informes sobre reacciones adversas a medicamentos a los fabricantes, asimismo, el Reino Unido en 1964 y Suecia en 1965. En 1964 la OMS programó esquemas para monitorear los efectos adversos de los medicamentos.^{1,13,14}

Entre 1960 y 1969 se identificaron ocho casos de una rara forma de cáncer de vagina en un hospital de Boston; adenocarcinoma de células claras.¹ Más tarde Herbst y colaboradores concluyeron que el uso de dietilestilbestrol (DES), un derivado estrogénico sintético usado en las madres de las pacientes que habían tomado DES fue la causa del adenocarcinoma; desde entonces se han identificado miles de casos de adenocarcinoma.^{1,15,16,17}

En 1982 Venning realizó una encuesta entre las autoridades sanitarias de 10 países para que le proporcionaran una lista de las diez RAM's más importantes que habían aparecido desde la tragedia de la talidomida. La encuesta aportó datos

muy concordantes y se encontraron las siguientes asociaciones: practolol con síndrome oculomucocutáneo; fenacetina con nefropatía mielóptica subaguda; seguida con fibrosis retroperitoneal; fenilbutazona con anemia aplásica y fenotiazina con disquinesia tardía.^{6,18,19,20,21}

En la década de 1990 se retiraron del mercado varios medicamentos debido a la severidad de las RAM's que causaban.²¹ En 1992 se retiró temafloxacino, ya que su uso causaba anemia hemolítica, anormalidades en las células de la sangre, reacciones alérgicas graves y disminución de los niveles de glucosa en sangre. Para 1994 se retiró felbamato debido a que su uso provocaba anemia aplásica. En 1997 se retiró dexfenfuramina por causar hipertensión pulmonar primaria y desórdenes cardiacos. En la primera mitad de 1998 dos medicamentos relativamente nuevos fueron retirados del mercado, mibefradil, un bloqueador de los canales de calcio. La coadministración de mibefradil con 26 diferentes medicamentos causó interacciones y por dicha razón se decidió retirarlo del mercado. Poco después bromfenac fue retirado debido a los reportes de severa toxicidad de hígado asociada con su uso.²²

En 1999 Europa retiró del mercado los antibióticos trovafloxacina y grepafloxacina, el primero asociado con hepatotoxicidad grave, el segundo por causar arritmia ventricular debida a la prolongación en el intervalo QT.^{22,23}

En 2001, el Centro Andaluz de Farmacovigilancia presentó a la Agencia Española del Medicamento (AEM) un informe de múltiples notificaciones del síndrome de rabdomiólisis por cerivastina. Finalmente el 8 de agosto de ese mismo año probablemente a sugerencia de la FDA, Bayer retiró la cerivastina del mercado.⁶

En noviembre de 2004, en México, se estableció la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 «Instalación y Operación de la Farmacovigilancia». La norma es de observancia obligatoria, requiriendo el cumplimiento de la notificación de

RAM's y de estudios específicos de farmacovigilancia intensiva a solicitud de la autoridad.⁹

El Vioxx (rofecoxib) fue retirado del mercado en 2004 debido a los problemas cardiovasculares que causaba, tales como infarto al miocardio. Unos meses más tarde se retiraba el valdecoxib, y algunos países, como en los EUA, decidieron no aprobar el etoricoxib, por los mismos riesgos; en cambio en otros países como España, lo aprobaron.^{9,13,24}

En 2005, después de haber recibido notificaciones de suicidios en pacientes que tomaban ciertos anticonvulsivantes, la FDA pidió a los fabricantes de once de dichos medicamentos que revisaran y enviaran la información sobre todos los acontecimientos relacionados con suicidios que se hubieran registrado en los ensayos clínicos con dichos fármacos. Se encontró que hubo cuatro casos de suicidio entre los tratados con antiepilépticos y ninguno en los grupos con placebo, así como 105 casos de pensamiento o comportamiento suicida con antiepilépticos, comparado con 35 con placebo. El riesgo fue máximo una semana después de haber iniciado el tratamiento, se mantuvo hasta 24 semanas, y fue independiente del tipo de paciente estudiado (con epilepsia, trastorno bipolar, dolor neuropático u otras indicaciones).^{25,26}

En el año 2007 aparecieron nuevos problemas, detectados y evaluados en estudios observacionales, ensayos clínicos y metanálisis de ensayos clínicos. Se destacan los siguientes: El incremento de la morbilidad y mortalidad de problemas cardiovasculares por glitazonas (especialmente rosiglitazona) y por epoetinas a dosis altas y la nefrotoxicidad e incremento de la mortalidad por aprotinina en cirugía cardíaca.^{27,28}

El 8 de abril de 2009, Genentech decidió dejar de comercializar Raptiva® (efalizumab) por el riesgo de que los pacientes que la consumen desarrollen

leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una infección cerebral rara que pone en riesgo la vida del paciente. A la fecha cuatro pacientes tratados con efalizumab desarrollaron PML y tres de ellos han muerto.²⁹

El 25 de junio de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), realizó una revisión de los datos de eficacia y seguridad de dextropropoxifeno, encontrando que en el momento actual el balance entre beneficios y riesgos de dextropropoxifeno es desfavorable, en particular por el riesgo de sobredosis potencialmente mortal, por lo cual recomendaron su retiro del mercado.³⁰

2. MARCO TEÓRICO

3.1 OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA.

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo-beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable. Por dicha razón existen métodos para la evaluación de la seguridad de los medicamentos, así la farmacovigilancia involucra el monitoreo, detección, evaluación y respuestas tanto seguras como riesgosas de los seres humanos a un medicamento durante las etapas de pre-comercialización, desarrollo y pos-comercialización, por lo tanto se le ha definido como: Todos los métodos de evaluación y prevención de reacciones adversas a medicamentos.^{31, 32, 33}

La farmacovigilancia es una ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.^{31,33, 34}

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:^{3, 32}

- Identificación y cuantificación temprana de RAM's desconocidas.
- Identificación de subgrupos de pacientes con riesgos particulares de presentar ciertas RAM's (edad, dosis, género y severidad de la enfermedad).
- Continuar con el monitoreo para conocer la seguridad de un producto medicinal cuando se utiliza por largos periodos de tiempo y asegurar que el riesgo en relación con el beneficio es aceptable.
- Comparar los perfiles de reacciones adversas a medicamentos con los productos de la misma clase terapéutica.
- Detección de administración y prescripción inapropiada.

- Esclarecer las propiedades farmacológicas y toxicológicas de un producto y el mecanismo por el que se producen las RAM's.
- Determinar las interacciones medicamentosas significativas entre nuevos medicamentos o en terapia concomitante con productos farmacológicos que ya se encuentran en el mercado y que sólo pueden ser detectados cuando se utilizan en grandes poblaciones.
- Comunicar la información apropiada por parte de los profesionales de la salud.
- Permitir la refutación de señales de falsos de RAM's que surjan en el profesional, o establecer los medios de comunicación o de reportes espontáneos.
- Detección de aumentos de la frecuencia de RAM's conocidas.

Existen diversos métodos para poder estimar y conocer los efectos adversos del uso de los medicamentos, entre ellos se encuentran: los estudios de casos y series de casos, el monitoreo de eventos ligados a la prescripción (PEM), los estudios de utilización de medicamentos (EUM), el cruce de registros médicos, la vigilancia intensiva en hospitales, las estadísticas de morbilidad y mortalidad y la notificación espontánea de reportes de sospechas de RAM's; siendo la última la herramienta más importante para hacer estimaciones del riesgo del uso de ciertos medicamentos, cuando se usan en grandes poblaciones.¹

3.2 EVENTOS ADVERSOS

Según la OMS un evento adverso es una ocurrencia médica no deseada que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento.^{5, 32, 35}

Por lo tanto, un evento adverso asociado con el uso de medicamentos, puede o no considerarse en relación con ellos, incluso en los siguientes casos: en el curso de la administración de un medicamento en la práctica profesional, en una

sobredosis accidental o intencional, en el uso de drogas de abuso, en una falla significativa de la acción farmacológica esperada.³²

Los eventos adversos a medicamentos debido al daño que causan se dividen en: intr. insecos y extrínsecos. El daño intrínseco es el resultado de las propiedades farmacológicas del fármaco mismo, también se le llama reacción adversa a medicamentos (RAM's); el daño extrínseco está relacionado con la forma de uso de los medicamentos, por ejemplo, dosificación y errores de prescripción.⁵

La mayoría de los eventos adversos pueden prevenirse, a nivel intrahospitalario hasta el 50% de ellos se han evaluado como prevenibles, principalmente los que se presentan debido a negligencia o a errores de prescripción.³⁵ Aunque la ocurrencia de eventos adversos está bien documentada, teóricamente se presume que el aumento del conocimiento y la comprensión sobre ellos, incrementa la cantidad de eventos adversos que pueden llegar a evitarse.^{5, 36}

Dado que una buena proporción de los eventos adversos se han evaluado como prevenibles, es importante poner atención una vez que se hayan detectado para poder prevenirlos e identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecerlos. Aunque en la práctica común son difíciles de identificar, existen algunas formas que pueden ayudar a facilitar el trabajo.^{5,35}

Los adultos mayores con más de un problema de salud, han mostrado tener un alto riesgo de padecer eventos adversos que pudieran en determinados casos prevenirse, sin embargo, otros estudios sugieren que es necesario investigar más factores de riesgo que puedan ser modificados para evitar los eventos adversos.^{5,35} En algunas investigaciones se ha propuesto estratificar el riesgo de los pacientes a sufrir un evento adverso, usando estudios de cohorte y de casos y controles. En otros estudios que están diseñados para identificar los factores de riesgo se propone analizar los medicamentos por clase terapéutica y severidad

de la enfermedad para conocer los medicamentos que causan un número considerable de eventos adversos.^{5,35}

Aunque los ensayos clínicos que se realizan para conocer la seguridad de los medicamentos se llevan a cabo de manera aleatoria, a doble ciego y constituyen una herramienta importante para evaluar la eficacia de un medicamento, son insuficientes para detectar eventos adversos raros o que aparecen en pocas ocasiones, pero que pueden incrementar de manera importante la cantidad de eventos adversos más comunes. Por otra parte, a la verificación e información sobre reportes de eventos adversos en ensayos clínicos se le da menor importancia que a los datos de eficacia. Además, los ensayos clínicos frecuentemente excluyen niños, personas mayores y otros pacientes con más de una enfermedad que limitan la validez de los datos de eventos adversos que se dan a conocer.^{3,36}

Por dichas razones los nuevos medicamentos se someten a la vigilancia posterior a su comercialización. El sistema utilizado por la FDA en EUA para conocer eventos adversos es la notificación y en la EMEA utilizan el programa de Eudra Vigilancia, ambos sistemas dependen en gran medida de reportes espontáneos de efectos adversos, incluyendo reportes de eventos adversos realizados por médicos y otros profesionales de la salud.³⁶

Se ha estimado que el costo de los eventos adversos que se pueden prevenir y que se presentan en pacientes hospitalizados, es de \$2 billones de dólares por año en EUA, asimismo en Australia, el hospital académico del país, estimó que las admisiones al hospital a causa de eventos adversos ocupan 5.6% del total y el gasto anual de los hospitales debido a eventos adversos es de aproximadamente \$3 millones de dólares, dado que los eventos adversos aumentan la estancia en el hospital y por consecuencia los costos.⁴

Se ha encontrado que en pacientes hospitalizados los eventos adversos se presentan desde 2 hasta 65 por cada 100 admisiones al hospital, además, que son causa de 0.5 a 21% de todos los ingresos a hospitales. Por lo tanto, los eventos adversos en la práctica diaria en el hospital son causa de morbilidad considerable e incluso de mortalidad, aunque la frecuencia precisa con la que ocurren no es totalmente conocida. Sin embargo, los hospitales son claves para el estudio de eventos adversos.^{4,5}

En el presente trabajo enfocaremos especial atención a las reacciones adversas a medicamentos, puesto que el daño producido está asociado directamente al uso de medicamentos.

3.3 CONCEPTO DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM's)

Se le llama reacción adversa a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.³¹

Los órganos que con más frecuencia son afectados por algún medicamento son aquellos en los que el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, muy en particular el hígado donde existe una intensa dinámica metabólica, y en menor proporción el riñón y el pulmón.³⁷

3.3.1 Clasificación de las RAM's según su gravedad.

La norma oficial mexicana Nom-220-SSA1-2002 clasifica a las RAM's en tres categorías de acuerdo a su gravedad:

Leves: Se consideran como reacciones adversas leves las que se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir la suspensión del medicamento, están

relacionadas con molestias gastrointestinales, cefaleas, cambios en el patrón de sueño, malestar, etc. Pero al paciente que las experimenta le preocupan y puede representar un problema importante para el buen cumplimiento del tratamiento.^{37,31}

Moderadas: Son aquellas que interfieren con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Puede o no requerir la suspensión del medicamento, especialmente si no se dispone de una mejor alternativa, pero sí se debe hacer una nueva evaluación de la dosis, frecuencia de administración, horario y el posible uso de otros medicamentos para aliviar al paciente, como es acudir a un laxante ante la presencia de estreñimiento. Incluyen erupciones cutáneas (fundamentalmente si son extensas o persistentes), molestias visuales (especialmente en personas que utilizan lentes graduados), temblor muscular, dificultad para orinar (frecuente en personas de edad avanzada), cualquier variación de humor o del estado mental y ciertas alteraciones en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y (o) colesterol).^{37,31}

Graves: Cualquier manifestación que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:^{37,31}

- a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- c) Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Las reacciones graves implican suspender la administración y proceder a su tratamiento, aunque hay ocasiones especiales en que hay que continuar con el tratamiento a pesar de ellas, por ejemplo el tratamiento con quimioterápicos en pacientes con cáncer o fármacos inmunosupresores en pacientes sometidos a trasplante de órganos.³⁷

3.3.2 Clasificación de las RAM's según su causalidad.

Las RAM's suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, que puede ser indistinguible de los síntomas propios de la enfermedad. En general, se considera la posibilidad de reacción adversa cuando ocurre inmediatamente después de la administración del fármaco, cuando existen manifestaciones de hipersensibilidad (reacción de anafilaxia) o bien, si se afectan varios aparatos o sistemas (cuadros dermatológicos y hematológicos concomitantes). La forma de presentación inespecífica de las reacciones adversas hace muy difícil su diagnóstico, además de que muchas veces las RAM's aparecen tiempo después de la exposición al medicamento lo que hace más difícil su determinación; quizás el aspecto más relevante es el análisis de los casos aislados de reacciones adversas y el establecimiento de una relación de causalidad entre el medicamento administrado (o uno de los medicamentos administrados) y la aparición de la reacción adversa.³⁸

3.3.2.1 Métodos para determinar causalidad

Se han descrito un gran número de métodos válidos, diseñados por diferentes autores, para establecer la relación de causalidad entre la aparición de una reacción adversa y el medicamento administrado.

Los diferentes objetivos de cada uno de los investigadores, junto con la diferencia importante en cuanto a la calidad y cantidad de la información disponible, hacen que los métodos sean muy diferentes entre sí. En total se han publicado 23 métodos por tres grupos de médicos:³⁸

- 1) Clínicos
- 2) Autoridades sanitarias
- 3) Industria farmacéutica

Métodos clínicos

Los métodos clínicos generalmente requieren un diagnóstico preciso de la RAM, y se tiene acceso directo a la historia clínica del paciente por lo que utilizan estructuras ciertamente complejas. La mayoría de los métodos emplea un algoritmo o "introspección global". Puede definirse un algoritmo como un método formalizado para procesar la información sobre un efecto adverso, de manera escalonada, con el fin de identificarlo como una RAM, y evaluar la posibilidad de que exista una relación verdadera entre el medicamento y el efecto adverso. Entre ellos se encuentran: El método de Rey (1976,1984), método de Karch y Lasagna (1977), método de Dangoumau y col. (1978), método de Blanc y col. (1979), método de Kramer y col. (1979), método de Naranjo y col. (1981) y método de valoración equilibrada.³⁸

Métodos utilizados por las autoridades sanitarias.

Las administraciones sanitarias de algunos países han adoptado los métodos de evaluación de la causalidad realizados por algunos clínicos. Otras, sin embargo, han elaborado sus propios métodos, como es el caso de EUA, el Reino Unido, Suecia y Australia.³⁸

En La FDA de los EUA, utilizan un árbol de decisión donde no se valora la bibliografía sobre la reacción.³⁸

Consta de las siguientes preguntas:

- 1) ¿Existe una secuencia temporal adecuada?
- 2) ¿Mejóro al suspender el medicamento?
- 3) ¿Reapareció la reacción con la readministración?
- 4) ¿Puede ser explicada la reacción adversa por el cuadro clínico del paciente?

En el método del Comité de Seguridad de Medicamentos británico, se realizan diez preguntas, donde se valora:³⁸

- 1) ¿Relación secuencial temporal adecuada?
- 2) ¿Se realizó readministración?
- 3) ¿Reapareció tras la readministración?
- 4) ¿Fue la clínica compatible con un patrón de RAM conocida?
- 5) ¿Existe otro fármaco capaz de explicar razonablemente los síntomas?
- 6) ¿Podría la enfermedad tratada producir los síntomas?
- 7) ¿Se suspendió el fármaco sospechoso?
- 8) ¿Continuó la reacción?
- 9) ¿Podría continuar la reacción incluso tras la suspensión?
- 10) ¿Podría la reacción desaparecer a pesar de continuar con la medicación?

En México, en el CNFV utilizan el algoritmo de Naranjo y colaboradores para realizar la evaluación de la causalidad. Dicho método consta de 10 preguntas y en función de su respuesta (sí, no o desconocido) se valora con una escala entre +2 y -1. Las preguntas que se realizan son las siguientes:³⁸

- 1) ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?
- 2) ¿Se produjo la RAM después de administrar el medicamento sospechoso?
- 3) ¿Mejóro la RAM con la suspensión del medicamento o tras la administración de un antagonista específico?
- 4) ¿Reapareció la RAM tras la readministración del medicamento?
- 5) ¿Hay causas alternativas que por sí mismas justifiquen la reacción?
- 6) ¿Reapareció la reacción cuando se administró placebo?
- 7) ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?
- 8) ¿Fue la reacción más severa cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuándo se disminuyó?

9) ¿Tuvo anteriormente el paciente alguna reacción similar causada por el mismo medicamento u otro semejante en cualquier exposición anterior?

10) ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?

Una vez respondidas las preguntas se obtiene una puntuación final, distinguiéndose las siguientes categorías: ³⁸

Cierta: =9 puntos

Probable: entre 5-8 puntos

Posible: entre 1-4 puntos

Dudosa: >1 punto

En la Norma Oficial Mexicana Nom-220-SSA1-2002 se encuentra la clasificación de RAM's de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las siguientes categorías probabilísticas: ³⁸

Cierta: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente. ³¹

Probable: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso (s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento. ³¹

Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, en el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.³¹

Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.³¹

Condicional/Inclasificable: Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.³¹

No evaluable/Inclasificable: Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.³¹

3.3.3 Clasificación farmacológica de RAM's.

Se han propuesto distintas clasificaciones, la manera más clara de ordenarlas es siguiendo la clasificación de Park y Coleman que proponen cuatro categorías: A, B, C, D, de acuerdo con la inicial de la palabra escrita en inglés que define cada tipo de reacción³⁷ (Tabla 1)

Tabla 1. Características de los cuatro tipos de RAM's. ^{37,39}

| Tipo de Reacción adversa | Características |
|----------------------------|--|
| TIPO A (Aumentada) | Farmacológicas Relacionas con la dosis Respuesta esperada o previsible Comunes Generalmente no graves Importante descubrirlas antes de la comercialización Mortalidad relativamente baja |
| TIPO B (Bizarre) | Hipersensibilidad o Idiosincrasia Sin relación con la dosis Imprevisibles Raras Generalmente graves Importante descubrirlas después de la comercialización Mortalidad relativamente alta |
| TIPO C (Crónica) | Tratamientos prolongados Ej. Disquinesia tardía Tolerancia |
| TIPO D (Retraso) | Reacciones demoradas en el tiempo Graves Ej. Teratogénesis Carcinogénesis |

3.3.3.1. RAM's TIPO A

Corresponde a la palabra en inglés "augmented" (aumentada). Resultan de una exageración de la acción farmacológica normal de un medicamento, cuando se administra en dosis terapéuticas empleadas normalmente. Son reacciones dependientes de la dosis y desde el punto de vista clínico son previsibles, aparecen con relativa frecuencia y generalmente no son graves (Tabla 1). Constituyen aproximadamente el 75% de todas las RAM's pero tienen menos probabilidad de ser fatales que las reacciones tipo B. No obstante su inicio normalmente es gradual, por lo que no se perciben por algún tiempo y pueden producir morbilidad considerable en el paciente. ^{37,39}

En general, se deben a un exceso de concentración de fármaco a nivel de su lugar de acción. Esto puede ocurrir cuando la dosis administrada es excesiva para el individuo ya sea porque:^{37,39}

- El mecanismo de eliminación está comprometido (causas farmacocinéticas).
- El órgano blanco es excesivamente sensible a una concentración del fármaco dada (causas farmacodinámicas).
- Ambos mecanismos tienden a ir de la mano y afectan los extremos de la vida, (recién nacidos y adultos mayores), así como en pacientes con enfermedades renales y de hígado. Otros individuos pueden tener mayor riesgo por factores genéticos.³²

En la Tabla 2 se muestran los factores de riesgo que predisponen a padecer reacciones adversas de tipo A.

Tabla 2. Factores de riesgo para las reacciones adversas de tipo A.³⁹

| Factores de riesgo para RAM's tipo A |
|---|
| Farmacológicas/Farmacéuticas |
| Farmacocinéticas |
| Enfermedad renal |
| Enfermedad de hígado |
| Falla cardíaca |
| Extremos de la edad |
| Farmacogenética |
| Farmacodinámicas |
| Enfermedad renal |
| Enfermedad de hígado |
| Falla cardíaca |
| Extremos de la edad |

Enfermedad Renal.

Los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos. El riñón es el órgano más importante para la eliminación de los fármacos, y sus metabolitos. La excreción renal de fármacos implica fundamentalmente tres procesos: Filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva. Las sustancias excretadas por las heces son principalmente las que han sido administradas por vía oral o bien metabolitos excretados por la bilis y no reabsorbidos en el tracto gastrointestinal.³⁸

Cambios importantes en la eliminación de los fármacos son probablemente la causa más importante de reacción adversa tipo A. Muchos compuestos clínicamente importantes tales como digoxina, antibióticos aminoglucósidos, litio, captopril y diuréticos ahorradores de potasio son relativamente solubles en agua y no se unen fuertemente a las proteínas del plasma por lo que pueden ser eliminados a la filtración glomerular. En otros casos, los metabolitos activos de un fármaco inactivo (profármaco) pueden ser excretados en gran medida inalterados por el riñón por ejemplo el oxipurinol, metabolito activo del alopurinol, y el enalaprilato, que es el metabolito activo del enalapril.^{38,39}

En falla renal, la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye progresivamente y es un útil marcador de la disfunción renal. Normalmente la TFG en un adulto está alrededor de 120 ml/min y el aclaramiento de fármacos exclusivamente por esta vía no puede exceder dicho valor. La falla renal leve se define por una TFG de 20-50 mL/min, la falla renal moderada por una TFG DE 10 -20 mL/min y el deterioro renal severo por una TFG 10 o menos mL/min. Los fármacos para los que la filtración glomerular es una importante vía de eliminación pueden acumularse en caso de falla renal a menos que se reduzca la dosis.³⁹

La secreción tubular es la otra vía importante de eliminación de fármacos por el riñón. Los electrolitos débiles (ácidos y bases) son secretados en el túbulo

proximal, como es el caso de la digoxina. El proceso es dependiente de energía y los fármacos pueden ser aclarados satisfactoriamente. La secreción tubular está relativamente disminuida en deterioro renal, por lo que la reducción de la dosis de los medicamentos para los cuáles dicho proceso contribuye significativamente al total del aclaramiento puede ser necesaria bajo deterioro renal severo.³⁹

Enfermedad de Hepática

El hígado es el órgano responsable del metabolismo de muchas sustancias en el hombre. Un gran número de factores genéticos, ambientales y fisiológicos pueden afectar el metabolismo de un fármaco. El uso concomitante de sustancias que se consideran inductoras, o bien inhibidoras, del metabolismo de los fármacos, puede contribuir al desarrollo de determinadas reacciones adversas tipo A. Entre los medicamentos inductores del metabolismo oxidativo hepático se encuentran: carbamacepina, fenobarbital, difenilhidantoína, fenilbutazona, antipirina, sulfipirazona, doxiciclina, griseofulvina, rifampicina, espironolactona, barbitúricos, diclorofenazona y glutetimida. Otros medicamentos son capaces, por el contrario, de inhibir el metabolismo oxidativo microsomal hepático. Entre ellos se encuentran la cimetidina, dicumarol, disulfiram e isoniazida.³⁸

La acetilación es la ruta utilizada para el metabolismo de muchas sustancias, como sulfonamidas, dapsona, isoniazida, hidralazina, procainamida y sulfasalazina, mediante la cual son inactivadas. Dicha ruta metabólica se encuentra bajo control genético, mostrando un polimorfismo: la acetilación rápida se hereda con carácter autosómico dominante, mientras que la acetilación lenta se hereda con carácter autosómico recesivo. Los acetiladores lentos eliminan las sustancias metabolizadas por dicha vía de forma más lenta y por lo tanto este grupo de población está más predispuesto a desarrollar reacciones adversas de tipo A.³⁸

Hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de distribución y eliminación de los fármacos, y dado que el hígado juega un papel central en el metabolismo de sustancias, la enfermedad hepática aguda o crónica puede alterar dicho metabolismo y por consiguiente dar lugar a la aparición de reacciones adversas; en general, es preciso un alto grado de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y de metabolización, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos fármacos que presentan una alta tasa de extracción hepática. Otros factores importantes a considerar son la existencia de cortocircuitos portosistémicos en algunos pacientes, la reducción del flujo hepático y la disminución de las proteínas plasmáticas; cualquiera de ellos puede alterar el proceso de distribución y metabolismo de ciertos medicamentos.³⁸

3.3.3.2. RAM's TIPO B

De "bizarro" (rara, anómala). Son reacciones no dependientes de la dosis, pueden producirse incluso con dosis sub terapéuticas y son más graves que las anteriores. Dicho grupo se incluyen las reacciones idiosincrásicas, debidas a características específicas del paciente y a su perfil genético, se encuentran también las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad en las cuales está implicado el sistema inmunológico. A diferencia de las RAM's tipo A, son imprevisibles y la farmacovigilancia es de gran importancia para poder identificarlas y conocerlas. Son reacciones cualitativamente anormales, muy heterogéneas, de inicio muy raro en sus manifestaciones y sólo aparecen en determinadas personas. Las reacciones tipo B pueden ocurrir también de excipientes, conservadores o vehículos de la formulación farmacéutica.^{38,39}

Factores farmacogenéticos.

Las respuestas idiosincrásicas son manifestaciones inusitadas de origen genético, cualitativamente diferentes a las esperadas por el efecto principal del fármaco, y

aparecen de acuerdo a las características particulares de cada individuo. La mayoría de las respuestas idiosincráticas corresponden a:³⁷

- Perturbación en la fase farmacocinética: Las modificaciones son debidas a la capacidad metabolizadora de los individuos.
- Modificación de un efecto farmacológico: Debidas a la alteración de algún aspecto de la fisiología celular.

Algunos de los factores genéticos que dan respuestas inesperadas a los medicamentos son:

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6PD)

Algunos individuos tienen eritrocitos que son genéticamente deficientes de G-6PD. Dicha deficiencia afecta cerca de 100 millones de personas en el mundo y está ligada al cromosoma X. En EUA, uno de cada 10 hombres afro americanos está afectado. Las personas con deficiencia de G-6PD en sus células rojas desarrollan anemia hemolítica tras la exposición a agentes oxidantes.^{38,39}

La carencia o la disminución de G-6PD en los eritrocitos impide la producción del NADPH, con lo cual se favorece la acumulación de glutatión oxidado; si en dichas condiciones el eritrocito es expuesto a medicamentos oxidantes como aspirinas, sulfonamidas, algunos antimalarios, antilepróticos y a dosis farmacológicas de vitamina K ó C, aparece la hemólisis, dado que el proceso de oxidación de ciertos grupos químicos no está compensado por el glutatión reducido.³⁷

Formación de metahemoglobinemia

La deficiencia de la enzima metahemoglobin-reductasa impide que la metahemoglobina (forma oxidada de la hemoglobina) se reduzca adecuadamente. La acción de los medicamentos oxidantes y de otros agentes con propiedades metahemoglobinizantes causan hipoxemia tisular, ya que la metahemoglobina no

se desprende adecuadamente del oxígeno en los tejidos, pudiendo producir cianosis, accidentes hemolíticos, etc. ³⁷

Porfiria

Es una enfermedad hereditaria que se transmite de manera autosómica dominante, en la cual hay un déficit de porfirina a causa de un incremento en la cavidad de la enzima δ aminolevulínico sintetasa, dicha enzima transforma a la succinil CoA y a la glicina en ácido δ aminolevulínico. La administración de medicamentos que tienen capacidad de ser inductores enzimáticos, tales como barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos, cloroquina y anticonceptivos orales pueden desencadenar ataques agudos de porfiria, ya que la concentración de dichos medicamentos pueden incrementarse en la síntesis de citocromo P-450 a partir del grupo hemo, lo que repercutiría en una disminución en la concentración del hemo y por lo tanto producir un aumento en la actividad de la δ aminolevulínico sintetasa y de los productos derivados (porfirinas). ^{37.39}

Hipertermia maligna

Se ha demostrado que hay un origen genético en la producción de hipertermia maligna tras la administración de ciertos anestésicos volátiles, como halotano y metoxiflurano. Aparece un cuadro de fiebre alta, hiperventilación, acidosis, hiperpotasemia y signos de hiperactividad simpática (como taquicardia, vasoconstricción, hipertensión arterial y aumento de la glucemia). ³⁸

Mala absorción de vitamina B₁₂

Para la absorción intestinal de vitamina B₁₂ es necesaria la presencia del factor intrínseco gástrico, la ausencia de dicho factor es causa de la aparición de anemia de Biermer. Dicha ausencia se hereda de manera autosómica recesiva. ³⁷

Reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas a los medicamentos frecuentemente son conocidas como reacciones de hipersensibilidad. En general dichas reacciones no guardan relación con el propio efecto farmacológico. Además, existe un período de latencia entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la RAM. En las reacciones alérgicas no existe relación con la dosis administrada y la intensidad de la RAM (pequeñas dosis son capaces de producir reacciones graves); desaparecen al suspender el medicamento y reaparece la reacción después de la readministración de una pequeña dosis.³⁸

La sintomatología característica de las reacciones de hipersensibilidad es: fiebre, erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas, angioedema, "shock" anafiláctico, alteraciones respiratorias y enfermedad del tejido conectivo (síndrome lúpico). Normalmente aparecen en una minoría de pacientes que son expuestos al fármaco.³⁸

Clásicamente se han agrupado en los cuatro tipos: tipo I ó de hipersensibilidad inmediata, tipo II (reacciones citotóxicas), tipo III (mediadas por inmunocomplejos) y tipo IV (inmunidad celular retardada), también se incluyen las reacciones pseudoalérgicas.³⁹

Hipersensibilidad tipo I

La forma más común de hipersensibilidad es la hipersensibilidad inmediata. Ciertos medicamentos como penicilinas y cefalosporinas pueden causar dicho problema. Dichas reacciones están mediadas por mastocitos que comúnmente se encuentran en el pulmón e intestino y por los basófilos que tienen una alta afinidad por el receptor del dominio Fc de la inmunoglobulina IgE. Cuando las moléculas del fármaco se unen a los anticuerpos IgE y forman un dímero en la superficie celular de mastocitos y basófilos, dan lugar a la liberación de mediadores celulares como histamina, serotonina, leucotrienos y prostaglandinas.

Si son liberados en grandes cantidades, puede ocurrir anafilaxis sistémica, con broncoespasmos y colapso circulatorio, a veces de consecuencias fatales.^{37,37}

Las reacciones mediadas por mastocitos son manifestaciones inmediatas que se caracterizan por la aparición de eritema, prurito generalizado, urticaria, angioedema, ansiedad y "shock".^{37,39}

La reacción más grave es la anafilaxia, y se debe estar atento a cualquiera de los síntomas siguientes: sensación de tibieza, sonrojo, picazón, urticaria, inflamación en la garganta, asma, silbidos al respirar, mareos por presión arterial baja, ritmo cardíaco irregular, náuseas o vómitos, calambres abdominales o "shock". Si se presentan dichos síntomas el paciente requiere atención médica urgente.³⁷

Hipersensibilidad tipo II

En las reacciones de hipersensibilidad Tipo II o de carácter citotóxico, las inmunoglobulinas circulantes (IgG, IgM o IgA) reaccionan con el antígeno farmacológico, el cual se encuentra unido a la superficie de la membrana celular, generalmente de eritrocitos o de plaquetas, por lo tanto, se estimula el complemento, así como las células citotóxicas, lo que da como resultado la lisis celular. Este es el mecanismo de ciertos fármacos que provocan anemias hemolíticas (metildopa) y trombocitopenias (quinina).^{38,39}

Hipersensibilidad tipo III

En las reacciones de hipersensibilidad Tipo III, el anticuerpo IgG se une al antígeno farmacológico circulante, formándose complejos antígeno-anticuerpo que son depositados en la circulación sanguínea sobre áreas de flujo turbulento o de filtración, por ejemplo, en las membranas basales del riñón y del endotelio vascular. También es conocida como hipersensibilidad de inmunocomplejos, resulta en la activación del complemento y los lisosomas que son liberados por los polimorfonucleares causan daño vascular produciendo lesiones del endotelio capilar. Además de la glomerulonefritis, puede resultar en fiebre del suero,

linfadenopatías, artritis, neuritis, erupciones en la piel y puede ser provocada por muchos medicamentos incluyendo penicilaminas.^{38,39}

Hipersensibilidad tipo IV

El Tipo IV o inmunidad celular retardada ocurre en la ausencia de antígenos o anticuerpos detectables en la circulación. El hapteno farmacológico produce una sensibilización de los linfocitos T, cuando el linfocito se une al antígeno se produce una reacción inflamatoria tisular, el resultado es la liberación de citocinas, interferones y acumulación de otras células, particularmente monocitos, lo que provoca edema granulomatoso o grandes erupciones cutáneas; normalmente muchos días después de la exposición al medicamento. Parece que las personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden estar más propensas de padecer reacciones alérgicas inducidas por medicamentos, particularmente por sulfonamidas.^{38,39}

Reacciones pseudoalérgicas

Son llamadas así porque imitan a las reacciones alérgicas, especialmente a las de Tipo I. Si son reacciones graves a menudo se les llama anafilactoides y pueden ocurrir desde la primera exposición al medicamento, particularmente a los bloqueadores neuromusculares o a colorantes de contraste de radiografías. No se sabe por qué ciertos individuos están predispuestos a dichas reacciones, pero las personas con asma, especialmente con pólipos nasales son más propensos a experimentar reacciones pseudoalérgicas con la aspirina. Hay reactividad cruzada con otros agentes no esteroideos y con tartrazina, que fue un colorante comúnmente usado en medicamentos, pero actualmente su uso está restringido.³⁹

3.3.3.3 RAM's TIPO C

Las reacciones adversas tipo C provienen de la palabra en inglés "chronic" (crónico) y son consecuencia de tratamientos prolongados, que pueden ser meses, incluso años. Un ejemplo clásico lo constituye la disquinesia tardía

producida por el uso de medicamentos neurolépticos y la tolerancia farmacológica de mayor trascendencia, que puede ser inducida por distintos tipos de medicamentos. Dichas reacciones aparecen como consecuencia de una interacción permanente y mantenida de un fármaco con un órgano diana.³⁷

Disquinesia tardía. Se genera una serie de trastornos de la coordinación, dificultad en los movimientos voluntarios como consecuencia de la administración continuada de antipsicóticos (bloqueo de los receptores D₂ a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC)). Se ha calculado que el 15% de prevalencia de disquinesia tardía espontánea aumenta con la edad y en el sexo femenino.³⁷

Tolerancia. Se manifiesta por una disminución generalmente gradual de los efectos farmacológicos, que bien se puede considerar como una reacción de protección del organismo contra una sustancia, pero que sin embargo puede conducir a su dependencia. El diazepam, por ejemplo, produce de manera característica sedación en dosis de 5 a 10 mg en el paciente consumidor de primera vez, pero a quienes lo toman de manera competitiva han mostrado una tolerancia comprobada a más de 1,000 mg/día.³⁷

3.3.3.4 RAM's TIPO D

De "delayed" (retraso), corresponden a las reacciones adversas que aparecen tiempo después de la administración del fármaco y se diferencian de las anteriores en que la exposición puede ser ocasional y no continuada. Como ejemplos podemos citar las malformaciones teratogénicas, como consecuencia de la administración de medicamentos a una mujer gestante en el primer trimestre del embarazo, así como la carcinogénesis, también se han descrito adenocarcinomas de vagina en mujeres tratadas con dietilstilbestrol, un estrógeno utilizado hace años para prevenir el aborto. Es bastante difícil poderlas detectar, debido a lo prolongado del tiempo, lo que supone una dificultad para poder establecer una relación causa efecto.³⁷

Efectos teratogénicos

Los estudios realizados sobre la capacidad de transferencia de la placenta indican que la mayor parte de medicamentos administrados a la madre son capaces de pasar a través de ella y entrar en la circulación fetal, alcanzando un equilibrio muy rápido entre ambas circulaciones; por eso las concentraciones de fármaco en la circulación fetal son comparables en las que se hallan en la sangre materna y pueden repercutir en su desarrollo o viabilidad por sus efectos tóxicos o farmacológicos. El embrión es muy frágil debido a la ineficacia de sus sistemas enzimáticos o de la activación de sustancias extrañas. Por consiguiente, los medicamentos administrados a la madre pueden ser motivos de efectos teratogénicos. Los efectos teratogénicos de un fármaco en un embrión en desarrollo o en el feto se cree que dependen sobre todo de la edad gestacional, o sea, de la etapa del desarrollo en el momento de la exposición. Los medicamentos con mayor riesgo de producir efectos teratogénicos se muestran en la Tabla 3.³⁷

Tabla 3. Principales medicamentos que producen efectos teratogénicos.³⁷

| Medicamento | Malformación |
|------------------|--|
| Aminoglucósidos | Sordera |
| Fenitoína | Defectos de crecimiento Alteraciones craneofaciales Hendidura palatina, labio leporino Estrabismo |
| Carbamazepina | Malformaciones del tubo neural |
| Tetraciclina | Hipoplasia, Inhibición del crecimiento óseo Color amarillo en dientes |
| IECA | Disgenesia renal tubular Trastornos en la osificación del cráneo |
| Anticolinérgicos | Íleo meconial neonatal |
| Ciclofosfamida | Malformaciones en el SNC |
| Danaxol | Masculinización de fetos femeninos |

| | |
|--------------------------|---|
| Dietilbestrol | Carcinoma vaginal y defectos genitourinarios |
| Antidiabéticos | Hipoglucemia neonatal |
| Litio | Malformaciones cardíacas |
| AINE's | Retraso del cierre del ductus arterioso Inhibición del parto |
| Barbitúricos opiáceos | y Síndrome de abstinencia neonatal |
| Ácido valproico | Espina bífida con meningocele Defectos del SNC |
| Warfarina | Defectos del SNC y del esqueleto |
| Metimazol | Hipotiroidismo |
| Misoprostol | Síndrome de Moebius |
| Quinina | Trombocitopenia. |

Efectos carcinogénicos.

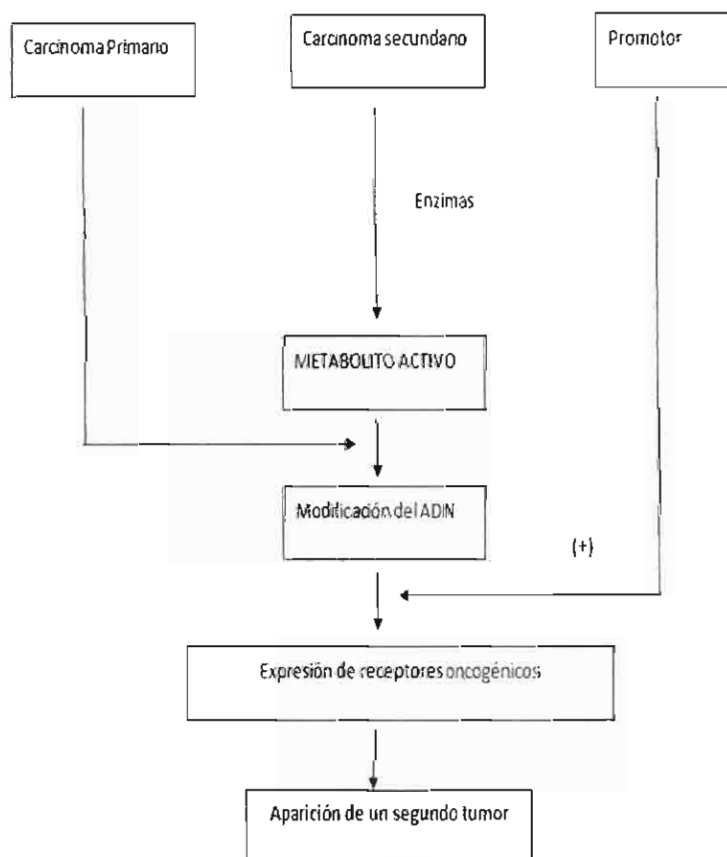
La génesis de tumores por medicamentos es un tema de gran complicación, ya que salvo en contadas ocasiones es difícil distinguir un tumor generado de forma espontánea al producido por la administración de ciertos medicamentos utilizados en terapéutica. Un hecho común en el mecanismo de acción es la interacción con el ADN, pero también pueden actuar en una etapa posterior (Figura 1). Según la clasificación propuesta por Qeisburger y Williams en 1984 los agentes cancerígenos se pueden clasificar en:³⁷

- a) Genotóxicos. También denominados iniciadores, y pueden dividirse en:
- carcinógenos primarios, que actúan directamente sobre el ADN.
 - carcinógenos secundarios, que deben convertirse en un metabolito reactivo antes de afectar al ADN. La mayor parte de los medicamentos cancerígenos se encuentran dentro de esta categoría.³⁷

Los antitumorales son los que se asocian más comúnmente al cáncer inducido por medicamentos. Los agentes alquilantes están implicados de forma especial en tumores hematopoyéticos, utilizándolos a dosis bajas diariamente durante periodos prolongados, es probable que a los tres a siete años de tratamiento produzcan leucemia.³⁷

b) Epigenéticos. Son agentes que incrementan la posibilidad de que el daño genético provoque cáncer. Son promotores de tumores o carcinógenos. Los ejemplos más importantes son los tumores o carcinógenos: los tumores de mama dependientes de estrógenos y los de próstata dependientes de andrógenos.³⁷

Figura 1. Fenómenos que tienen lugar en la carcinogénesis.³⁷



3.4 EPIDEMIOLOGÍA DE RAM's

Las RAM's tienen un gran impacto en la población, ya que aumentan las admisiones al hospital, prolongan la estancia hospitalaria y además son una causa importante de mortalidad y morbilidad. Las RAM's se presentan en todas las áreas de la atención médica así como en todos los países.

3.4.1 *En la práctica Clínica General.*

Un estudio realizado en Yorkshire, Reino Unido (RU) mostró que en la práctica clínica, una de cada cuarenta consultas se debe a una RAM.³² Otro estudio realizado al mismo tiempo en Derbyshire (RU) publicó que el 25% de la población pudo haber padecido una RAM o que 41% de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico tuvieron una RAM de causalidad cierta o probable; 90% de ellas ocurren aproximadamente al cuarto día de tratamiento.³² En Holanda se encontró que en la práctica médica general aproximadamente el 2.6% de la población ha padecido una RAM, de las cuales el 4.8% han sido graves. Casi todas las RAM's fueron conocidas.³² Un grupo de franceses dijeron que cada médico en su país trata dos pacientes que tienen algún problema de salud debido a una RAM's por día.³²

3.4.2 *Admisiones al hospital a causa de RAM's*

Diversos estudios han mostrado que el porcentaje de las admisiones al hospital por causa de RAM's, varía desde el 2% hasta el 21.4%.³⁶ Se ha reportado que entre el 1.7% y 25.1% de pacientes presentan una reacción adversa a algún medicamento durante su estancia en el hospital.³⁶

Una revisión sobre estudios de hospitalizaciones por RAM's, reportó que son la causa de hospitalización del 2 a 5% de los pacientes pediátricos en EUA, Suecia y Brasil.^{32, 40} La incidencia de RAM's en pacientes pediátricos hospitalizados se encuentra alrededor de 10%, en pacientes pediátricos no hospitalizados de 1.46%

y casi el 5% de las hospitalizaciones en la población infantil son debidas a RAM's.^{32, 41}

En Israel, las RAM's son la causa del 4.1% de las hospitalizaciones en el área de medicina general y 7.5% en psiquiatría.³² En RU entre 6.2% y 8.8% de hospitalizaciones causadas por RAM's son de área de medicina general, 5.7% en Alemania y 8.6% en Suecia.³² En Francia 12.6% de los ingresos a terapia intensiva son consecuencia de alguna RAM y 11.5% de los pacientes que ingresan a cardiología están relacionados con problemas de RAM's.³² En el RU las admisiones al hospital de pacientes geriátricos son hasta del 15.3%.³²

En EUA el total anual de las admisiones al hospital a consecuencia de una RAM, es de aproximadamente 1.5 millones de personas.⁴²

Además las RAM's se encuentran entre la cuarta y sexta causa de muerte en EUA.^{22, 43}

Para el año 2000 en los EUA, las muertes debido a RAM's eran aproximadamente de 100,000 por año. En el año 2002 de 160,000; para el año 2004 la cifra de letalidad se elevó a 180,000 fallecimientos anuales. Aunque más del 70% de las RAM's pueden prevenirse la realidad es que no es así y causan una alta mortalidad.^{22,32,44,45}

Actualmente se ha estimado que las RAM's ocupan el 6.7% en pacientes hospitalizados, además se calcula que entre el 2.4% y 6.5% de los pacientes dentro del hospital desarrollarán una RAM, prolongando la estancia hospitalaria aproximadamente dos días, con una tasa de RAM's letales de 0.3%.^{43,46,47}

El gasto debido a RAM's ha sido estimado entre \$US 76 a 177 billones de dólares por año, entre \$US 2000 y \$US 2600 por persona, un gasto mucho mayor que el necesario para tratar otras enfermedades.⁴⁵

Un estudio importante realizado en el RU en 2007 reveló que de todas las admisiones al hospital, el 6.5% fueron debidas a RAM's, de las cuales tres cuartas partes se consideraron como prevenibles.⁴³ De los pacientes que ingresaron al hospital por causa de alguna RAM, el 2.3% de ellos murieron. En una revisión anterior a dicho estudio, se encontró, que las RAM's fueron responsables del 7% de los ingresos a hospitales del RU y se estima que una cama de hospital está ocupada por diez días por algún paciente que tuvo una RAM.⁴³

Otros estudios han estimado que el costo anual para el servicio de salud nacional (NHS) en el RU es de 466 millones de euros, sin tomar en cuenta las RAM's que no den lugar a la admisión a los hospitales o que ocurren cuando los pacientes ya están hospitalizados.⁴³ Además dichas cifras no consideran el costo para el paciente y la familia o para la sociedad, por ejemplo los días de ausencia en el trabajo.⁴³

En Francia, 3.2% de las admisiones al hospital están relacionados a medicamentos y 6.6% de pacientes hospitalizados presentan RAM's, las cuales requieren cambios en el tratamiento farmacológico para corregirlas o prolongan la hospitalización. En pacientes pediátricos hospitalizados, las RAM's se presentan entre el 2% y 4.3%.⁴³

En Sudáfrica, el 14% de pacientes hospitalizados tiene complicaciones a consecuencia de RAM's y el 1.5% de ellas son letales.⁴⁸

En Canadá, el 19% de las admisiones están relacionadas con algún evento adverso a medicamentos. En el área de medicina interna el 5% de pacientes ambulatorios tuvo una RAM probable o definitiva.³²

En Hong Kong, los problemas relacionados con medicamentos fueron responsables del 9.5% de las admisiones al hospital, de las cuáles 6.2% fueron reacciones adversas.³²

En Holanda, uno de cada seis adultos mayores ingresa al hospital por una RAM y 24% de ellas se han clasificado como graves. En la Tabla 4 se muestran las principales RAM's que causan admisiones al hospital de pacientes geriátricos y los medicamentos que las ocasionan.^{32,49}

Tabla 4. Medicamentos que ocasionan ingresos al hospital en adultos mayores de un estudio en Eslovenia.⁴⁹

| RAM | Frecuencia (% de n=600) | Medicamento |
|------------------------|-------------------------|--|
| Caídas por hipotensión | 10 (1.7) | Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) |
| Arritmias cardiacas | 9 (1.5) | Digoxina β Bloqueadores Inhibidores de los canales de calcio Amiodarona IECA |
| Hipercalemia | 8 (1.3) | IECA + Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona y amiloride) |
| Hemorragia | 7(1.2) | Warfarina |
| Hipersensibilidad | 4(0.7) | Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) Antibióticos |

| | | |
|-------------------------------------|--------|-------------------------|
| Problemas gastrointestinales | 4(0.7) | AINE's Opioides |
| Hepatotoxicidad | 2(0.3) | Estatinas |
| Síndrome extrapiramidal | 1(0.2) | Antipsicóticos atípicos |
| Tos | 1(0.2) | IECA |
| Hiperglicemia | 1(0.2) | Corticosteroides |

3.5 METODOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS DE EVENTOS y RAM's EN ENSAYOS CLÍNICOS.

3.5.1 Usando protocolos y formas

Teniendo en cuenta los factores que pueden impedir la notificación de RAM's, se pueden tomar medidas para evitarlos, una manera puede ser por medio del uso de un protocolo de estudio y de formas de recolección de datos. En los ensayos clínicos, la forma de diseño y la redacción del protocolo tienen que ser apropiados, de acuerdo a la fase en que se encuentre el desarrollo del medicamento.³²

Cuando se planea un estudio, el propósito del estudio debe ser redactado de manera que las RAM's y el diagnóstico sean recolectados y registrados de la forma apropiada.³²

3.5.2 Recolección de RAM's durante el tratamiento

El principio básico es la recolección de eventos adversos y RAM's que aparecen durante el tratamiento farmacológico e inmediatamente después de terminarlo, así como las RAM's que ya se tienen en una base de datos, pero que durante el tratamiento llegan a ser más graves. Dichas situaciones son a veces llamadas "tratamiento de los signos y síntomas emergentes" (TSSE). Para recolectar las RAM's que suceden en este lapso de tiempo, se puede utilizar un cuestionario. Es necesario que el cuestionario se aplique cada cierto periodo de tiempo, la

aplicación se lleva a cabo por medio de una visita al paciente al cuál se le hace el cuestionario; el intervalo de tiempo entre cada visita debe ser el mismo. Puesto que los eventos leves son rápidamente olvidados por el paciente, el intervalo de tiempo no debería ser mayor a dos semanas.³²

En un estudio se encontró que un cuestionario, describió principalmente los eventos adversos que ocurrieron en la semana anterior, a pesar de que el cuestionario preguntaba sobre los síntomas del mes pasado. Lo que significa que debería realizarse una base de datos o un cuestionario que cubra una o dos semanas anteriores de las respuestas a una misma pregunta, así, como una o dos semanas después. Esto permite un fácil reconocimiento del aumento de la frecuencia de síntomas.³²

El periodo entre las visitas posteriores al tratamiento, debe ser preferentemente el mismo que durante el tratamiento. Si la intención es recoger RAM's leves el intervalo de tiempo entre las visitas no debería exceder a dos semanas y preferentemente debería realizarse cada semana. Si el tratamiento dura más de cuatro semanas es preferible tener al menos dos visitas en el periodo de administración del medicamento (una a la mitad y otra el último día) y una visita posterior al tratamiento. En un estudio largo los cuestionarios semanales pueden sobrecargar al paciente y su entusiasmo para llenarlos podría disminuir. La única vía para evitar el problema podría ser, usando un cuestionario para destacar puntos fundamentales (por ejemplo la semana antes de comenzar con los medicamentos y la semana después de terminarlos, a fin de reconocer las RAM's tipo A más comunes.)³²

3.5.3 *La visita posterior al tratamiento*

El objetivo principal de realizar visitas una vez que el tratamiento ha terminado, es comprobar los efectos del medicamento cuando se retira y garantizar la seguridad de los pacientes. Dicha información también puede ser usada para estudios de

efectos residuales del tratamiento. Hay cinco factores que deben tomarse en cuenta para saber si es necesario o no una revisión posterior al tratamiento.³²

- 1.- Experiencia previa con el medicamento en poblaciones de pacientes con características semejantes.
- 2.-Si el tratamiento debe detenerse lentamente o de manera repentina.
- 3.-El estado clínico del paciente.
- 4.-Si el paciente está en un ambiente seguro y controlado.
- 5.-Las características farmacocinéticas del fármaco.

Friedman describió dos tipos de de seguimiento después del tratamiento que pueden llevarse a cabo. El primero es un seguimiento a corto plazo, que debería ser considerado cuando el tratamiento es detenido en la última visita, a fin de conocer los valores de las pruebas de laboratorio o de la sintomatología. El segundo tipo es un seguimiento a largo plazo; monitoreando posibles beneficios o toxicidad del medicamento en cuestión.³²

En la conferencia de Fogarty recomendaron que en las primeras fases de los ensayos clínicos (fase 2) las pruebas de laboratorio se realicen a las 24 horas, posteriormente entre los 5 y 7 días y entre 4 y 6 semanas después de la última dosis. En los estudios a corto plazo (menos de 6 meses) el seguimiento debería ser por dos meses aproximadamente y el seguimiento a los estudios de largo plazo (seis meses o más) debería ser por dos años y 20 años en un subgrupo pequeño de pacientes. Dichas recomendaciones son obviamente destinadas para detectar RAM's con un inicio retardado como fibrosis, cirrosis, lesiones vasculares o neoplasias.³²

3.5.4 *Cómo detectar una RAM retardada*

Ciertas RAM's tipo B no aparecen hasta después de que el tratamiento ha terminado, por ejemplo ictericia o anemia aplásica.³²

Un ejemplo claro de porque se deben detectar las RAM's retardadas, es el ejemplo del desastre de la fialuridina, en el que cinco de 15 pacientes con hepatitis B murieron por hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Los pacientes desarrollaron la RAM de 9 a 13 semanas después del tratamiento y 2 pacientes más sólo se recuperaron por trasplante de hígado. Durante las primeras 8 semanas de tratamiento, los pacientes habían informado sólo RAM's relativamente leves, como dolor abdominal, fatiga y náuseas intermitentes, sin embargo la gravedad de la situación surgió unas semanas más tarde.³²

Las situaciones pueden ser contrarrestadas si se aplica un cuestionario después del tratamiento, para poder detectar una RAM que el paciente ya haya notado y que por lo tanto pueda ser seguida. Dicha observación es necesaria si el paciente vive lejos del lugar donde se realizó el ensayo clínico, lo que permitiría la detección temprana de anormalidades de laboratorio y por lo tanto pronosticar una RAM. Si una sola de las pruebas de laboratorio resulta anormal en la visita posterior al tratamiento y todos los demás valores relacionados con el órgano relevante son normales, debe de continuarse con el seguimiento porque es probable que la anormalidad no esté justificada. Si el valor de la prueba de laboratorio es 25% menor del límite de referencia normal, es un valor equivalente a la media más menos tres desviaciones estándar, por lo que un resultado más allá de este valor no debería ocurrir con mayor frecuencia que en tres casos de cada mil.³²

3.5.5 Desventajas de la visita posterior al tratamiento.

La visita posterior al tratamiento a veces resulta incómoda para el paciente y para el investigador, además de que tiene un costo adicional. Sin embargo todos los esfuerzos son compensados al tener la seguridad de que no se le causó ningún daño al paciente.³²

Las razones para la visita posterior al tratamiento dictan la duración del periodo de seguimiento.³²

Los resultados de las pruebas de laboratorio deben estar disponibles todo el tiempo en que se realicen las visitas y debe dar suficiente tiempo para revertir la RAM y para cualquier síntoma de abstinencia y los fenómenos de rebote que se manifiesten. Dichos eventos pueden ocurrir dentro de una semana, aunque una RAM retardada puede tomar más tiempo, un periodo de dos semanas es un tiempo razonable para realizar una visita posterior al tratamiento, aunque hay otras RAM's que pueden aparecer en un periodo mayor, por ejemplo la hepatitis colestática puede aparecer cuatro o cinco semanas después de terminar el tratamiento, la colitis pseudomembranosa puede aparecer hasta tres semanas después de terminar la medicación con antibióticos, lo que sugiere que una visita al mes también podría ser adecuada.³²

En los estudios de la fase 2 donde el tratamiento es seguido por menos de una semana, una visita a las 24 horas, y otra posterior a los 5 ó 7 días puede ser suficiente si se le dijo al paciente que notificara al médico o al investigador sobre alguna RAM retardada.³²

Es también importante recomendar una rutina de visitas después del tratamiento, siguiendo un ensayo clínico pos comercialización por subgrupos de pacientes, que pueden estar propensos a RAM's, como los niños o los ancianos y sobre todo si presentan algún órgano dañado. También pueden realizarse hipótesis derivadas de la experimentación con animales o de eventos clínicos con medicamentos similares, que requieren seguimiento a largo plazo para fines específicos. El seguimiento a largo plazo, se realiza con el propósito de asegurarse de que RAM's graves no hayan ocurrido. Podría ser realizado por entrevistas telefónicas regulares con el paciente y(o) médico general.³²

3.5.6 Métodos para recolectar síntomas debidos a RAM's.

La recolección de todos los eventos adversos o de los síntomas causados por RAM's en ensayos clínicos debe realizarse solamente si:³²

- En estudios clínicos no controlados, es posible comparar el evento adverso de un grupo determinado con los de otro grupo, ya que los síntomas que no son producidos por el medicamento pueden enmascarar los síntomas que si son propios del uso del medicamento.
- El uso de un cuestionario crea una comparación estadística válida entre dos grupos determinados de personas.
- Los eventos adversos pueden ser recolectados como mínimo al inicio y final de un estudio.

Los métodos que se pueden utilizar para la recolección de eventos adversos son: tarjeta de registro diario, cuestionarios, lista comparativa de síntomas y pregunta modelo.³²

Se le puede pedir al paciente que reporte todos los síntomas si el médico utiliza una tarjeta de registro diario o un cuestionario con una pregunta modelo. Generalmente la mayoría de las RAM's ocurren a lo largo de la primera semana de tratamiento farmacológico, por lo que la primera visita debe llevarse a cabo en la primera semana o al inicio del tratamiento si todas las RAM's leves se van a recoger.³²

3.5.6.1 Tarjeta de registro diario del paciente

En ensayos clínicos donde se utiliza una tarjeta de registro diario para recolectar la información que refiere el paciente, también puede ser utilizada para recolectar las RAM's. Es de hecho el equivalente a responder una pregunta modelo o un cuestionario. Si es suficiente el espacio asignado a describir cualquier evento adverso con gran detalle, es probable que la tarjeta de registro llegue a ser muy

grande e inmanejable. Una gran cantidad de datos no estructurados que se hayan recolectado en un largo periodo de tiempo es más difícil de manejar que si se tienen datos de pocos días. Recoger datos objetivos, con eventos adversos semanales hace que los datos sean más fáciles de manejar sin la pérdida de eventos adversos importantes.³²

En estudios de cáncer los eventos adversos relacionados con la quimioterapia varían día a día y las tarjetas de registro diario han sido usadas muy satisfactoriamente.³²

Existen cinco preguntas modelo, que se aplican cada día, y de las mismas, se derivan cinco opciones que pueden responder a la pregunta modelo, con el fin de recolectar información específica respecto a:³²

1. Enfermedad: ninguna, pérdida de apetito, se siente enfermo pero no sabe, se enfermó una vez, se enfermó más de una vez.
2. Actividad: normal, trabajo en casa, trabaja pero con esfuerzo, redujo sus actividades pero no está reposando en su casa, está en casa o en hospital, está en cama.
3. Humor: muy feliz, feliz, más o menos feliz, deprimido, muy deprimido.
4. Ansiedad: muy tranquilo, tranquilo, más o menos tranquilo, ansioso, muy ansioso.
5. Estado general: muy bien, bien, normal, mal, muy mal.

3.5.6.2 Cuestionario.

Mientras que existen algunas formas no estructuradas para recolectar diariamente los eventos adversos experimentados en el paciente; el cuestionario recolecta los eventos adversos en un modelo estructurado de manera que la comparación estadística se pueda realizar entre un grupo con tratamiento farmacológico activo y un grupo control. Cuando diariamente se le hacen preguntas establecidas al

paciente, la tarjeta de registro diario actúa como un cuestionario. En pocos documentos se ha abordado la cuestión en cuanto si es mejor que el cuestionario se le entregue directamente al paciente (que el mismo responda el cuestionario) o si se le hace llegar por una tercera persona (médico, enfermera, trabajador social). En la Tabla 5 se resumen las ventajas y desventajas de que el mismo paciente conteste el cuestionario.³²

Tabla 5. Ventajas y desventajas de que el paciente mismo responda el cuestionario.³²

| Ventajas | Desventajas |
|---|---|
| Se puede dar directamente al paciente y el regreso del organizador por encima de la prescripción médica. | Es necesaria mayor organización que el cuestionario aplicado por una tercera persona. |
| Las preguntas que involucran conducta sexual pueden ser respondidas más francamente que por cualquier otro método. | El costo de imprimir, distribuir, recolectar y analizar los datos es mayor. |
| La intervención del médico puede ser mínima. | Si el cuestionario deja de lado al médico, el paciente puede olvidar reportar los eventos adversos importantes al médico, olvidando que el médico no ve las respuestas al cuestionario. |
| Se puede dar respuestas a preguntas muy concretas y casi no hay límite para el número de preguntas planteadas. | Es necesario mayor cuidado en la redacción de preguntas, ya que no existe una interpretación por el médico. |
| Se puede garantizar la confidencialidad. | Tiende a sobreestimar la incidencia real de eventos adversos. |
| Es más probable llegar a la conclusión de que la incidencia de RAM's de un medicamento dado es mayor que los que se presentan con un placebo. | Puede sugestionar síntomas a los pacientes. |

En el desarrollo de un nuevo medicamento se debe de usar un cuestionario de acuerdo a la fase del progreso del medicamento, durante la fase 1 y 2, antes de que se conozca la naturaleza de alguna RAM, es más apropiado utilizar un

cuestionario de preguntas abiertas, pero en estudios a gran escala como la fase 3 y 4 donde existe una incidencia relativa de RAM's comunes de un nuevo medicamento que pueden compararse con otros de la misma naturaleza que ya existen en el mercado, un cuestionario de opción múltiple ayudará a diferenciar mejor entre los dos medicamentos.³²

Los cuestionarios utilizados en los ensayos clínicos se pueden dividir en dos tipos:³²

El primero es un cuestionario genérico, que puede ser dividido en cuestionarios sobre RAM's y cuestionarios de calidad de vida. Los cuestionarios sobre RAM's están diseñados para cubrir todas las RAM's que puedan aparecer. Las RAM's raras son muy específicas y abarcan muchas áreas que pueden ser cubiertas con un cuestionario de tamaño limitado. Los cuestionarios de calidad de vida cubren el estado físico, bienestar emocional, conducta sexual y social y la agudeza cognitiva de los pacientes.³²

Aunque los cuestionarios puedan establecer si un paciente ha sufrido una RAM, este no pregunta cuál es el impacto que el evento adverso causó en el paciente. La mayoría de las RAM's tipo A son transitorias cuando el paciente deja de tomar el medicamento o disminuye la dosis, pero si la RAM aplica a todo un grupo terapéutico de medicamentos y uno de ellos, de ese grupo es clínicamente necesario para el paciente, la RAM puede ser persistente, por ejemplo, sueño con los antidepresivos tricíclicos o irritación intestinal con los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), por lo tanto la RAM por sí misma requiere tratamiento. Los adultos mayores generalmente requieren polifarmacia y pueden tener una o más RAM's que reducen el placer de vivir y superar los problemas debidos a enfermedades. El efecto de una RAM en un paciente se puede evaluar por el uso de un cuestionario de calidad de vida.³²

El segundo tipo es un cuestionario específico que está diseñado para un ensayo clínico específico o para un medicamento específico donde los posibles eventos adversos son reconocidos por preguntas específicas individuales. El uso de dicho cuestionario sólo se aconseja para los primeros ensayos clínicos aleatorizados cuando el nuevo fármaco es una variante de un medicamento ya existente, ya que un cuestionario diseñado a recoger las RAM's conocidas del medicamento que ya se conoce puede ser inadecuado para identificar las RAM's que aún no se conocen.³²

Para el diseño del cuestionario se debe de tomar en cuenta lo siguiente:³²

- Decidir qué datos son necesarios para poder cumplir con el objetivo.
- Seleccionar los criterios de inclusión.
- Diseñar preguntas individuales.

3.5.6.2.1 Cómo utilizar los cuestionarios

Desde las primeras evaluaciones las RAM's deben de registrarse en una base de datos y las que aparezcan en el periodo de una o dos semanas después de haber comenzado el ensayo, ya que la mayoría de las RAM's se evidencian dentro de dicho periodo. Los eventos a largo plazo sobre la calidad de vida deberían ser evaluados tres a seis meses después, cuando el paciente ya se ha adaptado. El periodo cubierto por el cuestionario debe de ser idéntico al tiempo de estudio. Dónde y cómo se complete el cuestionario es importante, si el cuestionario se responde en la casa del paciente puede ser que no sean los mismos resultados que si se completa en un ambiente hospitalario, por lo tanto después de decidir donde serán contestados, todos los cuestionarios deben contestarse en el mismo lugar.³²

3.6.6.2.2 Desventajas de los cuestionarios sobre RAM's

En todos los sistemas estructurados para la recolección de eventos adversos existe una tendencia a perder información. Una descripción gráfica del paciente

sobre una RAM puede ayudar a diferenciar una RAM inducida por el medicamento de los eventos que ocurren naturalmente y que no serán adecuados para capturar. Desde los primeros estudios la calidad de la descripción del paciente debe ser mantenida. Aunque en un sistema estructurado debe haber espacio para descripción adicional aún así habrá pérdida inevitable de información descriptiva. Hay una continuidad del enfoque individualizado con el de una sola RAM reportada de manera espontánea para el conteo de RAM's en encuestas epidemiológicas.³²

Es una necesidad caracterizar la RAM en las primeras etapas del desarrollo de un nuevo medicamento hasta tener una descripción precisa de la RAM desarrollada, posteriormente las RAM podrán ser contadas.³²

3.5.7 *Pregunta abierta o modelo*

Las siguientes preguntas son algunos ejemplos de preguntas modelo que deberían utilizarse:³²

- a) ¿Ha notado algún cambio en la función de su cuerpo o tuvo alguna queja física la semana pasada?
- b) ¿Cómo se ha sentido?
- c) ¿Ha notado algún síntoma nuevo que piense que podría estar relacionado con el tratamiento?
- d) ¿Tuvo algún efecto desagradable cuando tomó la medicina?
- e) ¿Ha notado un nuevo síntoma desde la última vez que lo examinó su médico?
- f) ¿Ha tenido algún problema de salud desde la última vez que nos vimos?

La pregunta modelo es un método adecuado para todos los ensayos clínicos, siendo utilizada en adición a los cuestionarios del paciente, así como de manera independiente. El problema de tratar con grandes cantidades de datos sociales en

estudios controlados y no controlados no ha sido solucionado aún en el contexto de los ensayos clínicos.³²

3.5.8 Secuencia para la recolección de RAM's

Después de un saludo social, el paciente necesita tener la oportunidad para mencionar algún problema médico que le moleste. Entonces la pregunta modelo debería de aplicarse antes de que se corrija la molestia, en caso de un análisis más detallado, posteriormente utilizar un cuestionario. El cuestionario puede ser entregado al paciente a la salida de su consulta médica para que pueda llenarlo en la sala de espera o en su casa. Una alternativa que comúnmente se utiliza con los cuestionarios de calidad de vida, es tener el cuestionario lleno antes de la consulta a fin de que el médico o la enfermera no puedan influir en el llenado del cuestionario. Sin embargo existe una desventaja teórica, que el paciente habiendo mencionado sus síntomas en el cuestionario, podría pensar que no es necesario repetírselo al médico o a la enfermera y por lo tanto no serán capturados en la forma de registro del ensayo clínico.³²

3.5.9 Evaluación de RAM's en un ensayo clínico.

Una vez que ya se decidió la manera de recolectar las RAM's que ocurren durante el ensayo clínico, se debe decidir en cuanto a si es necesario recoger la opinión del investigador acerca de que si la RAM se produjo o no a causa del uso del medicamento. Si se utiliza un cuestionario para realizar la evaluación estadística del número de cada tipo de RAM's que se ha producido con el medicamento en prueba y con el placebo la opinión del investigador no será necesaria. Si el número de RAM's es relativamente pequeño, será más difícil que las RAM's sean dadas a conocer por el cuestionario. El investigador conoce más sobre los pacientes y sus enfermedades, en el pasado y en el presente, y generalmente es un experto en lo último. Aunque el investigador pueda ser un experto en la enfermedad bajo tratamiento, puede que no tenga suficiente experiencia en el área de RAM's. La mayoría de los médicos generales tienen un

buen conocimiento de las RAM's comunes de los fármacos en general, pero los médicos especialistas frecuentemente tienen un conocimiento en un área específica de medicamentos y enfermedades, sin embargo, su opinión puede ser invaluable si la RAM ocurre dentro de su especialidad. La decisión más sensata es recolectar la opinión del investigador en todos los estudios, excepto donde los datos han sido recolectados por un cuestionario.³²

3.5.10 Decisiones sobre la recolección RAM's.

Siempre que se va a decidir cuál será la manera de recolectar las RAM's que ocurren en el paciente, se deben de considerar todos los aspectos siguientes.³²

- a) Toxicología y farmacología en modelos animales para identificar las posibles RAM's tipo A.
- b) Las RAM's de otros medicamentos utilizados para la misma indicación.
- c) El plan del desarrollo del medicamento (fases 1 al 4). Discutir con el líder del proyecto, que métodos de recolección podrían ser adecuados.
- d) Todos los estudios deben incluir la oportunidad de reportes espontáneos y una pregunta modelo. Si una tarjeta de registro diario o cuestionario es adicionado, se debe de plantear la siguiente pregunta, ¿se han considerado las consecuencias?
- e) Revisar con los datos personales para el diseño de formas, códigos, etc. Si los datos serán recolectados por más de una empresa, si los problemas de estandarización y coordinación se aumentarían o viceversa.

3.6 REPORTES DE SOSPECHAS DE RAM's

Los sistemas de salud en todo el mundo, se basan principalmente en la detección y notificación de los reportes de sospechas de RAM's para identificar nuevas RAM's, registrar la frecuencia con la que son reportadas, evaluar los factores que pueden aumentar el riesgo y proporcionar información a los prescriptores con el fin de prevenir futuras RAM's.⁴³

Como ya se ha mencionado, los reportes de sospechas de RAM's son la herramienta principal para estimar el riesgo- beneficio del uso de un medicamento en grandes poblaciones y en todos los grupos de edades una vez que el medicamento ha sido comercializado, principalmente para detectar las RAM's graves.^{1,50}

En diversos países se han establecido sistemas para reportar las sospechas de RAM's. En el RU, desde 1964, se estableció el plan de tarjeta amarilla, un sistema voluntario de notificación de reportes de sospechas de RAM's por parte de médicos, dentistas y médicos forenses. Los prescriptores completan una copia impresa o, más recientemente, una tarjeta electrónica amarilla y lo presentan a la Agencia Reguladora de Productos de la Salud y Medicamentos (MHRA). Otros profesionales de la salud, entre ellos los farmacéuticos y enfermeras, fueron incluidos en dicho sistema durante la última década. Actualmente, en varios países el farmacéutico juega un papel importante en la notificación de los reportes de sospechas de RAM's, pero en otros, principalmente en los países nórdicos, los reportes de sospechas de RAM's hechos por farmacéuticos no son aceptados por las autoridades competentes.^{43, 51}

En EUA, el 90% de los reportes son enviados por parte de compañías farmacéuticas y es considerable la variación entre ellas.³² Los asuntos regulatorios de la FDA, contienen disposiciones para el establecimiento de un sistema que revisa los reportes de sospechas de RAM's y los presenta a la FDA. Sólo ciertos reportes deben ser enviados a la FDA, dependiendo de la naturaleza del evento y de la fuente de información. Existen diferencias entre los requerimientos para los reportes de sospechas de RAM's que son enviados por parte de investigadores de un nuevo medicamento, de productos biológicos y para los medicamentos que ya se encuentran en el mercado, para los primeros; en caso de RAM's letales o que amenacen la vida, los reportes de sospechas de RAM's se basan en llamadas telefónicas al centro de Investigación de Nuevos

Medicamentos (IND); si la RAM es grave, se envía un reporte escrito al IND. El investigador no está obligado a reportar a la FDA. Bajo los requerimientos de la FDA, los investigadores sólo deben evaluar las experiencias adversas basadas en dos criterios: si el evento es grave y si es causado por el medicamento, pero si el efecto adverso es alarmante, el investigador debe reportarlo inmediatamente. Dependiendo del criterio de gravedad, las regulaciones de la FDA proporcionan dos mecanismos para reportar las sospechas de RAM's y de información de seguridad acerca de la agencia de investigación de medicamentos, por medio de un reporte expedido o como parte de un IND anual.^{32, 34}

Para los reportes de sospechas de RAM's de medicamentos que ya se encuentran en el mercado, las regulaciones de la FDA requieren dos tipos específicos de reportes de sospechas de RAM's pos-comercialización: se deberá presentar un informe dentro de los 15 días naturales siguientes a la recepción de los reportes de sospechas de RAM's que sean graves e inesperadas. Para las RAM's que no son graves ni inesperadas se debe informar a la FDA en un reporte periódico, mismos que deben contener un resumen narrativo y un análisis de la información en el reporte, así como una historia de la acción tomada en respuesta a la experiencia adversa durante el tratamiento. Todos los reportes de sospechas de RAM's para medicamentos y productos biológicos deben incluir una forma completa de la FDA, para cada paciente o publicación. La FDA ha propuesto una regulación que requiere el reporte de sospechas de RAM's en forma electrónica.³⁴ Además de las notificaciones espontáneas de reportes de sospechas de RAM's, algunos países, en particular, Inglaterra (Gales) y Nueva Zelanda, utilizan el monitoreo de la prescripción (PEM) para solicitar todas las RAM's que ocurren mientras los pacientes están recibiendo medicamentos. Los datos son analizados por el centro de monitoreo.⁴³

La OMS ha recomendado a los profesionales de la salud a notificar y enviar los reportes de sospechas de RAM's a las autoridades sanitarias. Sin embargo, el

sub-reporte por parte de los profesionales de la salud es un problema bien reconocido en RU, EUA, Francia, España, Italia, Dinamarca, Alemania, México y en el resto del mundo y constituye una de las principales debilidades del sistema de reportes espontáneos de sospechas de RAM's. ^{32,43,12, 52}

3.6.1 Factores que afectan la notificación de reportes de sospechas de RAM's.

Se ha sugerido que, una vez que un medicamento se comercializa, sólo alrededor del 10% de las RAM's son reportadas. Por lo tanto la efectividad del sistema de reportes de sospechas de RAM's a la autoridad correspondiente se ve seriamente afectada. ^{32,51, 53}

En EUA se han encontrado los siguientes factores como causas directas que afectan la notificación de los reportes de sospechas de RAM's a la FDA: ³²

- Severidad de la RAM.
- Tiempo que el medicamento ha estado en el mercado.
- Atribución por el paciente.
- Si la RAM ha sido vista por el médico.
- Implicaciones legales.
- Naturaleza inusual de la RAM.

En otros países se han encontrado los siguientes factores que afectan el reporte de sospechas de RAM: ³²

- Religión de la zona. Países con poblaciones predominantemente católicas reportan menos que los países con población protestante.
- Regulaciones del país.

- Año de presentación de reportes. Se ha informado que en los primeros años de comercialización el número de reportes aumenta y luego disminuye rápidamente, ha este hecho se le llama la curva de Weber.
- Edad del médico, especialidad y años de trabajo.
- Nacionalidad. Dependiendo del país el número de reportes será diferente aún para el mismo medicamento.
- Publicidad.
- El mecanismo de la RAM.
- El número total de las prescripciones acumuladas.
- Familiaridad del médico con las regulaciones.
- Distrito local de salud.

La comunicación del médico con el paciente juega un papel muy importante para la notificación y el envío del reporte y puede contribuir al sub-reporte si: ^{32,52}

El paciente puede fallar en reconocer la RAM, por:

- a) No se presentan síntomas.
- b) Existe algún problema mental.
- c) Se trata de un cambio de humor que no puede percibir pero es reconocido por sus parientes y amigos

Puede ser que el paciente no comunique la RAM al médico porque:

- a) El paciente no relaciona la RAM con el medicamento y por lo tanto no considera relevante comunicarlo.
- b) El paciente reconoce el evento adverso como una posible RAM pero supone que tiene que vivir con él.
- c) El paciente reconoce el evento adverso como una posible RAM y detiene el tratamiento, pero no lo menciona al médico.

- d) El paciente no informa al médico por temor o porque el médico inhibe al paciente por su tono de voz, porque lo interrumpe mientras habla o porque lo trata de mala manera.
- e) Al paciente se le olvidan rápidamente los síntomas.

El médico puede fallar en reconocer el evento adverso como una posible RAM porque:

- a) El médico no le da al paciente la oportunidad de comunicar sus síntomas debido a la poca relación que tiene con el paciente.
- b) El médico escucha al paciente, pero no reconoce que se trate de una posible RAM.
- c) El médico no revisa bien y no se da cuenta de las RAM que se presentan, por lo tanto no informará.

El médico reconoce el evento adverso como una posible RAM, pero no reporta por:

- a) Piensa que su reporte es menor y que no contribuye en mucho.
- b) Temor a los litigios.
- c) Culpabilidad por el sufrimiento del paciente.
- d) Ignora el mecanismo para reportar.
- e) Miedo de reportar una RAM dudosa.
- f) Letargo, o está demasiado ocupado.

3.6.2 Reportes de sospechas de RAM realizados por los pacientes.

Si el mismo paciente reporta la sospecha de RAM, incrementa su conocimiento acerca de los posibles daños de los medicamentos. La notificación del reporte realizada por el paciente se ha incorporado en los sistemas de farmacovigilancia en varios países, incluyendo EUA, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Dinamarca, Suecia, Reino Unido y los Países Bajos. Se han podido apreciar efectos positivos

y negativos del reporte realizado por los pacientes y son vistos desde varias perspectivas diferentes.⁴³

Dinamarca

Los pacientes pueden reportar las sospechas de RAM's a la Agencia Danesa de Medicamentos (DMA), utilizando el mismo formulario de los médicos. El formulario se puede imprimir desde el sitio web de DMA, donde hay guías para su llenado. Se ha encontrado que los reportes de sospechas de RAM's recibidos por parte de los pacientes representan el 7% de todos los reportes recibidos, además una tercera parte de las sospechas de RAM's se describen como nuevas para la DMA es decir, que no han sido previamente descritos en la información sobre el medicamento.⁴³

Países Bajos

El centro de farmacovigilancia de los países bajos (Lareb) ha aceptado los reportes de sospechas de RAM's por parte de los pacientes a través de su sitio web desde el año 2003. Los reportes de los pacientes tienen mayores probabilidades que los profesionales de la salud de reportar RAM's graves. El personal de Lareb informó que la primera experiencia con los reportes de pacientes en los Países Bajos demostró que el grado de documentación de los reportes de sospecha de RAM's no se diferenció de los reportes de los médicos.⁴³

Suecia

Un sistema de reportes de sospechas de RAM's de los pacientes dirigido por un grupo de consumidores, ha estado recibiendo reportes por parte de pacientes desde 1978. Los datos recogidos han mostrado que los reportes de los pacientes difieren en cosas, maneras y a veces en mayor volumen de los reportes hechos por profesionales de la salud. La importancia de que el paciente reporte las sospechas de RAM's, no sólo contribuye a la generación de señales, también proporciona datos sobre los cambios adversos en la calidad de vida que pueden

ser muy importantes, reales y molestos para los consumidores de medicamentos y que es poco probable que queden claros para los prescriptores.⁴³

EUA

El MedWatch de la FDA incluye la notificación de reportes de sospecha de RAM's de pacientes y en 2004 representaba el 15% de los reportes recibidos. Sin embargo, no se ha encontrado ningún informe de los reportes recibidos o de la evaluación de ellos. Van Grootheest y colaboradores declararon que la mayoría de los reportes de sospecha de RAM de los pacientes en el sistema MedWatch llegan a través de compañías farmacéuticas.⁴³

Canadá

En Canadá en 2001, se estableció la organización PharmaWatch para que los pacientes puedan reportar las sospechas de RAM's. En 2003, un organismo regulatorio de salud pública de Canadá, estableció una línea telefónica gratuita para reportar RAM's en línea. Se ha declarado que en Canadá los reportes de los pacientes son aceptados pero no apoyados por la autoridad regulatoria de salud de Canadá y que la concientización entre los consumidores de medicamentos que podrían reportar alguna RAM, o de la existencia de la línea telefónica gratuita era baja. No hay datos publicados sobre el número o tipos de reportes realizados por los pacientes a la salud pública de Canadá.⁴³

México

En México, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha colocado en la página web de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) un formato en línea de reporte de sospecha de RAM de manera que pueda ser llenado por el paciente, asimismo en la misma página se encuentra el instructivo para que el mismo paciente pueda llenarlo (se anexa instructivo), sin embargo, en los informes nacionales no aparecen datos sobre los reportes de los pacientes.

3.7 CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COFEPRIS.

México, inició el programa de notificación voluntaria de sospechas RAM's en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia por la Secretaría de Salud (SSa) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales de farmacovigilancia (CIFV) y Centros Estatales de farmacovigilancia (CEFV). El Centro Coordinador se encontraba ubicado en la subdirección de la Farmacopea. A partir de 2001, el CNFV forma parte de la COFEPRIS, la cual recibe informes de detección de sospecha de RAM's, vacunas y dispositivos médicos.^{8,54}

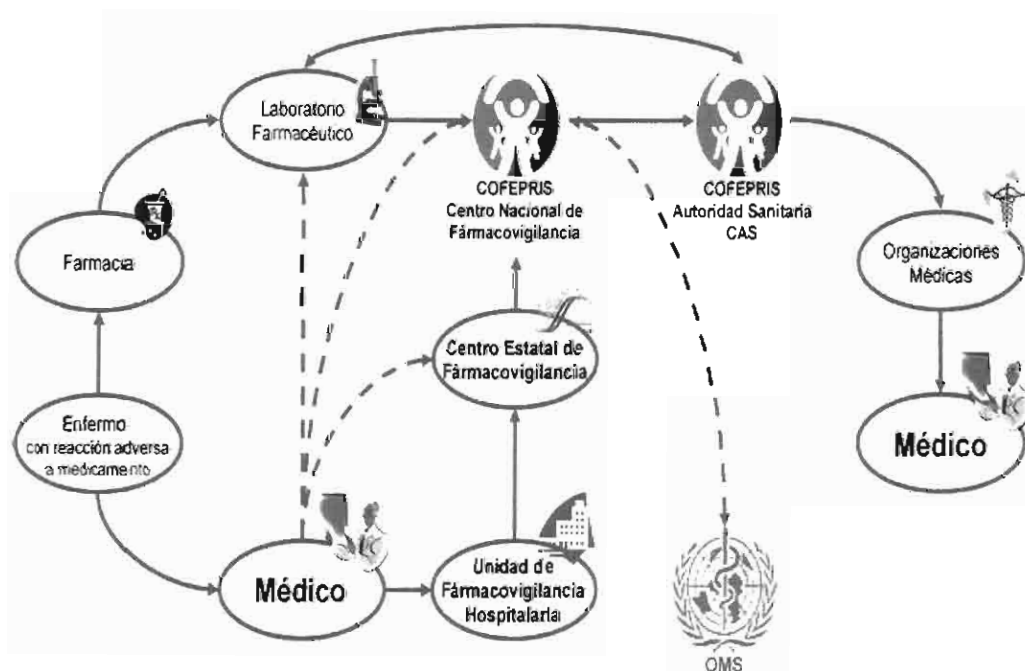
El propósito del CNFV es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los CEFV, CIFV y la Industria farmacéutica (IF). El centro le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAM's en Uppsala, Suecia.^{8,54}

La notificación de sospechas de RAM's a las autoridades sanitarias es de carácter obligatorio y está amparada por un marco jurídico nacional. En el artículo 58 fracción V bis de La Ley General de Salud se estipula que se debe de Informar a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y RAM's por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud o por el uso, desvío o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos. Asimismo el artículo 38 del Reglamento de Insumos para la Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 4 de febrero de 1998, establece: Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales, deberán hacerse del conocimiento inmediato de la secretaria por el titular del registro, por los distribuidores o comercializadores de los insumos.^{8,55}

El 15 de noviembre de 2004, se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Norma oficial mexicana NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la farmacovigilancia, misma que entró en vigor en 15 de enero de 2005. Dicha Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.⁵⁶

Todos los sistemas de salud pueden enviar los reportes de sospechas de RAM's a cualquier oficina de farmacovigilancia según su preferencia (Figura 2):⁵⁷

Figura 2. Organización del flujo de información en el proceso de notificación de reportes de sospechas de RAM's⁵⁸



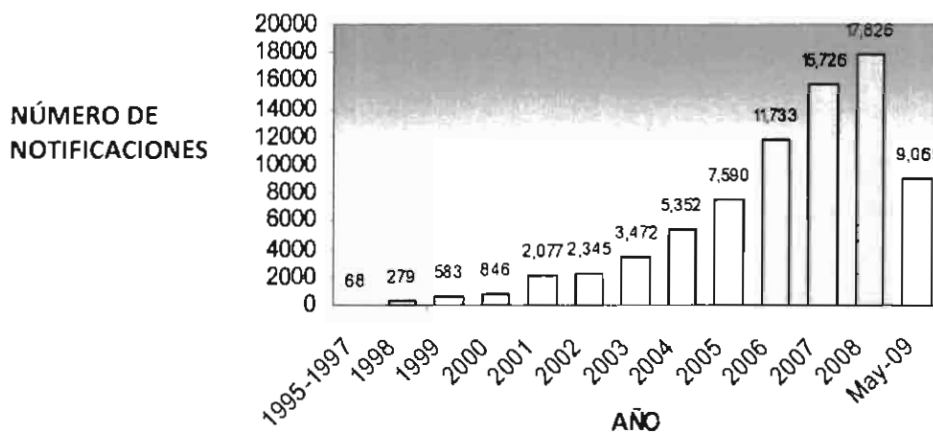
- **Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).** Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia de la COFEPRIS, dónde se reciben todos los reportes de sospechas de RAM's provenientes de todas las fuentes.

- **Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV).** Uno en cada entidad federativa dependientes de los servicios de salud estatales. En los CEFV se cuenta con un responsable, además, se reciben y registran los reportes de sospechas de RAM's y se comunican directamente al CNFV.
- **Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIFV).** Cuentan con una unidad de farmacovigilancia que participa de manera coordinada con el CNFV, la cual puede estar incluida en las instituciones de salud como IMSS, ISSSTE, Hospital General de México y las escuelas de medicina o de farmacia.
- **Comité Técnico Científico (CTC).** Grupo asesor de la Secretaría para la toma de decisiones.

3.7.1 Datos estadísticos de los reportes de sospechas de RAM's.

Hasta mayo de 2009 el CNFV había registrado en su base de datos Información de 93, 297 reportes de sospechas de RAM's recibidos a partir 1997. En la Figura 3 se observa el incremento de los reportes de sospechas de RAM's recibidos en el CNFV a través del tiempo.⁵⁷

Figura 3. Número de reportes de sospechas de RAM's recibidos en el CNFV del periodo de 1997 a Mayo de 2009⁵⁷.



Hasta mayo de 2009 el 43% de los reportes de sospechas de RAM's que fueron enviados al CNFV provenían de la IF, 32% de los reportes fueron enviados por

parte de CIFV, 19% de CEFV y el resto fueron enviados por parte de terceros autorizados, estudios clínicos realizados por la IF, centros de Investigación y profesionales de la salud.⁵⁷

De todos los reportes de sospechas de RAM's recibidos en el CNFV en el periodo de enero de 2003 a mayo de 2009, el 48% fueron de causalidad posible, 38% probable, 11% dudosa y 3% cierta.⁵⁷

Respecto a la gravedad de las RAM's que se reportaron partir de 2003 a mayo de 2009, 58% fueron moderadas, 28% leves, 11% graves, 2 % letales y 0.5% de ellas fueron inclasificables.⁵⁷

3.7.2 Calidad de la Información de los reportes de sospechas de RAM's que llegan al CNFV.

De acuerdo con la información que presentan los reportes de sospechas de RAM's enviados al CNFV, la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 instalación y operación de la farmacovigilancia, los han clasificado en cuatro categorías:³¹

- **Grado 0**, cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
- **Grado 1**, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
- **Grado 2**, cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
- **Grado 3**, cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

En el periodo de 2003 a mayo de 2009 la calidad de la información de los reportes se ha concentrado en Grado 2 con un 63%, 16% en Grado 0 y Grado 1 y 5% de los reportes de sospechas han sido de Grado 3.⁵⁷

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM's) afectan de 10 a 20% de los pacientes hospitalizados y a más del 7% de la población en general. Adicionalmente, las RAM's son una de las causas principales de retiro de los medicamentos del mercado, por lo tanto son de gran importancia económica para la industria farmacéutica y de gran impacto total para los sistemas de salud y para la sociedad.¹²

En México, pese al establecimiento de la Norma Oficial Mexicana a partir de 2004, se ha detectado un sub-reporte de sospechas de RAM's, por lo cual los perfiles de seguridad de los medicamentos que se comercializan en nuestro país no están bien establecidos y no hay información suficiente al respecto. Por lo tanto, existen varias interrogantes de investigación que es necesario abordar y en su caso responder. ¿Cumplen los reportes de RAM's con toda la información que requiere la Normatividad para realizar una evaluación adecuada de las sospechas a reacciones a medicamentos? ¿Es suficiente la información de los reportes de sospechas de reacciones adversas que son enviados a la COFEPRIS para poder determinar fácilmente la causalidad de una reacción adversa?

5. HIPOTESIS

1. Los reportes de sospechas de RAM's cumplen con la calidad de la información requerida en la normatividad vigente.
2. A casi cinco años del establecimiento de la Norma Oficial Mexicana, los reportes de sospechas de RAM's han generado información cuantitativa y cualitativa que han permitido prevenir eventos adversos.

6.- OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

Analizar la calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's recibidos en el CNFV de la COFEPRIS de los años de 2007 y 2008.

6.2 Objetivos particulares:

1. Analizar los reportes de sospechas de RAM's de cada uno de los años, comparando y verificando la información reportada con la requerida en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
2. Evaluar la calidad de los reportes de sospechas de RAM's, de cada uno de los años (2007 y 2008) por sectores (industria farmacéutica, CEFV y CIFV.)
3. Sistematizar toda la información y realizar el análisis estadístico correspondiente.
4. Conocer los medicamentos que generaron mayor número de reportes de sospechas de RAM's durante los años de estudio.

7. MATERIALES Y MÉTODOS.

7.1 Ámbito de estudio

La presente investigación se realizó en las oficinas del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), dedicado entre otras cosas a la evaluación y análisis de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM's). El CNFV, pertenece a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), organismo gubernamental que se encarga del control y vigilancia en materia de salud y en el vínculo con la OMS en Uppsala, Suecia.

7.2 Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico y observacional.

7.3 Tipo de muestra

La muestra seleccionada fueron los reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que fueron enviados al CNFV en los años 2007 y 2008, por parte de Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV), Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIFV) e Industria Farmacéutica (IF).

7.4 Criterios de Inclusión

Fueron incluidos todos aquellos reportes de sospechas de reacciones adversas que fueron enviadas al CNFV, en el periodo que comprende de enero a diciembre de 2007 y 2008; que fueron enviados por parte de centros estatales, centros institucionales e industria farmacéutica; que hayan sido legibles y además que los reportes de sospechas de RAM's fueran específicamente de medicamentos.

7.5 Criterios de exclusión y eliminación

Se eliminaron o excluyeron todos los reportes de sospechas de RAM's que se enviaron al CNFV antes de enero de 2007 y después de diciembre de 2008. Además, los reportes de sospechas de RAM's que se enviaron por causa de vacunas, suplementos alimenticios, productos herbolarios, antisépticos, antisueros, fórmulas lácteas, medios de contrastes y dispositivos médicos. También aquellos que fueron ilegibles y que se enviaron al CNFV por fuentes distintas a CEFV, CIFV e IF, así como las sospechas de RAM's que se enviaron de estudios clínicos.

7.6 Determinación del tamaño de muestra.

Para determinar el tamaño de muestra de cada año, se revisaron uno a uno los reportes de sospechas de RAM's que cumplieran con los criterios de inclusión y se les asignó un número de folio. Una vez obtenido el número total de reportes se utilizó la siguiente fórmula para determinar el número de la muestra.⁵⁹

$$n = \frac{z^2 pqN}{Ne^2 + z^2 pq}$$

Donde Z es el nivel de confianza. El valor de Z se adquiere por tablas de distribución normal y para 95% de confianza que es el valor que utilizamos $z=1.96$.

N , es el universo, es decir la totalidad de la población en estudio. En este caso la totalidad de los reportes de sospechas de reacciones adversas que cumplieron con los criterios de inclusión de cada año.

p es la probabilidad que hay a favor y q la probabilidad en contra. Generalmente el valor de p y q es de 0.5. Por lo tanto se utilizaron dichos valores de p y q en el presente trabajo.

e es el margen de error. Utilizando un nivel de 95% de confianza, el margen de error será de 5%.

n será por lo tanto el tamaño de muestra estadísticamente representativo.

En el año 2007, fueron enviados al CNFV 15 726 reportes de sospechas de RAM's; de los cuáles 10 150 cumplieron con los criterios de inclusión para el presente trabajo. El tamaño de muestra seleccionado utilizando la fórmula para calcularla fue de 370 reportes de sospechas de RAM's. Asimismo, para el año 2008 el CNFV recibió 17 826 reportes de sospechas de RAM's, de los cuales 10 269 cumplieron con los criterios de inclusión requeridos para el presente trabajo. El tamaño de muestra aplicando la fórmula para calcularlo fue de 371 reportes de sospechas de RAM's. Para ambos años, la selección de la muestra se realizó utilizando la tabla de números aleatorios.

7.6.1 Selección de la muestra

Una vez obtenido el tamaño de la muestra se utilizó la tabla de números aleatorios para poder seleccionarla.

7.7 Evaluación de la calidad de la información según la Norma Oficial

Mexicana NOM-220-SSA1-2002.

Para la evaluación de la calidad de la información de la muestra seleccionada se revisaron los reportes de sospechas de RAM's, para determinar el nivel de cumplimiento con la Norma NOM-220-SSA1-2002 y se evaluó la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en los reportes de sospechas de RAM's; de acuerdo a dicha norma la clasificación se divide en cuatro categorías: ³⁰

Grado 0. Cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.

Grado 1. Cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.

Grado 2. Cuando además de los datos del grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.

Grado 3. Cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

Se revisaron las fuentes (CEFV, CIFV e IF) de donde provienen los reportes de sospechas de RAM's y el grado de calidad de información con el que cuentan de acuerdo a lo anteriormente mencionado.

7.7.1 Evaluación de la Información según la gravedad de las sospechas de RAM's valorada en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002.

Para la evaluación de la gravedad, se revisaron los reportes de sospechas de RAM's, se analizó la sospecha de RAM y de acuerdo a la información que presentaban se clasificaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana en: ³⁰

Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Del total de las sospechas de RAM's analizadas durante el año 2007, 67% fueron leves, 25% moderadas, 6% graves y 2% letales. Para el año 2008, 63% de las sospechas de RAM's fueron leves, 30% moderadas, 5% graves, 2% letales.

7.8 Los medicamentos más frecuentemente encontrados en los reportes de sospechas de RAM's, se revisaron exhaustivamente con lo publicado en la literatura médica científica. Se utilizaron las siguientes fuentes: Goodman & Gilman, Dipiro y Drug Safety.^{60,61,62} Asimismo, se revisaron también ensayos clínicos aleatorizados recientemente publicados relacionados en efectos además de los medicamentos.⁶³

7.9. Definición de variables

Cualitativas

Descripción de la(s) Sospecha(s) de RAM(s).

Nombre genérico y comercial del medicamento.

Motivo de prescripción.

Vía de administración.

Fecha de inicio de la RAM.

Fechas de inicio y término del tratamiento.

Retiro del medicamento sospechoso.

Desaparición de la reacción al suspender el medicamento sospechoso.

Cambio de farmacoterapia.

Reaparición de la reacción al readministrar el medicamento.

Persistencia de la reacción si no se retira el medicamento sospechoso.

Cuantitativas

Dosis

7.10 Diseño estadístico

7.10.1 Cálculo de la razón de Momios

Para determinar la asociación entre el medicamento y la sospecha de reacción adversa, se calculó la razón de momios u "Odds Ratio" por sus siglas en inglés (OR), de los reportes de sospechas de RAM's. Únicamente se calculó la razón de momios en las sospechas de RAM's reportadas con mayor frecuencia y las sospechas de RAM's graves.⁶⁴

7.10.2 Cálculo del intervalo de confianza (IC) al 95%

Se asumió el intervalo al 95% de confianza de las sospechas de RAM's a las cuáles se les calculó la razón de momios (OR).⁶⁴

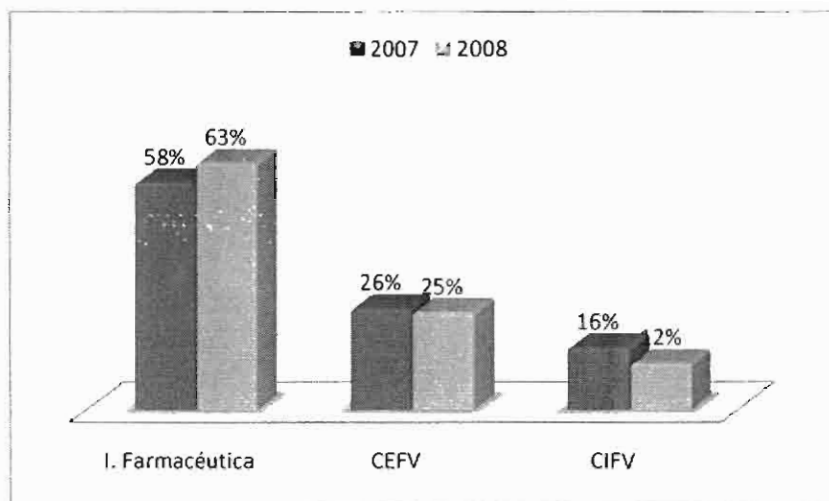
7.10.3 Análisis univariado y de asociación de las variables.

Se realizó un estudio univariado y de asociación empleando el programa Microsoft Excel 2007 para realizar el análisis estadístico univariado. Para el análisis de asociación entre la sospecha de RAM y el medicamento se aplicó la fórmula de la razón de momios. Se realizó el cálculo de los intervalos al 95% de confianza para conocer los valores que puede haber en cada tipo de asociaciones.

Para el cálculo de la OR se tomaron las sospechas de RAM's y los medicamentos que se presentaron con mayor frecuencia y (o) que fueron graves.

8.- RESULTADOS Y DISCUSION.

Figura 4. Origen de los reportes de sospechas de RAM's en 2007 y 2008



El total de la muestra para el año 2007 fue de 370 reportes de sospechas de RAM's y 371 para 2008.

En la Figura 4 se puede observar que para el año 2007 el mayor número de reportes de sospechas de RAM's provino de la industria farmacéutica (IF), con un porcentaje de 58% (215), seguido de los centros estatales de farmacovigilancia (CEFV) con 26% (96) y por último los centros institucionales de farmacovigilancia (CIFV) con 16% (59). Para el año 2008 la IF reportó la mayor cantidad de

sospechas de RAM's con un porcentaje de 63% (234), seguido por los CEFV con 25% (93) y los CIFV con 12% (44). Para los años 2007 y 2008 la industria farmacéutica fue por mucho la que envió el mayor número de reportes de sospechas de RAM's.

En 2006 el sistema peruano de farmacovigilancia (SPFV), recibió un 49.7% (355) de reportes de sospechas de RAM's provenientes de la IF y un 50.3% (360) de reportes de sospechas de RAM's por parte de profesionales del sector salud.⁸ Casi el total de los reportes de sospechas de RAM's que se enviaron al SPFV está dividido por mitad entre la IF y el resto de los reportantes.⁸

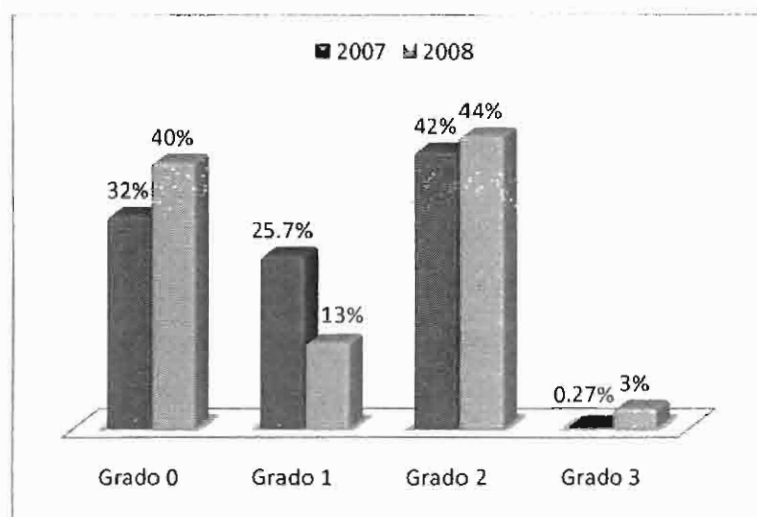
Sin embargo, en España, dado que tienen el programa de reportes de sospechas de RAM's a través de la tarjeta amarilla, los reportes son enviados principalmente a través de la tarjeta amarilla.⁶⁵ En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) en el año 2006 recibió un 75% (7701) de los reportes de sospechas de RAM's a través de la tarjeta amarilla y sólo un 10% (1067) de los reportes de sospechas de RAM's por parte de la IF. Aunque la IF es la segunda fuente que notifica los reportes de sospechas, es superada por mucho por la tarjeta amarilla.⁶⁵

En México, es obligatorio para las industrias farmacéuticas reportar las sospechas de RAM's, lo que se evidencia en el resultado anteriormente descrito para 2007 y 2008. Sin embargo, aunque es obligatorio reportar también para los hospitales lo hacen en menor proporción respecto a otros países, por ejemplo en Costa Rica.⁶⁶ El CNFV de Costa Rica en 2008 recibió un 74% (713) de reportes de sospechas de RAM's provenientes de hospitales y menos de un 10% (77) de reportes por parte de la IF.⁶⁶

Pese a que en México existe un marco jurídico y una Norma Oficial Mexicana sobre instalación y operación de la farmacovigilancia en la que se obliga a notificar

las sospechas de RAM's al CNFV, aún no se han establecido sanciones para las instituciones que no reporten.

Figura 5. Calidad de la información de sospechas de RAM's contenida en los reportes durante 2007 y 2008.



En la Figura 5 se puede observar que para el año 2007 el grado de la calidad de la información del total de los reportes de sospechas de RAM's (370) analizados, en su mayoría fueron de grado 2 con 42% (154), seguida por grado 0 con 32% (119), grado 1 con 25.7% (96) y por último grado 3 con 0.27% (1). Asimismo para el año 2008 del total de los reportes analizados (371), la mayoría tuvieron una calidad de información de grado 2 con 44% (163), seguido por una calidad de información de grado 0 con 40% (148), grado 1 con 13% (48) y finalmente grado 3 con 3% (12).

Como ya se mencionó anteriormente, un grado 3 de calidad de información se da cuando hay una readministración del medicamento en sospecha y reaparece la sospecha de RAM. Es poco común que se presente dicha situación por cuestiones éticas, además de que el paciente algunas veces ya no acepta que se le vuelvan a readministrar el medicamento que le causó la molestia. Por lo tanto,

se busca tener un grado de calidad de información 2, ya que es el más completo y se puede realizar de una manera más precisa la evaluación de la causalidad de la sospecha de RAM.

Aunque para los años de 2007 y 2008 el grado de calidad de información que mayor predominó fue el grado 2 con un porcentaje de 42% (154) para 2007 y 44% (163) para 2008, la situación sigue siendo preocupante. Si se suman el porcentaje de los grados de calidad de información 0 y 1 para 2007 el resultado será de 58% y para 2008 de 53%, es decir la mayoría de los reportes de sospechas de RAM's siguen conteniendo información incompleta, lo que limita la efectividad del análisis.

En la Figura 6 se observa que del total de los reportes analizados que fueron enviados por los CEFV (96) para el año 2007, la mitad de ellos (48), tuvieron una calidad de información de grado 2, seguida por un 31% (30) de calidad de información de grado 1, 18% (17) de calidad de información grado 0 y 1% (1) de calidad de información grado 3. Para el año 2008, la mayoría de los reportes revisados para los CEFV presentaron un grado de calidad de información 2 con un porcentaje de 57% (53), seguida por un grado de calidad de información 0 con un porcentaje de 22% (20), grado de calidad de información 1 con 17% (16) y por último un grado de calidad de información 3 con un porcentaje de 4% (4).

Figura 6. Calidad de la información de sospechas de RAM's contenida en los reportes analizados de los CEFV durante 2007 y 2008.

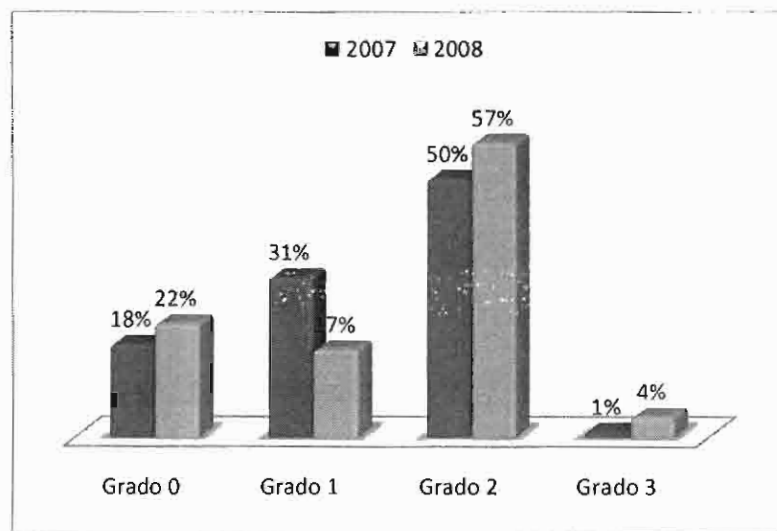
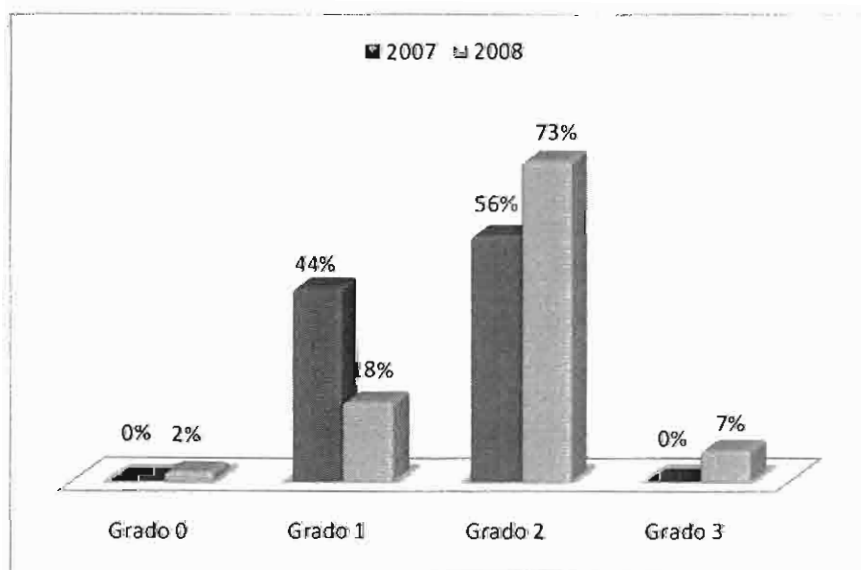


Figura 7. Calidad de la información de sospechas de RAM's contenida en los reportes analizados de los CIFV durante 2007 y 2008.

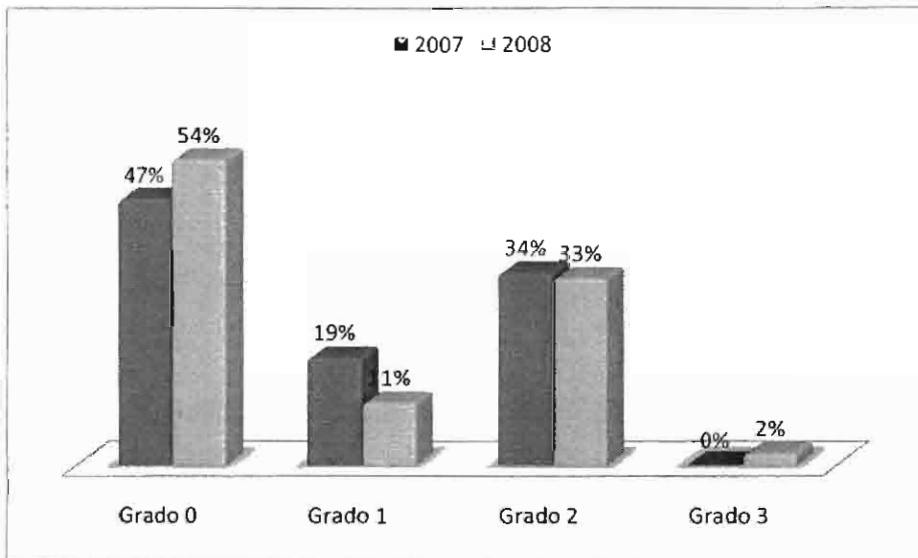


En la Figura 7 se puede observar que para el año 2007 los reportes analizados de los CIFV (59) tuvieron predominantemente una calidad de información de grado 2, con un porcentaje de 56% (33), seguida por una calidad de información de grado 1 con 44% (26). No hubo reportes de sospechas de RAM's en 2007 con calidad de información 0 y 3.

En la Figura 7 se observa que para el año 2008 la mayoría de los reportes de sospechas de RAM's enviados por los CIFV fueron de grado 2 con un porcentaje de 73% (32), seguido por el grado de calidad de información 1 con un porcentaje de 18% (8), grado de calidad de información de grado 3 con un porcentaje de 7% (3) y finalmente el grado de calidad de información 0 con 2% (1).

En la Figura 7, se observa que en el año 2008, la mayoría de los reportes de sospechas de RAM's que fueron enviados al CNFV por parte de los CIFV tuvieron un grado de calidad de información óptimo ya que el 73% (32) de ellos fueron grado 2.

Figura 8. Calidad de la información de sospechas de RAM's contenida en los reportes analizados de la IF durante 2007 y 2008.



En la Figura 8 se observa que para el año 2007 de los reportes analizados que fueron enviados por la IF (215), en mayor porcentaje presentaron un grado de calidad de información 0, 47% (102), seguido por un grado de calidad de información 2, 34% (73), grado 1, 19% (40) y ningún reporte de sospecha de RAM con una calidad de información grado 3. Para el año 2008 se puede apreciar que el grado de calidad de información 0 ocupó la mayor parte de los reportes de sospechas de RAM's enviados por la IF, 54% (127), seguido del grado de calidad de información 2 con 33% (78), grado de calidad de información 1 con 11% (24) y finalmente el grado de calidad de información 3 con 2% (5).

Aunque la IF es la que envía mayor número de reportes de sospechas de RAM's al CNFV, en su mayoría los reportes tienen una calidad de información de grado 0 para 2007 y 2008, a diferencia los CIFV y CEFV que presentaron en su mayor parte reportes de sospechas de RAM's con una calidad de información de grado 2 para ambos años. Si bien es cierto que en México es obligatorio notificar las RAM's, no se ha establecido ninguna ley que exija que los reportes tengan información completa para poder realizar adecuadamente una evaluación de la causalidad y ejecutar análisis de riesgo precisos. En España, a diferencia, existe un comité técnico nacional de farmacovigilancia que analiza la información de los reportes de sospechas de RAM's para la generación de señales.⁶⁷ Sin embargo, los reportes de sospechas que se analizan deben de estar contenidos en una base de datos central, llamada Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA). Si los reportes de sospechas de RAM's que se envían al sistema español de farmacovigilancia no cumplen con la información mínima requerida por FEDRA, son rechazados y la información que contienen se considera que no es útil para generar señales de alerta.⁶⁷

En la Figura 9 se observa que para el año 2007 la mayoría de las sospechas de RAM's analizadas en los 370 reportes fueron leves, con un porcentaje de 67% (249), seguidas por las sospechas de RAM's moderadas con un porcentaje de

25% (93). Las sospechas de RAM's graves y letales se presentaron con menor frecuencia, 6% (23) fueron sospechas graves y 2% (5) letales.

Para el año 2008 se observa un 63% (235) de reportes con sospechas de RAM's leves, 30% (107) moderadas, 5% (20) graves y 2% (9) letales. Un patrón similar también se ha observado en otros países tales como Cuba.⁶⁸ Para el año 2007 del total de los reportes de sospechas de RAM's que fueron enviados al centro nacional de farmacovigilancia de Cuba, 51.2% (3350) fueron RAM's leves, 47.1% (3262) moderadas, 1.4% (95) graves y 0.3% (20) letales.⁶⁹

A pesar de que los resultados de Cuba son similares a los obtenidos en México en los años 2007 y 2008, la frecuencia de letalidad es mayor en nuestro país. El porcentaje de RAM's letales en Cuba fue de 0.3% en 2007 y de 0.32% de RAM's en EUA, según lo revelado en 39 estudios prospectivos de pacientes hospitalizados.^{43, 68} Pese a que en el presente trabajo se están analizando las sospechas de RAM's y los resultados de Cuba y EUA están hechos sobre RAM's podemos apreciar que en México se necesita buscar medidas para disminuir las muertes causadas por el uso de los medicamentos.^{43, 68}

Figura 9. Gravedad de los reportes (370) de sospechas de RAM's analizados para 2007 y para 2008 (371).

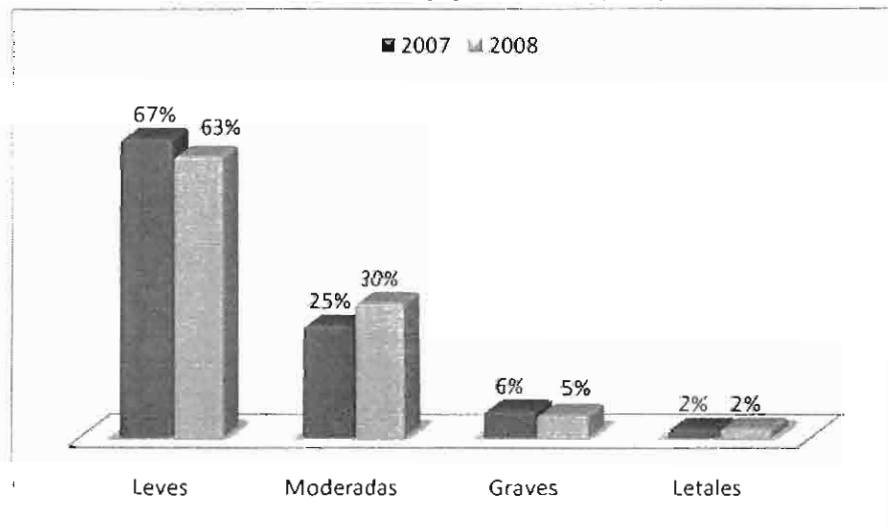
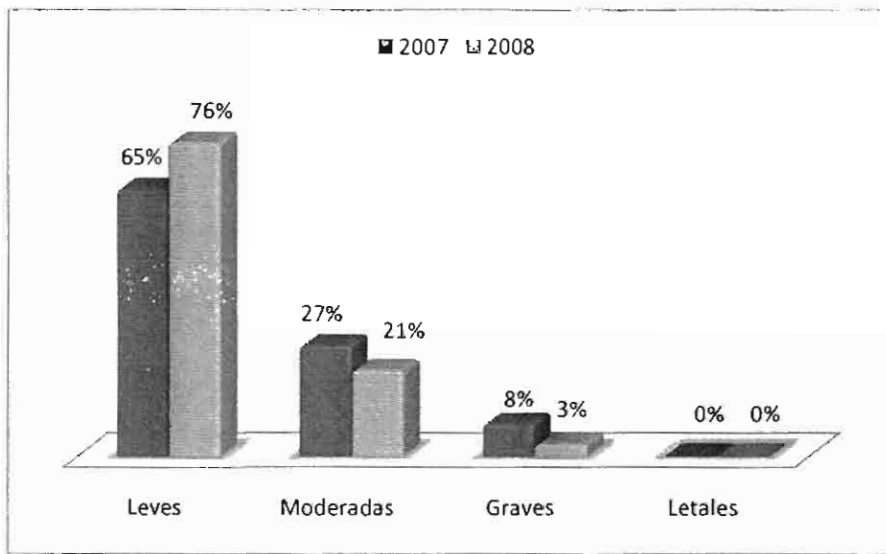


Figura 10. Gravedad de los reportes de sospechas de RAM's analizados para 2007 y 2008 enviados por los CEFV.

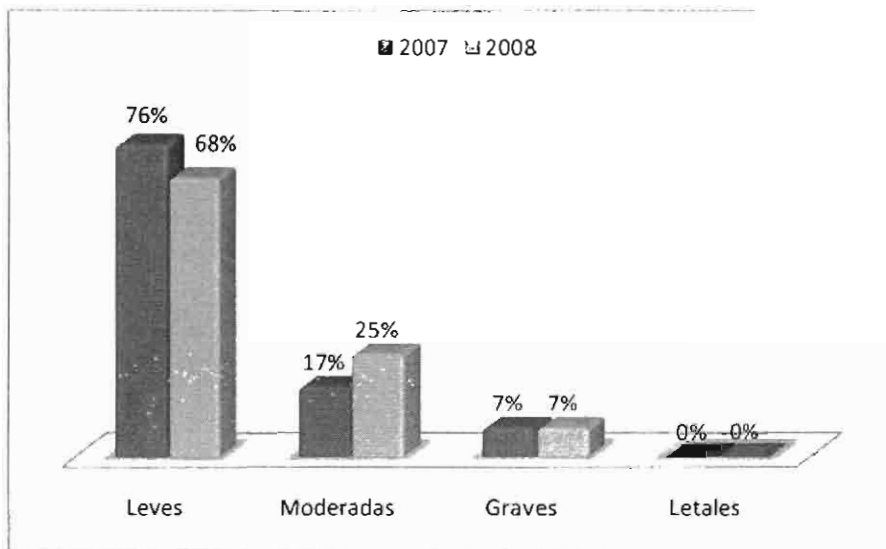


En la Figura 10 se puede observar que para el año 2007 de los 96 reportes de sospechas de RAM's que se analizaron provenientes de los CEFV la mayoría de ellos fueron sobre sospechas de RAM's leves, 65% (62), 27% (26) moderadas y 8% (8) graves, no hubo sospechas de RAM's letales. Para el año 2008 de los 93 reportes de sospechas de RAM's enviados por los CEFV, 76% (71) fueron sobre sospechas de RAM's leves, 21% (19) sobre sospechas de RAM's moderadas y 3% (3) sobre sospechas graves y al igual que en 2007 no hubo sospechas de RAM's letales.

En la Figura 11 se observa que para el año 2007 los reportes de sospechas de RAM's enviados por parte de los CIFV (59) fueron principalmente sobre sospechas de RAM's leves 76% (45); las sospechas de RAM's moderadas ocuparon un 17% (10) y las sospechas de RAM's graves un 7% (4). Al igual que para los CEFV no se presentaron sospechas de RAM's letales.

Para el año 2008, de los 44 reportes de sospechas de RAM's enviados por los CIFV los que predominaron fueron los reportes que contenían sospechas de RAM's leves con 68% (30), seguidos por los reportes de sospechas de RAM's moderadas con 25% (11) y por último las sospechas de RAM's graves con 7% (3). Tampoco se presentaron RAM's letales provenientes de los CIFV.

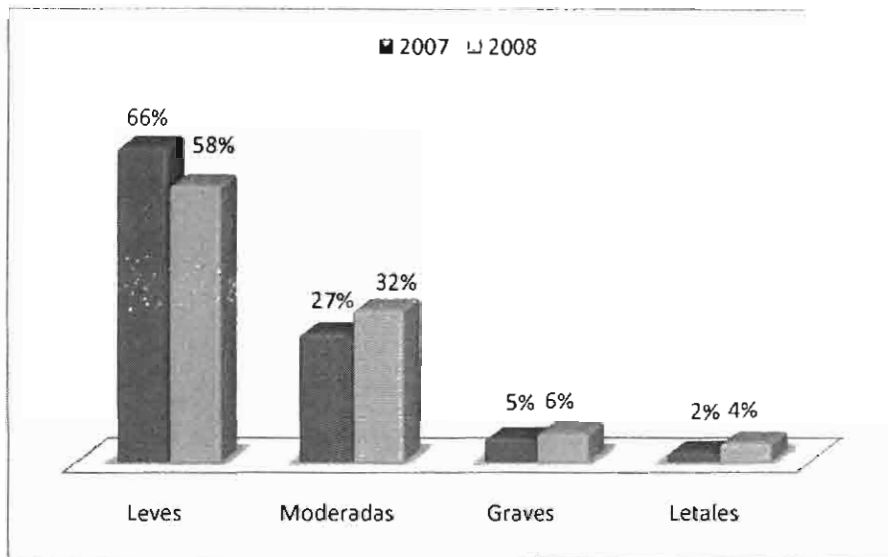
Figura 11. Gravedad de los reportes de sospechas de RAM's analizados para 2007 y 2008 enviados por los CIFV.



La Figura 12 muestra la gravedad de los reportes de sospechas de RAM's analizados para 2007 y 2008 que fueron enviados por parte de la IF. En 2007 de los 215 reportes de sospechas de RAM's 66% (142) fueron sobre sospechas leves, 27% (57) moderadas, 5% (11) graves y 2% (5) letales.

Para 2008 de los 234 reportes, las sospechas de RAM's que predominaron fueron leves con 58% (135), seguidas de las sospechas moderadas con 32% (76), después las sospechas graves con 6% (14) y finalmente las sospechas de RAM's letales con 4% (9).

Figura 12. Gravedad de los reportes de sospechas de RAM's analizados para 2007 y 2008 enviados por la IF.



Tanto para el año 2007 como para el 2008 las sospechas de RAM's letales únicamente provinieron de la IF. Para ningún año se presentaron sospechas de RAM's letales provenientes de los CEFV y CIFV. El resultado evidencia la necesidad de una regulación más estricta para la IF, ya que es necesario disminuir la frecuencia de letalidad que como ya se mencionó es más alta que la reportada en EUA y en Cuba.^{43, 68}

En los 370 reportes analizados para el año 2007 se encontraron 621 sospechas de RAM's. En la Tabla 6 se puede observar el porcentaje por grupo terapéutico de las sospechas de RAM's contenidas en los reportes para el año 2007 (370).

Tabla 6. Frecuencia de sospechas de RAM's por grupo terapéutico en el total de los reportes analizados para 2007 (370).

| No. | Grupo terapéutico | n | Frecuencia % |
|-----|-------------------------------------|------------|--------------|
| 1 | Hormonales | 68 | 18.4 |
| 2 | Antibióticos | 46 | 12.4 |
| 3 | Anticolvulsivantes y antidepresivos | 45 | 12.1 |
| 4 | Antihipertensivos | 40 | 10.8 |
| 5 | AINE's | 30 | 8.1 |
| 6 | Medicamentos para dejar de fumar | 20 | 5.4 |
| 7 | Gastrointestinales | 18 | 4.9 |
| 8 | Medicamentos contra la osteoporosis | 18 | 4.9 |
| 9 | Antineoplásicos | 15 | 4 |
| 10 | Broncodilatadores y antiasmáticos | 14 | 3.8 |
| 11 | Antihistamínicos | 11 | 3 |
| 12 | Otros grupos terapéuticos | 45 | 12.1 |
| | TOTAL | 370 | 99.9 |

En la Tabla 6, se observa que en el 2007, los grupos terapéuticos con mayor número de reportes de sospechas de RAMs, en orden descendiente, fueron: el grupo de los hormonales 18.4% (68), los antibióticos con 12.4% (46), los anticonvulsivantes y antidepresivos 12.1% (45), los antihipertensivos 10.8% (40), los AINE's con 8.1% (30), los medicamentos para dejar de fumar 5.4% (20), los gastrointestinales 4.9% (18), los medicamentos contra la osteoporosis 4.9% (18), los antineoplásicos 4% (15), los broncodilatadores y antiasmáticos 3.8% (14) y los antihistamínicos 3% (11).

En el año 2007, el 61.8% (229) de los reportes de sospechas de RAM's lo representaron cinco grupos terapéuticos. Los cuales fueron hormonales, antibióticos, anticonvulsivantes y antidepresivos, anihipertensivos y AINE's.

Para el año 2008 se revisaron 371 reportes de sospechas de RAM's, en los cuales se encontraron 608 sospechas. En la Tabla 7 se puede observar el porcentaje por grupo terapéutico de las sospechas de RAM's contenidas en los reportes para el año 2008 (371).

Tabla 7. Frecuencia de sospechas de RAM's por grupo terapéutico en el total de los reportes analizados para 2008 (371).

| No. | Grupo terapéutico | n | Frecuencia % |
|-----|-------------------------------------|------------|--------------|
| 1 | Hormonales | 51 | 13.7 |
| 2 | Antibióticos | 48 | 12.9 |
| 3 | Antihipertensivos | 35 | 9.5 |
| 4 | Medicamentos contra la obesidad | 35 | 9.5 |
| 5 | Medicamentos para dejar de fumar | 33 | 8.9 |
| 6 | Anticonvulsivantes y antidepresivos | 26 | 7 |
| 7 | AINE's | 25 | 6.7 |
| 8 | Medicamentos contra la osteoporosis | 22 | 5.9 |
| 9 | Hipoglucemiantes | 15 | 4 |
| 10 | Anestésicos | 13 | 3.5 |
| 11 | Antineoplásicos | 13 | 3.5 |
| 12 | Gastrointestinales | 13 | 3.5 |
| 13 | Inmunomoduladores | 12 | 3.2 |
| 14 | Otros grupos terapéuticos | 30 | 8.1 |
| | TOTAL | 371 | 99.9 |

En la Tabla 7, se observa que en el 2008, los grupos terapéuticos con mayor número de reportes de sospechas de RAMs, en orden descendiente, fueron: el grupo de los hormonales 13.8% (51), los antibióticos 12.8% (48), los antihipertensivos 9.5% (35), los medicamentos contra la obesidad 9.5% (35), los medicamentos para dejar de fumar 8.9% (33), anticonvulsivantes y antidepresivos 7% (26), los AINE's 6.7% (25), los medicamentos contra la osteoporosis 5.9% (22), los hipoglucemiantes 4% (14), los anestésicos 3.5% (13), antineoplásicos 3.5% (13), gastrointestinales 3.5% (13) e inmunomoduladores 3.2% (12).

En el año 2008, el 61.5% (228) de los reportes de sospechas de RAM's lo representaron seis grupos terapéuticos. Los cuales fueron hormonales, antibióticos, antihipertensivos, medicamentos contra la obesidad, medicamentos para dejar de fumar y anticonvulsivantes.

Los grupos terapéuticos con mayor cantidad de reportes de sospechas de RAM's en 2008 fueron casi los mismos que en 2007. Sin embargo, en 2008 aparecieron grupos terapéuticos con alto número de reportes de sospechas de RAM's que no se reportaron en 2007 con la misma frecuencia, tales como los anestésicos, hipoglucemiantes y los medicamentos contra la obesidad. Asimismo en el año 2007 los broncodilatadores y antihistamínicos aparecieron en los grupos terapéuticos con mayor frecuencia de reportes de sospechas de RAM's y no en 2008 (Tablas 6 y 7).

Del total de los reportes de sospechas de RAM's que llegaron a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UNCFV) de Cuba en el año 2005, los grupos terapéuticos que con mayor frecuencia se reportaron fueron antibióticos con un 31.2% (2192), seguido por los AINE's con 17.1% (1201) y en tercer lugar por los antihipertensivos con un porcentaje de 11.6% (815).⁷⁰ A su vez en las provincias españolas de la comunidad Valenciana (Alicante, Castellón, Valencia)

en 2006, los grupos terapéuticos de los que se enviaron reportes de sospechas de RAM's con mayor frecuencia fueron los antibióticos con un 15.4% (79), seguido de los antineoplásicos con un 10.9% (56) y en tercer lugar anticonvulsivantes, antidepresivos y ansiolíticos con un 7.2% (37).⁷¹

El patrón de frecuencia de reportes de sospechas de RAM's de México para 2007 y 2008 es similar que el de otros países.^{70,71} Aunque los grupos terapéuticos antes mencionados no se encuentran con la misma frecuencia en los diversos países, si aparecen en los 10 grupos que con mayor frecuencia generaron sospechas de RAM's, al igual que en México. Razón por lo que los medicamentos mencionados deben de utilizarse con precaución, cuidado y sobre todo mantener una vigilancia estrecha del uso de los mismos.

Tabla 8. Resumen de los reportes de sospechas de RAM's de los medicamentos más reportados de cada grupo terapéutico y (o) de los cuales se reportaron sospechas de RAM's graves y (o) letales para el año 2007.

| Gpo. Terapéutico | Medicamento | % (No. re reportes) | Efectos adversos más frecuentes y (o) graves | OR | IC 95% |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------|--|---------------------|-----------------------------------|
| Hormonales | Drospirenona-etinillestradiol | 52 (36) | Alteraciones de la menstruación Metrorragia | 19.3 25.3 | 15.3-24.4 15.8-40.5 |
| Antibióticos | Sulfametoxazol-trimetoprim | 30.4 (14) | Erupción cutánea Prurito Edema facial | 9.2 11.6 13.4 | 8.9-9.5 11.0-12.2 11.2-16.1 |
| | Penicilina | 9.9 (5) | Shock anafiláctico | 19.0 | 8.3-43 |
| | Cefalexina | 6.5 (3) | Shock anafiláctico | 76.7 | 29.5-199.4 |
| | Amikacina | 2.1 (1) | Síndrome del hombre rojo | ---- | ----- |
| | Vancomicina | 2.1 (1) | Síndrome del hombre rojo | ---- | ----- |
| Anticonvulsivantes y antidepresivos | Carbamazepina | 20.9 (9) | Erupción cutánea Mareo Somnolencia | 5.2 6.1 5.7 | 4.4-6.2 5.1-7.3 4.4-7.4 |
| | Topiramato | 6.9 (3) | Shock anafiláctico | 75.1 | 29-194.2 |

| | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------|---|--|--|
| | Ácido valproico | 2.2 (1) | Pancreatitis | --- | ---- |
| Antihipertensivos | Valsartán-hidroclorotiazida | 40 (16) | Ineficacia terapéutica Gripe Cefalea Tos Hipotensión Falla cardiaca | 18.8 13.6 1.6 10.9 9.3 17.7 | 13.3-26.2 9.0-20.4 1.5-1.7 7.4-16.2 7.4-11.6 9.3-33.6 |
| | Valsartán | 27.5 (11) | Trombosis Muerte por insuficiencia renal | ---- 15.1 | ---- 13.2-38.0 |
| AINE's | Diclofenaco | 20 (6) | Cefalea Mareo Depresión respiratoria Alteración de la conciencia | 4.4 3.4 25.5 ---- | 2.9-6.6 2.3-5.1 10.4-60.5 ---- |
| | Paracetamol | 20 (6) | Erupción cutánea Prurito | 3.4 7.6 | 2.3-5.1 5.8-9.9 |
| | Metamizol | 13.3 (4) | Hipoplasia granulocítica | ---- | ---- |
| | Ketorolaco | 6.6 (2) | Shock anafiláctico | 21.8 | 9.5-50.1 |
| Medicamentos para dejar de fumar | Vaneciclina | 100 (20) | Náuseas Cefalea Trastornos de sueño, pesadillas Vómito Cambios de humor | 1.5 2.4 7.7 4.4 16.9 | 1.1-2.1 2.1-5-3 7.5-7.9 1.7-11.4 9.4-30.4 |
| Gastrointestinales | Metoclopramida | 50 (9) | Taquicardia Ansiedad Insuficiencia respiratoria Edema facial Mareo | 5.4 5.1 9.1 1.5 0.84 | 4.1-7.0 3.9-6.6 3.7-24.3 0.75-3.0 0.42-1.7 |
| Medicamentos contra la osteoporosis | Teriparatida | 66.7 (12) | Calambres Cefalea Mareo Dolor en el cuerpo Dolor en sitio de inyección | 49.2 2.1 3.2 3.7 6.4 | 28.9-83.6 1.9-2.3 2.9-3.5 2.5-5.5 3.9-10.4 |
| Antineoplásicos | Doxorrubicina | 20 (3) | Cefalea Edema facial Vómito | 8.4 8.3 7.1 | 4.4-15.9 3.7-18.3 5.4-9.2 |
| | Trastuzumab | 13.3 (2) | Dificultad respiratoria Hipotensión | 68.2 18.4 | 27.3-136 8-42.3 |
| | Metotrexato | 13.3 (2) | Pancitopenia Mucositis | ---- ---- | ---- ---- |
| | Megestrol | 6.7 (1) | Insuficiencia androgénica | ---- | ---- |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|----------|--------------------------|------|-----------|
| | Imatinib | 6.7 (1) | Muerte | ---- | ---- |
| Broncodilatadores y antiasmáticos | Salbutamol | 50 (7) | Taquicardia | 49.8 | 35.6-69.7 |
| Antihistamínicos | Loratadina | 45.5 (5) | Somnolencia | ---- | ---- |
| Otros grupos terapéuticos | Tadalafil | 8.8 (4) | Hiperplasia prostática | ---- | ---- |
| | Metformina | 8.8 (4) | Hipoglucemia | ---- | ---- |
| | Pegabtanib | 2.2 (1) | Endoftalmitis | ---- | ---- |
| | Lopanivir-ritonavir | 2.2 (1) | Dislipidemia | ---- | ---- |
| | Insulina lispro | 2.2 (1) | Muerte por paro cardiaco | 30.5 | 13.4-70.1 |

En la Tabla 8 se puede apreciar que para el año 2007, del grupo terapéutico de los hormonales, el medicamento del que se enviaron más reportes de sospechas de RAM's fue el anticonceptivo drospirenona-etinilestradiol (DEE), con un porcentaje de 52% (36). Las sospechas de RAM's más reportadas por dicho medicamento fueron: alteraciones de la menstruación con 32.6% (16) y metrorragia con 8.2% (4).

La OR de la sospecha de alteraciones de la menstruación fue de 19.3 y el IC de 15.3-24.4 (95%). Dicho resultado demuestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el DEE.

La OR de la sospecha de metrorragia fue de 15.8 y el IC 15.8-40.5 (95%). De acuerdo con la OR la sospecha de metrorragia está asociada a la DEE.

Al revisar la literatura médica se encontró que las sospechas de RAM's antes mencionadas si son RAM's conocidas por la administración de DEE.^{72,73}

No se reportaron sospechas de RAM's graves y letales para dicho medicamento, solamente sospechas de RAM's leves y moderadas. Sin embargo, en los registros médicos del área se encuentran registradas RAM's graves causadas por problemas cardiovasculares y endócrinos tales como tromboembolias e infartos,

debido al uso de DEE. Mismas que no se encontraron en los reportes analizados (370) para 2007. Como ya se ha mencionado, el sub reporte es uno de los principales problemas que se presentan en México y en otros países, lo que pudiera ser una posible razón por lo cual las RAM's graves y letales no aparecen en los reportes de sospechas de RAM's.^{72,73}

De la muestra analizada para 2007 (370), sulfametoxazol-trimetoprim (SMT) fue el antibiótico más reportado 30.4% (14). Como se observa en la Tabla 8, las sospechas de RAM's más frecuentes por SMT fueron: erupción cutánea con 33.3% (7), prurito con 28.6% (6) y edema facial con 23.8% (4).

La OR para sospecha de erupción cutánea fue de 9.2 y el IC de 8.9-9.5 (95%). Resultado que muestra que si hay asociación entre la erupción cutánea y SMT.

El resultado de la OR para la sospecha de prurito fue de 11.6 y el IC de 11.0-12.2 (95%). De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está asociada con el SMT.

La OR de la sospecha de edema facial fue de 13.4 y el IC de 11.2-16.1 (95%). El resultado estadístico muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el SMT.

Al revisar la bibliografía científica se encontró que 75% de las RAM's causadas por la administración de SMT se manifiestan en la piel. En la presente investigación, el porcentaje de sospechas de RAM's manifestadas en la piel por SMT fue de 80.9%, resultado muy similar al reportado en la literatura.⁷⁴

De los 46 reportes de sospechas de RAM's analizados para 2007, en el grupo terapéutico de los antibióticos se reportaron 8.7% (4) de sospechas de RAM's

graves (Tabla 8). Dichas sospechas fueron shock anafiláctico por penicilina y cefalexina y síndrome del hombre rojo por amikacina y vancomicina.

El resultado de la OR para la sospecha de shock anafiláctico por penicilina fue de 19.0 y el IC fue de 8.3-43 (95%). De acuerdo al resultado de la OR la sospecha de RAM está relacionada con penicilina.

La OR de la sospecha de shock anafiláctico por cefalexina fue de 76.7 y el IC de 29.5-199.4 (95%). Según la OR la sospecha de RAM está relacionada con cefalexina.

Al revisar la bibliografía médica se encontró que las reacciones anafilácticas están bien documentadas tanto para penicilinas como para cefalexina, así como la gravedad de las mismas y la OR confirma la relación del shock anafiláctico y penicilina y (o) cefalexina.^{73, 75}

No fue posible calcular la OR para la sospecha de síndrome del hombre rojo, debido a que en los 370 reportes analizados para el año 2007 solamente se encontró un reporte de amikacina y uno de vancomicina. Sin embargo, el síndrome del hombre rojo según lo revisado en la bibliografía médica, es un efecto adverso directo del goteo intravenoso rápido de vancomicina sobre las células cebadas, lo que provoca la liberación de histamina y por lo tanto la aparición de los síntomas. No se encontró información sobre el síndrome del hombre rojo por amikacina.⁷⁶

La carbamazepina fue el medicamento más reportado del grupo terapéutico de los anticonvulsivantes con un porcentaje de 20.9 % (9) (Tabla 8). Las sospechas de RAM's que se encontraron con mayor porcentaje por carbamazepina en 2007 fueron las siguientes: erupción cutánea con 35% (4), mareo con 24% (4) y somnolencia con 3% (3).

La OR de la sospecha de erupción cutánea fue de 5.2 y el IC fue de 4.4-6.2 (95%). El resultado de la OR muestra que si hay asociación entre la sospecha de RAM y carbamazepina.

La OR de la sospecha de mareo fue de 6.1 y el IC de 5.1-7.3 (95%). De acuerdo a la OR si existe asociación entre la sospecha de RAM y carbamazepina.

La OR de la sospecha de somnolencia fue de 5.7 y el IC fue de 4.4-7.4 (95%). De acuerdo al resultado anterior si existe relación entre carbamazepina y la presencia de somnolencia.

Los resultados anteriormente mencionados se corroboran con lo encontrado en la literatura médica, en la cual se encontró que los eventos adversos más frecuentes por el uso de carbamazepina son mareo, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, vómito, toxicosis hematológica grave, reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan en la piel causando erupción cutánea, dermatitis y otras afectaciones.^{73,75,77}

Las sospechas de RAM's reportadas para carbamazepina fueron leves y moderadas, no se reportaron sospechas de RAM's graves. Sin embargo, en la literatura médica se encontró que algunas RAM's por carbamazepina son graves.⁷⁷

De los 43 reportes de sospechas de RAM's pertenecientes al grupo terapéutico de los anticonvulsivantes y antidepresivos, 4.6% (2) contenían información sobre sospechas de RAM's graves. Dichas sospechas fueron las siguientes: shock anafiláctico por topiramato y pancreatitis por ácido valproico.

La OR de la sospecha de shock anafiláctico fue de 75.1 y el IC de 29-194.2 (95%). El resultado de la OR muestra una fuerte asociación entre la sospecha de

RAM y el topiramato. Al revisar la bibliografía no se encontró la sospecha de shock anafiláctico entre los eventos adversos conocidos por la administración de topiramato. Aunque se registra que algunos anticonvulsivos pueden causar reacciones anafilácticas y pseudoalérgicas, el topiramato no aparece en la lista de los principales anticonvulsivos que podrían causarlo.^{75,77}

No fue posible determinar la OR para la sospecha pancreatitis por ácido valproico, debido que en los 370 reportes analizados para el año 2007 solamente se encontró un reporte de sospecha de RAM por dicho medicamento. Aunque no se determinó la OR para el ácido valproico y la aparición de pancreatitis, en la bibliografía científica se encontró que la administración de ácido valproico puede causar pancreatitis hemorrágica que pone en peligro la vida.^{77,78}

De los antihipertensivos, el medicamento que apareció con mayor frecuencia en los reportes de sospechas de RAM's fue valsartán-hidroclorotiazida (VHT) con un porcentaje de 44.7% (16) (Tabla 8).

Las sospechas que se encontraron con mayor frecuencia en los reportes de sospechas de RAM's por VHT en 2007 fueron: hipertensión (ineficacia terapéutica) 11.4% (4), cefalea 11.4% (4), gripe 8.6% (3), tos 8.6% (3), hipotensión 8.6% (3) y falla cardiaca 5.7% (2).

La sospecha de hipertensión (ineficacia terapéutica) tuvo una OR de 18.8 con un IC de 13.3-26.2 (95%), resultado que muestra la asociación entre la sospecha de RAM y VHT.

La OR de la sospecha de cefalea fue de 1.6 y el IC fue de 1.5-1.6 (95%). De acuerdo con la OR la cefalea está asociada al VHT.

Para la sospecha de gripe la OR fue de 13.6 y el IC de 9.0-20.4 (95%). El resultado muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y la gripe.

La OR de la sospecha de tos fue de 10.9 y el IC fue de 7.4-16.2 (95%). De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está asociada al VHT.

La OR de la sospecha de hipotensión fue de 9.3 y el IC al 95% fue de 7.4-11.6. Dicho resultado muestra la clara asociación entre la hipotensión y VHT.

La sospecha de falla cardiaca tuvo una OR de 17.7 y un IC de 9.3-33.6 (95%). De acuerdo con la OR la falla cardiaca estuvo relacionada con VHT.

Al revisar la literatura científica se encontró que la hipotensión es una RAM conocida por la administración de valsartán.⁷⁹ Asimismo, en un estudio prospectivo de cohorte realizado en Southampton, Inglaterra, para conocer la seguridad de valsartán, se encontró que infecciones del tracto respiratorio tales como gripe estuvieron relacionadas con el uso de valsartán, de la misma manera la falla cardiaca.² Se han realizado estudios clínicos para determinar si el uso de valsartán está relacionado con la disminución de la falla cardiaca, en algunos de ellos se ha publicado que disminuye la cantidad de pacientes con dicho problema, pero en el estudio prospectivo de cohorte ya mencionado, la falla cardiaca fue una de las sospechas de RAM's más reportadas. Por otro lado, el uso de hidroclorotiazida puede ocasionar disminución en el K^+ , lo que influye sobre la fibrilación ventricular isquémica y produce muerte súbita de origen cardiaco.⁸⁰

Se encontró que la aparición de tos por valsartán es muy rara, no se encontró información sobre la aparición de cefalea por valsartán/hidroclorotiazida.^{79,80}

Las sospechas de RAM's por valsartán/hidroclorotiazida fueron leves, moderadas, graves (hipotensión, hipertensión) y uno de los pacientes que presentó falla cardiaca murió.

También por valsartán se reportó una sospecha de RAM's grave la cual fue: trombosis con 9.1% (1) y una letal que fue muerte por insuficiencia renal con 9.1% (1) (Tabla 8).

Para la sospecha de trombosis no se calculó la OR, debido a que únicamente se reportó por valsartán. Sin embargo, al revisar la bibliografía médica se encontró que el estudio clínico de cohorte realizado en Southampton, Inglaterra, reveló que de 18 pacientes que tomaron valsartán 3 de ellos desarrollaron trombocitosis.²

La OR para la sospecha de muerte por insuficiencia renal fue de 15.1 y el IC de 13.2-38.0, resultado que demuestra la asociación entre la sospecha de RAM y valsartán. Al revisar la literatura médica se encontró que la falla renal es un evento adverso conocido por la administración de valsartán.^{2, 79, 80}

En la Tabla 8 se observa que del grupo de los AINE's, los medicamentos de los que se enviaron más reportes de sospechas de RAM's fueron: diclofenaco con 20% (6) y paracetamol con 20% (6).

Las sospechas de RAM's que se reportaron con mayor frecuencia por diclofenaco fueron cefalea con 15.4% (2), mareo con 15.4% (2), depresión respiratoria con 7.7% (1) y alteración de la conciencia con 7.7% (1).

La OR de la sospecha de cefalea fue de 4.4 y el IC de 2.9-6.6 (95%). La OR muestra que existe asociación entre la cefalea y el diclofenaco.

La OR para la sospecha de mareo fue de 3.4 y el IC al 95% fue de 2.3-5.1. Según la OR si existe asociación entre la aparición de la sospecha de RAM y el diclofenaco.

La OR de la sospecha de depresión respiratoria y alteración de la conciencia no se calculó, debido a que dichas sospechas únicamente se reportaron por diclofenaco. Al revisar la literatura médica no se encontró información sobre la aparición de alteración de la conciencia tras la administración de diclofenaco. La cefalea, el mareo y las reacciones de hipersensibilidad que incluyen manifestaciones cutáneas y dificultad respiratoria si son RAM's conocidas por la administración de diclofenaco.⁸¹

Las sospechas de RAM's que se reportaron en 2007 por diclofenaco fueron leves, moderadas y graves. Las sospechas de RAM's graves por diclofenaco fueron alteración de la conciencia y depresión respiratoria.

El paracetamol también encabezó la lista de los AINE's con mayor porcentaje de reportes de sospechas de RAM's. las sospechas más frecuentes que se encontraron en los reportes de paracetamol fueron: erupción cutánea con 23.1% (3) y prurito con 23.1% (3) (Tabla 8).

La OR de la sospecha de erupción cutánea fue de 3.4 y el IC fue de 2.3-5.1 (95%). De acuerdo con la OR existe asociación entre la erupción cutánea y el paracetamol.

La sospecha de prurito tuvo una OR de 7.6 con un IC de 5.8-9.9 (95%). Según la OR la sospecha de RAM está asociada al paracetamol.

Al revisar la bibliografía médica se encontró que la erupción cutánea y el prurito son RAM's conocidas por la administración de paracetamol. Todas las sospechas

de RAM's que se analizaron en 2007 sobre paracetamol fueron leves, aunque está bien documentada la necrosis hepática que puede ser fatal causada por sobredosis de paracetamol y el síndrome de Stevens Johnson que generalmente es de consecuencias fatales.⁸¹

Para el año 2007, en el grupo terapéutico de los AINE's se reportó un 13.3% (4) de sospechas graves, las cuales fueron: depresión respiratoria y alteración de la conciencia por diclofenaco como ya se mencionó, hipoplasia granúlocítica por metamizol y shock anafiláctico por ketorolaco.

La OR de hipoplasia granulocítica no se calculó, debido a que dicha sospecha únicamente se reportó por metamizol. Al revisar la literatura médica se encontró que la hipoplasia granulocítica si se ha reportado por metamizol.⁸¹

La OR de shock anafiláctico por ketorolaco fue de 21.8 y el IC de 9.5-50.1 (95%). De acuerdo a la OR, la aparición de shock anafiláctico estuvo relacionado con la administración de ketorolaco y al revisar la bibliografía se encontró que si es una RAM conocida aunque no común del ketorolaco.⁸¹

Vanericlina fue el único medicamento reportado en el grupo terapéutico de los medicamentos para dejar de fumar en 2007 (Tabla 8).

Las sospechas de RAM's más frecuentes por vanericlina fueron: Náuseas con 24.5% (13), cefalea con 15.1% (8), trastornos de sueño y pesadillas con 13.2% (7), vómito con 11.3% (6), cambios de humor con 5.6% (3).

La OR de la sospecha de náuseas con vanericlina fue de 1.5 y el IC fue de 1.1-2.1 (95%). De acuerdo con la OR la náusea está asociada a vanericlina.

La OR de la sospecha de cefalea fue de 2.4 y el IC fue de 2.1-5.3 (95%). Según la OR la cefalea está asociada a vanericlina.

La OR de la sospecha de trastornos de sueño y pesadillas fue de 7.7 y el IC de 7.5-7.9 (95%). El resultado muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y la vanericlina.

La sospecha de vómito presentó una OR de 4.4 y el IC fue de 1.7-11.4 (95%). De acuerdo a la OR si hay asociación entre la sospecha de RAM y vanericlina.

La sospecha de cambios de humor tuvo una OR de 16.9 y un IC de 9.4-30.4 (95%). Existe una clara asociación entre la sospecha de RAM y vanericlina.

Al revisar la literatura médica, se encontró que al igual que los resultados obtenidos en la presente investigación, las náuseas fueron la sospecha de RAM más reportada en una clínica del sur de Londres.⁸² Así como en un estudio de cohorte observacional sobre el perfil de seguridad de vanericlina en Inglaterra.⁸³

Asimismo en un ensayo clínico de fase III realizado en EUA, la náusea, el vómito, la cefalea, los trastornos de sueño, los cambios de humor y de conducta, se encontraron entre las sospechas de RAM's más reportadas.⁸⁴ Dado que la vanericlina es un medicamento nuevo, seguramente seguirán apareciendo nuevas sospechas de RAM's y RAM's que permitirán la evaluación correcta del riesgo-beneficio del medicamento.

En la literatura médica se registran la mayoría de RAM's por el uso de vanericlina de gravedad moderadas, en la presente investigación el 33.3% (21) de las sospechas de RAM's fueron moderadas y 66.7% (45) leves. No se reportaron sospechas graves.

El medicamento más reportado del grupo terapéutico de los gastrointestinales de fue la metoclopramida con 50% (9) (Tabla 8).

Las sospechas de RAM's que se reportaron con mayor frecuencia tras la administración de metoclopramida fueron: taquicardia con 13.6% (3), ansiedad con 13.6% (3), insuficiencia respiratoria con 9.1% (2), edema facial con 9.1% (2).

La OR para la sospecha de taquicardia fue de 5.4 y el IC fue de 4.1-7.0 (95%). resultado que evidencia la asociación entre la sospecha de RAM y metoclopramida.

La OR para la sospecha de ansiedad fue de 5.1, y el IC fue de 3.9-6.6 (95%). De acuerdo a la OR, existe una asociación entre la ansiedad y metoclopramida.

La sospecha de insuficiencia respiratoria tuvo una OR de 9.1 y un IC de 3.7-24.3 (95%). De acuerdo con la OR, existe asociación entre la sospecha y la metoclopramida.

La sospecha de mareo tuvo una OR de 0.84 y un IC de 0.42-1.7 (95%). De acuerdo con la OR la presencia de mareo no estuvo asociado con la metoclopramida.

La sospecha de edema facial presentó una OR de 1.5 y un IC de 0.75-3 (95%). De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está asociada con la administración de metoclopramida, sin embargo la sospecha puede presentarse sin tener relación con el medicamento.

Al realizar una búsqueda en la literatura médica no se encontraron las sospechas de RAM's arriba mencionadas entre las RAM's conocidas por la administración de metoclopramida. En la literatura médica se encontró que las RAM's más

comunes por metoclopramida son efectos extrapiramidales, distonías, disquinesia tardía y síntomas tipo parkinsonianismo.^{85,86,87} En modelos experimentales se ha demostrado que la metoclopramida contribuye al alargamiento del intervalo QT, lo que podría ser la causa de taquicardia.⁸⁸

Aunque no se reportaron sospechas de RAM's graves por metoclopramida, el 58.3% (14) fueron moderadas y 46.6 % (10) leves.

En la Tabla 8 se observa que de los medicamentos contra la osteoporosis, el más reportado fue teriparatida con 66.7% (12).

Las sospechas de RAM's que se reportaron con mayor frecuencia por teriparatida fueron: calambres con 14.3% (4), cefalea con 14.3% (4), mareo con 14.3% (4), dolor de cuerpo con 7.1% (2) y dolor en sitio de inyección con 7.1% (2).

La OR de la sospecha de calambres fue de 49.2 y el IC fue de 28.9-83.6 (95%). La OR muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el medicamento.

La OR de la sospecha de cefalea fue de 2.1 y el IC de 1.9-2.3 (95%). De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está asociada con teriparatida.

La OR de la sospecha de mareo fue de 3.2 y el IC de 2.9-3.5 (95%). Según la OR existe asociación entre las sospecha de RAM y teriparatida.

La OR de la sospecha de dolor en el cuerpo fue de 3.7 y el IC de 2.5-5.5 (95%). Según la OR el dolor en el cuerpo estuvo asociado con teriparatida.

La OR de la sospecha de dolor en el sitio de inyección fue de 6.4 y el IC de 3.9-10.4 (95%). Según la OR la sospecha de RAM está asociada con la administración de teriparatida.

Al revisar la literatura médica se encontró que los calambres, la cefalea, el mareo y el dolor en el sitio de inyección son RAM's que se han reportado por el uso de teriparatida. Sobre el dolor en el cuerpo por teriparatida no se encontró información.^{89, 90, 91}

Las sospechas de RAM's reportadas por el uso de teriparatida y para el resto de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en 2007 fueron leves y moderadas.

Entre los antineoplásicos más reportados en 2007 se encontró doxorubicina con un porcentaje de 20% (3) (Tabla 8).

Las sospechas de RAM's reportadas por doxorubicina fueron: cefalea con 40% (2), edema facial con 20% (1) y vómito con 20% (1).

La OR de la sospecha de cefalea fue de 8.4 y el IC de 4.4-15.9 (95%). De acuerdo a la OR existe asociación entre la cefalea y doxorubicina.

La OR de la sospecha de edema facial fue de 8.3% y el IC 3.7-18.3 (95%). De acuerdo a la OR la sospecha de RAM está asociada a la doxorubicina.

La sospecha de vómito tuvo una OR de 7.1 con un IC de 7.1-9.2 (95%). De acuerdo al resultado de la OR la sospecha de vómito está asociada a doxorubicina.

Al revisar la bibliografía médica se encontró que la cefalea, edema facial y vómito si están relacionadas a la administración de doxorubicina. Sin embargo, no son las RAM's más conocidas por la administración de dicho medicamento, ya que suelen ser más de tipo hematológico como leucopenia, anemia, trombocitopenia y de tipo cardiaco como arritmias y cardiomiopatías.^{92, 93}

Aunque en la literatura médica se registran RAM's graves por doxorubicina, no se reportaron sospechas de RAM's graves, en la muestra analizada para 2007 (370). Sin embargo, un 80% (4) de sospechas de RAM's fueron moderadas y 20 % (1) leves.^{92,93}

El 12.1% (4) de los reportes enviados en 2007 sobre medicamentos antineoplásicos, fueron sobre sospechas de RAM's graves. Las cuales fueron: insuficiencia respiratoria e hipotensión por trastuzumab, mucositis y pancitopenia por metotrexato, e insuficiencia androgénica por megestrol (Tabla 8).

La OR de la sospecha de insuficiencia respiratoria por trastuzumab fue de 68.2 y el IC 27.3-136 (95%). El resultado muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y trastuzumab.

La OR de la sospecha de hipotensión por trastuzumab fue de 18.4 y el IC de 8-42.3 (95%). Según la OR existe asociación entre la sospecha de RAM y el medicamento.

En la bibliografía médica se encontró que la hipotensión y la dificultad para respirar son eventos adversos conocidos del trastuzumab.^{92,93}

Para las sospechas de pancitopenia y mucositis por metotrexato no fue posible determinar la OR, debido a que las sospechas únicamente se reportaron por la administración de metotrexato. Al revisar la literatura médica se encontró que los principales eventos adversos por metotrexato son sobre la médula ósea, lo que conlleva a problemas hematológicos y sobre el epitelio gastrointestinal, que pueden causar mucositis^{92, 93}

Sobre la sospecha de insuficiencia androgénica por megestrol no se calculó OR debido a que en el total de la muestra analizada para 2007, únicamente se

encontró un reporte de sospecha de RAM sobre dicho medicamento. Al realizar la búsqueda en la literatura médica se encontró que la insuficiencia androgénica es un evento adverso conocido de megestrol.⁹³

También entre los antineoplásicos se encontró un 3% (1) de sospechas de RAM's letales. La sospecha fue muerte sin especificar la causa por imatinib.

De los broncodilatadores y antiasmáticos, el medicamento con mayor cantidad de reportes de sospechas de RAM's en 2007, fue el salbutamol con un porcentaje de 50% (7) (Tabla 8).

La sospecha de RAM más reportada sobre el salbutamol fue la taquicardia con 55.5 % (5). La OR sobre la sospecha de taquicardia fue de 49.8 y el IC de 35.6-69.7 (95%). El resultado de la OR claramente demuestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el salbutamol y al revisar la bibliografía científica se encontró que las arritmias cardiacas son RAM's conocidas por la administración de dicho medicamento.⁹⁴

No se reportaron sospechas de RAM's graves por la administración de salbutamol, sin embargo 88.8% (8) fueron sospechas de RAM's de gravedad moderada y sólo 11.11% (1) fueron leves.

De los antihistamínicos el medicamento con mayor cantidad de reportes de sospechas de RAM's fue loratadina con 45.5% (4) (Tabla 8).

El 100% de las sospechas de RAM's reportadas por la administración de loratadina fue somnolencia. Por lo tanto no se pudo calcular la OR. Al revisar la bibliografía médica se encontró que la RAM más frecuente por la administración de loratadina es la sedación lo que confirma la asociación entre la administración de loratadina y la somnolencia.⁹⁵

No se reportaron sospechas de RAM's graves ni moderadas tras la administración de loratadina, únicamente leves.

En el total de la muestra analizada para 2007 (370), se encontraron medicamentos que no estuvieron entre los grupos terapéuticos con mayor porcentaje de reportes de sospechas de RAM's. Entre dichos medicamentos se reportaron 4 sospechas de RAM's graves, las cuales fueron:

Hiperplasia prostática por la administración de tadalafil. No fue posible calcular la OR, debido a que la sospecha de RAM únicamente se reportó por la administración de tadalafil. Se realizó una revisión en la literatura médica, para ver si la hiperplasia prostática estuvo relacionada con la administración de tadalafil, se encontró que no se encuentra entre los efectos adversos ni RAM's conocidos por el uso de tadalafil. Las RAM's más reportadas en los ensayos clínicos para tadalafil fueron: dolor de espalda, dispepsia, nasofaringitis, enrojecimiento de la piel, mialgias y dolor de cabeza y algunos problemas cardiacos. La mayoría de intensidad moderada. Incluso en la literatura se encontró que los pacientes con hiperplasia prostática benigna pueden administrarse tadalafil.^{96, 97, 98}

Otra sospecha grave fue endoftalmitis por pegaptanib. No fue posible determinar OR, debido a que la sospecha de RAM únicamente se reportó por la administración de pegaptanib. Al revisar la literatura médica sobre la administración de pegaptanib y aparición de endoftalmitis, se encontró que si está entre las RAM's que puede llegar a causar la administración de dicho medicamento.⁹⁹

La siguiente sospecha grave fue hipoglucemia por metformina. No se pudo calcular OR dado que la sospecha de RAM únicamente se reportó por la administración de metformina. Sin embargo, al revisar la bibliografía médica se

encontró que sí se ha documentado la presencia de hipoglucemia cuando el paciente está tomando metformina, especialmente si realizó ejercicio intenso. Aunque es una RAM conocida no es común. Las RAM's más comunes que se registran en la literatura médica son de tipo gastrointestinal.¹⁰⁰

Otra sospecha de RAM grave fue dislipidemia por lopanivir/ritonavir. No se determinó la OR, debido a que la sospecha de RAM únicamente se reportó por la administración de lopanivir/ritonavir. Al revisar la literatura científica se encontró que en los ensayos clínicos realizados para conocer la seguridad de lopanivir/ritonavir los pacientes han padecido elevaciones tanto de colesterol como de triglicéridos. Es decir el tratamiento con lopanivir/ritonavir estuvo relacionado con la presencia de dislipidemia.^{101,102}

También en 2007 entre los medicamentos que estuvieron entre los grupos terapéuticos con una baja frecuencia de reportes de sospechas de RAM's, se encontró una sospecha de RAM letal que fue muerte por paro cardíaco por insulina lispro.

La OR de la sospecha de muerte por paro cardíaco por insulina fue de 30.5 y el IC de 13.4-70.1 (95%). De acuerdo con la OR existe una clara asociación entre la sospecha de RAM y la insulina lispro; sin embargo, al realizar una revisión por la literatura médica, se encontró que se han realizado estudios clínicos para ver si la administración de insulina incrementa el riesgo de sufrir un infarto agudo al miocardio; los resultados mostraron que no hay aumento de riesgo de infarto agudo al miocardio tras la administración de insulina.¹⁰⁰

Tabla 9. Resumen de los reportes de sospechas de RAM's de los medicamentos más reportados de cada grupo terapéutico y (o) de los cuales se reportaron sospechas de RAM's graves y (o) letales para el año 2008.

| Gpo. terapéutico | Medicamento | % (No. re reportes) | Efectos adversos más frecuentes y (o) graves | OR | IC 95% |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|--|---|--|
| Hormonales | Drospirenona-etinilestradiol | 78.4 (40) | Alteraciones de la menstruación Metrorragia Dolor abdominal | 51.7 28.2 5.3 | 48.7-54.8 28.2-72.3 4.0-6.9 |
| | Estriol | 1.9 (1) | Granuloma de vulva | ---- | ---- |
| Antibióticos | Metronidazol | 12.5 (6) | Vómito Erupción cutánea Dolor abdominal intenso | 11.6 3.9 2.7 | 8.5-16.7 2.6-6.4 1.5-5.8 |
| | Sulfametoxazol-trimetoprim | 10.4 (5) | Erupción cutánea Prurito | 13.8 27.4 | 9.0-20.4 14.4-43.8 |
| | Clindamicina | 8.3 (4) | Hipotensión Broncoespasmo | 5.3 ---- | 2.5-11.3 ---- |
| | Clarithromicina | 4.1 (2) | Broncoespasmo | ---- | ---- |
| | Ceftriaxona | 6.2 (3) | Muerte por hemorragia nasal y edema periférico | 29.9 | 13.0-68.8 |
| Antihipertensivos | Valsartán-hidroclorotiazida | 42.8 (15) | Hipotensión Dolor de pecho y espalda Cansancio Ineficacia terapéutica Gastritis | 19.5 4.1 6.2 6.2 3.2 | 16.2-23.4 3.2-5.2 4.8-8.1 4.8-8.1 1.5-6.7 |
| | Valsartán | 22.8 (8) | Edema periférico Infarto agudo al miocardio | 40.1 85.0 | 14.3-112 30-238 |
| Medicamentos contra la obesidad | Rimonabant | 57.2 (20) | Ansiedad Taquicardia Depresión Gastritis Insomnio | 7.7 4.5 6.6 13.3 7.6 | 7.0-8.5 3.8-5.4 4.8-8.9 8.9-19.9 5.5-10.9 |
| Medicamentos para dejar de fumar | Vaneciclina | 100 (33) | Náusea Mareo Taquicardia Insomnio Vómito Esclerosis múltiple Falla endocrina | 5.5 8.9 1.6 4.3 1.6 ---- ---- | 2.8-20.6 8.0-9.8 1.6-4.4 4.3-7.1 1.3-2.0 ---- ---- |
| Anticonvulsivantes y antidepresivos | Carbamazepina | 19.2 (5) | Somnolencia Agresividad | 17.2 42.5 | 11.7-25.3 23.7-77.0 |
| | Pregabalina | 11.5 (3) | Parálisis muscular | ---- | ---- |

| | | | | | |
|--|---------------------|----------|---|---------------------|----------------------------------|
| | | | Alteración del equilibrio | ---- | ---- |
| AINE's | Ketorolaco | 24 (6) | Náusea Mareo Taquicardia | 6.2 6.1 6.1 | 3.6-10.5 2.8-13.3 2.8-13.3 |
| | Metamizol | 16 (4) | Shock anafiláctico | --- | ---- |
| | Naproxeno | 12 (3) | Gastritis erosiva | 19.0 | 8.6-45.8 |
| | Lumiracoxib | 12 (3) | Hipertensión | 21.1 | 9.6-46.4 |
| Medicamentos contra osteoporosis | Ácido zoledrónico | 31.8 (7) | Dolor de cuerpo Muerte por infarto | 1.5 23.9 | 1.3-1.7 9.9-57.4 |
| | Ibandronato | 31.8 (7) | Dolor en el cuerpo Náusea Cefalea | 1.3 1.7 3.4 | 1.1-1.6 1.1-2.5 2.3-5.1 |
| Hipoglucemiantes | Insulina | 46.7 (7) | Ineficacia terapéutica (hiperglucemia) Muerte | ---- | ---- |
| Anésticos | Fentanilo | 53.8 (7) | Prurito Náusea Broncoespasmo | 15.6 3.1 21.2 | 11.1-21.8 1.9-4.9 9.3-48.3 |
| | Sevoflurano | 15.4 (2) | Broncoespasmo | ---- | ---- |
| Antineoplásicos | Bortezomib | 15.4 (2) | Neuropatía periférica Ansiedad | ---- | ---- |
| | Vincristina | 15.4 (2) | Neutropenia Edema periférico | 201.7 33.2 | 69.5-584.9 13.9-79.4 |
| | Gemcitabina | 7.7 (1) | Neutropenia Trombocitopenia | ---- | ---- |
| Gastrointestinales | Metoclopramida | 30.8 (4) | Ansiedad Convulsión | 97.6 201.6 | 42.4-224.5 69.5-584.6 |
| Inmunomoduladores | Interferones | 50 (6) | Cansancio Náusea | 11.6 2.2 | 8.3-16.2 1.5-3.3 |
| | Leflunomida | 7.7 (1) | Trombocitosis | ---- | ---- |
| | Adalimumab | 7.7 (1) | Vasculitis | ---- | ---- |
| Otros grupos terapéuticos | Terutroban | 3.3 (1) | Muerte súbita | ---- | ---- |
| | Lopinivir-ritonavir | 3.3 (1) | Muerte por broncoaspiración | ---- | ---- |
| | Secnidazol | 3.3 (1) | Vasculitis | ---- | ---- |

En la Tabla 9 se observa que en 2008 el medicamento más reportado del grupo terapéutico de los hormonales fue DEE con un porcentaje de 78.4% (40).

Las sospechas de RAM's más reportadas por el medicamento DEE fueron: aparición de alteraciones de la menstruación con un porcentaje de 31.4% (16), metrorragia con 13.7% (9) y dolor abdominal con 11.8% (6) (Tabla 9).

La OR de la sospecha de alteraciones de la menstruación fue de 51.7 y el IC fue de 48.7-54.8 (95%). El resultado de la OR muestra una clara asociación entre la sospecha de RAM y la DEE.

La OR de la sospecha de metrorragia fue de 45.2 y el I.C. 28.2-72.3 (95%). El resultado muestra la asociación entre la sospecha de RAM y el medicamento.

La OR de la sospecha de dolor abdominal fue de 5.3 y el IC fue de 4.0-6.9 (95%). De acuerdo a la OR la sospecha de RAM está asociada a la DEE.

Dentro de las sospechas de RAM's del medicamento DEE, se encontró un 2% (1) de reportes sobre sospechas de RAM 's graves, la sospecha de RAM grave fue trombosis venosa profunda.

Al comparar las sospechas de RAM's reportadas por DEE en 2008 con las RAM's que aparecen en la literatura médica sobre la administración de drospirenona-etinilestradiol, se encontró que las sospechas de RAM's arriba mencionadas si aparecen a las registradas en la literatura médica incluyendo la trombosis venosa profunda.^{72, 73}

Para el año 2008, en el grupo terapéutico de los antibióticos, los que tuvieron mayor porcentaje de reportes de sospechas de RAM's fueron: metronidazol con 12.5% (6) y SMT con 10.4% (5) (Tabla 9).

Las sospechas de RAM's más reportadas por metronidazol fueron: vómito con un porcentaje de 23.1% (3) y erupción cutánea con 15.4% (2). También se reportó una sospecha de RAM grave 6.6% (1), la cual fue dolor abdominal intenso.

La OR de la sospecha de vómito fue de 11.6 y el IC de 8.5-16.7 (95%). De acuerdo con la OR si existe asociación entre la sospecha de RAM y el metronidazol.

La OR de la sospecha de erupción cutánea fue de 3.9 y el IC de 2.6-6.4 (95%). De acuerdo la OR la sospecha de RAM estuvo asociada al metronidazol.

La OR de la sospecha de dolor abdominal intenso fue de 2.7 y el IC de 1.45-5.8 (95%). De acuerdo con la OR, si existe asociación entre la sospecha de RAM y el metronidazol.

Al comparar los resultados con lo registrado en la literatura científica se encontró que las RAM's de vómito y malestar abdominal son reconocidas por el tratamiento con metronidazol. Además, la erupción cutánea y urticaria, suelen aparecer cuando el paciente tiene alergia al medicamento y a veces requiere la suspensión del mismo.^{103, 104}

Las sospechas de RAM's que fueron reportadas con mayor frecuencia sobre SMT en 2008 fueron: erupción cutánea con 42.8% (3) y prurito con 42.8% (3).

La OR de la sospecha de erupción cutánea fue de 13.8 y el IC fue de 9.0-20.4 (95%). De acuerdo a la OR la sospecha de RAM está asociada al SMT.

La OR de la sospecha de prurito fue de 27.4 y el IC 14.4-43.8 (95%). De acuerdo con la OR la sospecha de prurito está asociada al SMT.

Al realizar una revisión por la bibliografía médica se encontró que la erupción cutánea y el prurito por la administración de sulfametoxazol-trimetoprim están bien fundamentados en la literatura médica.⁷⁴ No se reportaron sospechas de RAM's graves para sulfametoaxol-timetoprim, únicamente sospechas de RAM's leves y moderadas.

De los 48 reportes de sospechas de RAM's pertenecientes al grupo terapéutico de los antibióticos, en el año 2008, se encontraron 6.25% (3) de reportes con sospechas de RAM's graves y 2.1% (1) de reportes con sospechas de RAM's letales. Las sospechas de RAM's graves fueron:

Dolor abdominal intenso por metronidazol, que como ya se mencionó, la OR mostró una asociación entre la sospecha y el medicamento y al revisar en la bibliografía médica se encontró que el malestar abdominal si está relacionado con metronidazol.

Hipotensión por clindamicina con una OR de 5.3 y un IC de 2.5-11.3 (95%). De acuerdo con la OR, la sospecha de hipotensión estuvo asociada a la administración de clindamicina, sin embargo no se encontró información sobre hipotensión por clindamicina.

También se reportó la sospecha grave de broncoespasmo y cianosis por claritromicina, no se pudo calcular la OR para ninguna de las dos sospechas de RAM's arriba mencionadas, debido a que fueron las únicas sospechas de RAM's reportadas por claritromicina en 2008. No se encontró información sobre la presencia de broncoespasmo y cianosis por claritromicina.

La sospecha de RAM letal por ceftriaxona fue: muerte por edema periférico y hemorragia nasal, con una OR de 19.9 y un IC de 8.6-45.7. De acuerdo a la OR, existe una clara asociación entre la sospecha de RAM y ceftriaxona. Al realizar

una revisión en la literatura médica se encontró que las principales RAM's asociadas a ceftriaxona, son las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas. Sin embargo, otros efectos adversos incluyen hemorragia abundante, edemas y angioedemas. Está documentado que en EUA, ocurren por lo menos 300 muertes por año a consecuencia de alguna reacción alérgica a ceftriaxona.⁷⁴

El antihipertensivo más reportado en el total de la muestra analizada para 2008 (371) fue VHT con 42.8% (15). Las sospechas de RAM's que se encontraron reportadas con mayor frecuencia por VHT fueron: hipotensión con 19.2% (4), dolor de pecho y espalda con 11.5% (3), cansancio con 11.5% (3) e hipertensión (ineficacia terapéutica) con 11.5% (3). También se reportó un 3.8% (1) de sospechas de RAM's graves, la cual fue gastritis (Tabla 9).

La OR de la sospecha de hipotensión fue de 19.5 y el IC fue de 16.2-23.4 (95%). De acuerdo a la OR la sospecha de hipotensión está asociada al VHT.

La OR de la sospecha de dolor de pecho y espalda con fue de 4.1 y el IC fue de 3.2-5.2 (95%). De acuerdo al resultado de la OR la sospecha de RAM está asociada al VHT.

La OR de la sospecha de cansancio fue de 6.2 y el IC fue de 4.8-8.1 (95%). El resultado de la OR muestra que existe asociación entre la sospecha de cansancio y el VHT.

La OR de la sospecha de hipertensión (ineficacia terapéutica) fue de 6.2 y el IC fue de 4.8-8.1 (95%).

La OR de la sospecha de gastritis fue de 3.2 y el IC de 1.5-6.7 (95%). De acuerdo al resultado de la OR la gastritis está asociada al VHT.

Al revisar la literatura médica se encontró que la hipotensión, dolor en pecho y espalda si están asociados a la administración de VHT.² Aunque no se encontró información sobre la relación de VHT y la presencia de gastritis, en un estudio para conocer la seguridad de valsartán, los pacientes reportaron que presentaban molestias gastrointestinales pero no especificaron el tipo. Sobre el cansancio por VHT no se encontró información.^{2, 79, 80}

Dentro de los antihipertensivos se reportó un 20% (2) de sospechas de RAM's graves por valsartan. La sospecha de RAM reportada como grave fue edema periférico con una OR de 40.1 y un IC de 14.3-112 (95%). De acuerdo con el resultado de la OR, la sospecha de edema periférico está asociada al valsartán. Al realizar una revisión en la literatura médica se encontró que en el estudio clínico realizado en Southampton, Inglaterra, hubo una tasa de incidencia de 17.9 (3) de pacientes que presentaron edema periférico por valsartán.

Se reportó un 10% (1) de sospechas de RAM's letales por valsartán. La cual fue infarto agudo al miocardio con una OR de 85 y un I.C. de 30-238 (95%). De acuerdo con la OR, la sospecha de RAM está asociada al valsartán. En la literatura médica se encontró que si se han reportado fallas cardiacas por la administración de valsartán, asimismo en el estudio clínico realizado en Southampton, Inglaterra, hubo una tasa de incidencia de 47.6 (8) de pacientes que presentaron falla cardíaca durante el tratamiento con valsartán.^{2,79,80}

De los medicamentos para disminuir la obesidad, el más reportado fue el rimonabant con un porcentaje de 57.2% (20) (Tabla 9).

Las sospechas de RAM's más reportadas por rimonabant fueron: ansiedad con un porcentaje de 17.2% (6), taquicardia con 11.4% (4), depresión con 8.6% (3), gastritis con 8.6% (6) e insomnio con 8.6% (3).

La OR de la sospecha de ansiedad fue de 7.7 y el IC de 7.0-8.5 (95%). De acuerdo a la OR, la ansiedad está asociada al rimonabant. Al realizar una revisión en la literatura médica se encontró que un meta-análisis realizado en Dinamarca mostró que el rimonabant conduce a eventos adversos psiquiátricos como ansiedad y depresión.¹⁰⁵ Asimismo en cuatro meta-análisis conducidos por la FDA de EUA mostraron que el riesgo de padecer desordenes psiquiátricos por rimonabant tuvo un riesgo relativo de 1.9 con un IC al 95% de 1.5-3.2 comparado con los pacientes que tomaron placebo.¹⁰⁶

La OR de la sospecha de taquicardia fue de 4.5 y el IC de 95% fue de 3.8-5.4. De acuerdo a la OR la sospecha de RAM está asociada al rimonabant.

La OR de la sospecha de depresión fue de 6.6 y el IC de 95% fue de 4.8-8.9. De acuerdo a la OR la sospecha de RAM está asociada al rimonabant.

La OR de la sospecha de gastritis fue de 13.3 y el IC de 95% fue de 8.9-19.9. El resultado de la OR muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el rimonabant.

La OR de la sospecha de insomnio fue de 7.6 y el IC de 95% fue de 5.5-10.9. Según la OR la sospecha de RAM está asociada al rimonabant.

Al comparar los resultados con lo registrado en la bibliografía médica se encontró que un meta-análisis realizado en Dinamarca y otros cuatro dirigidos por la FDA de EUA revelaron que en algunos casos se han reportado trastornos de sueño, y efectos gastrointestinales por rimonabant, sin embargo, no se especifican que tipo de problemas gastrointestinales.^{105,106} Sobre la taquicardia no se encontró información, pero se debe de seguir vigilando dado que el rimonabant es un medicamento nuevo, seguramente falta mucho por conocer sobre su perfil de seguridad.

Del total de sospechas de RAM's reportadas en 2008 por la administración de rimonabant 60% (12) fueron moderadas, 35% (7) leves y 5% (1) grave. La cual fue neuritis (no se pudo calcular OR, dado que únicamente se reportó por rimonabant). No se reportaron sospechas de RAM's letales.

El medicamento orlistat también se encontró entre los medicamentos contra la obesidad con un porcentaje de reportes de sospechas de RAM's considerables, 42.8% (15). Las sospechas de RAM's reportadas por orlistat fueron: diarrea 17.6% (3), constipación con 17.6% (3), dolor abdominal con 12% (2) y heces oleosas con 6% (1).

La OR de la sospecha de diarrea fue de 31.4 y el IC de 95% fue de 19.9-49.6. De acuerdo a la OR la sospecha de RAM está asociada al orlistat.

La sospecha de constipación tuvo una OR de 20.9 y un I C de 95% de 14.2-30.7. De acuerdo al resultado existe asociación entre la sospecha de RAM y orlistat.

La OR de la sospecha de dolor abdominal fue de 4.2 y el IC de 95% fue de 2.7-6.5. Según la OR la sospecha de RAM está asociada al orlistat.

La OR de la sospecha de heces oleosas no se calculó, debido a que la sospecha únicamente se reportó por orlistat.

Al revisar la literatura médica se encontró que las sospechas de RAM's reportadas en la presente investigación fueron las mismas que las reportadas en un estudio clínico realizado en el centro italiano de medicina interna.¹⁰⁷ Los resultados de otros ensayos clínicos en su mayoría muestran que los efectos adversos por orlistat son de tipo gastrointestinal, principalmente heces oleosas, dolor abdominal, incontinencia fecal y urgencia fecal.¹⁰⁸

Las sospechas de RAM's reportadas por orlistat fueron de intensidad leve y moderada, al igual que en la literatura médica se reportan RAM's por orlistat de leves a gravedad moderada.¹⁰⁷

El medicamento vanericlina fue el único medicamento reportado como agente para dejar de fumar (Tabla 9).

Las sospechas de RAM's que se reportaron con mayor frecuencia sobre vanericlina fueron: náusea con 24.6% (17), mareo con 14.5% (10), taquicardia con 7.2% (5), insomnio con 5.8% (4) y vómito con 4.3% (3).

La OR de la sospecha de náusea fue de 5.5 y el IC de 95% fue de 2.8-10.6. De acuerdo a la OR la náusea está asociada a vanericlina.

La OR de la sospecha de mareo fue de 8.9 y el IC de 95% fue de 8.0-9.8. De acuerdo a la OR la sospecha de RAM estuvo relacionada con vanericlina.

La OR de la sospecha de taquicardia fue de 2.7 y el IC de 95% fue de 1.6-4.4. De acuerdo con la OR existe asociación entre el medicamento y la sospecha de RAM.

La OR de la sospecha de insomnio fue de 5.5 y el IC de 95% fue de 4.3-7.1. La sospecha de RAM de acuerdo con la OR está relacionada con vanericlina.

La OR de la sospecha de vómito fue de de 1.6 y el IC de 95% fue de 1.3-2.0. De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está relacionada con vanericlina.

Al realizar una comparación de las sospechas de RAM's que se reportaron por vanericlina en nuestra investigación, con las que se registran en la literatura médica, se encontró que la náusea, vómito e insomnio fueron las RAM's más

reportadas.^{82, 83, 84} Sobre la taquicardia y mareo por vanericlina no se encontró información.

Se reportaron 3% de sospechas de RAM's graves (2) por vanericlina, las cuales fueron: esclerosis múltiple y falla endócrina. No se calcularon las ORs correspondientes, debido a que únicamente se reportaron ambas sospechas por vanericlina. No se encontró información médica sobre esclerosis múltiple, ni por falla endocrina por el tratamiento con vanericlina.

Como lo muestra la Tabla 9, el anticonvulsivante más reportado en 2008 fue carbamazepina con un porcentaje 19.2% (5).

Las sospechas de RAM's más reportadas por carbamazepina fueron: somnolencia con 33.3% (3) y agresividad con 22.2% (2).

La OR de la sospecha de somnolencia fue de 17.2 y el IC de 95% fue de 11.7-25.3. De acuerdo al resultado de la OR la sospecha de RAM está relacionada con carbamazepina.

La OR de la sospecha de agresividad fue de 42.5 y el IC de 95% fue de 23.7-77. El resultado de la OR muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y la carbamazepina.

Al buscar en la literatura médica se encontró que la somnolencia es un evento adverso reconocido por el tratamiento con carbamazepina y aunque no se encontró información sobre la agresividad como tal, se ha documentado que la carbamazepina tiene efectos directos sobre el SNC y puede provocar cambios de humor.^{77,78}

No se reportaron sospechas de RAM's graves por carbamazepina, todas fueron moderadas y leves.

El medicamento más reportado del grupo terapéutico de los AINE's fue el ketorolaco con un porcentaje de 24% (6) (Tabla 9).

Del medicamento ketorolaco únicamente se reportaron cinco sospechas de RAM's, las cuales fueron: náusea con 33.3% (2), taquicardia con 16.7% (1), mareo con 16.7% (1), fiebre con 16.7% (1) y parestesia con 16.7% (1).

La OR de la sospecha de náusea fue de 6.2 y el IC de 95% fue de 3.6-10.5. De acuerdo a la OR la náusea está relacionada con el ketorolaco.

La OR de la sospecha de taquicardia fue de 6.1 y el IC al 95% fue de 2.8-13.3. El resultado de la OR muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el ketorolaco.

La OR de la sospecha de fiebre fue de 6.1 y el IC de 95% fue de 2.8-13.3. Según la OR la sospecha de RAM está asociada al ketorolaco.

No fue posible determinar la OR de la sospecha de parestesia, debido a que únicamente se reportó por ketorolaco.

Al revisar la literatura médica se encontró que la náusea es un evento adverso conocido del ketorolaco y que la aparición de mareo también se ha manifestado aunque no muy comúnmente. No se encontró información sobre la parestesia y fiebre por la administración de ketorolaco. Sobre la taquicardia específicamente no se encontró información, sin embargo se ha documentado que la administración de ketolocaco puede provocar toxicidad cardiovascular.⁸¹ No se reportaron

sospechas de RAM's graves por la administración de ketorolaco, todas fueron leves y moderadas.

Entre los reportes analizados en 2008 del grupo terapéutico de los AINE's, 8% (2) de ellos fueron reportes con sospechas de RAM's graves. Dichas sospechas fueron: gastritis erosiva por naproxeno e hipertensión por lumiracoxib (Tabla 9).

La OR de la sospecha de gastritis erosiva fue de 19.9 y el I.C. de 95% fue de 8.6-45.8. De acuerdo con la OR la gastritis erosiva está relacionada con naproxeno. Al revisar la literatura médica se encontró que la gastritis es una RAM conocida por la administración de dicho medicamento.⁸¹

La OR de la sospecha de hipertensión por lumiracoxib fue de 21.1 y el IC de 95% fue de 9.6-46.4. De acuerdo a la OR, la sospecha de hipertensión está asociada al medicamento. El resultado de la presente investigación se corrobora con un estudio clínico multicentrico a doble ciego, realizado en 65 centros de Europa (Bélgica, Alemania, Francia, Italia y Suecia) y en 149 centros de Norteamérica (EUA y Canadá), para conocer la eficacia y seguridad del lumiracoxib. En el cual, el lumiracoxib incrementó levemente la presión arterial de los pacientes.¹⁰⁹

Aunque no se reportaron sospechas de toxicidad hepática por lumiracoxib, se sabe que en Australia fue retirado en 2007, debido a daño hepático grave que causaba su administración.¹¹⁰

También dentro del grupo terapéutico de los AINE's en 2008 se reportó un 4% (1) de sospechas de RAM's letales. La causa de la muerte fue shock anafiláctico por metamizol. No se calculó la OR, debido a que la sospecha de RAM únicamente se reportó por metamizol. Pero al revisar la bibliografía médica se encontró que la erupción cutánea, la inflamación de mucosas y shock anafiláctico son RAM's

conocidas por la administración de metamizol y que pueden ser de gravedad leve hasta atentar contra la vida del paciente.⁸¹

De los medicamentos contra la osteoporosis más reportados en 2008 fueron: ácido zoledrónico con 31.8% (7) e ibandronato con 31.8% (7) (Tabla 9).

Las sospecha de RAM más reportada sobre ácido zoledrónico o zolendronato fue: dolor en el cuerpo con un porcentaje de 40% (4). La OR de la sospecha de dolor en el cuerpo fue de 1.5 y el IC de 95% fue de 1.3-1.7. De acuerdo con la OR existe asociación entre la sospecha de RAM y el ácido zoledrónico. En la literatura médica se registra que en dos estudios clínicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de ácido zoledrónico, los pacientes experimentaron dolores en articulaciones y extremidades.¹¹¹

Se reportó un 10% (1) de sospechas de RAM's letales, las cuales fueron muerte por infarto. La OR de la sospecha de muerte por infarto fue de 23.9 y el IC de 95% fue de 9.9-57.4. El resultado de la OR muestra que existe asociación entre la sospecha de RAM y el medicamento, sin embargo, no se encontró información sobre la muerte por ácido zoledrónico.

Las sospechas que más se reportaron por ibandronato fueron: dolor en el cuerpo con un porcentaje de 35.7% (5), náusea con 14.3% (2) y cefalea con 14.3% (2).

La OR de la sospecha de dolor en el cuerpo por ibandronato fue de 1.3 y el IC de 95% fue de 1.1-1.6. De acuerdo al resultado de la OR, la sospecha de RAM está relacionada al ibandronato.

La OR de la sospecha de náusea fue de 1.7 y el IC de 95% fue de 1.1-2.5. Según la OR la náusea está asociada al ibandronato.

La OR de la sospecha de cefalea fue de 3.4 y el IC de 95% fue de 2.3-5. De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está asociada al ibandronato.

Al realizar una revisión de la bibliografía médica se encontró que en seis ensayos clínicos para conocer la seguridad y eficacia de ibandronato, los pacientes reportaron las siguientes sospechas de RAM's: dolor musculoesquelético, mialgias, artralgias cefalea, náusea, síntomas como de influenza, calambres musculares, dolor abdominal y gastritis.¹¹² Las sospechas reportadas en la presente investigación están dentro de las sospechas reportadas en los estudios clínicos de otros países.

El medicamento más reportado del grupo de los hipoglucemiantes fue la insulina con un porcentaje de 46.7% (7) (Tabla 9).

Las sospechas de RAM's más reportadas por la administración de insulina fueron: ineficacia terapéutica (hiperglucemia) con un porcentaje de 40% (4) y muerte sin especificar la causa con 20% (2).

No se calculó la OR de la sospecha de ineficacia terapéutica (hiperglucemia), debido a que la sospecha únicamente se reportó por insulina.

La OR de muerte fue de 49.6 y el IC de 95% fue de 26.1-94.2. Según la OR existe una clara asociación entre la sospecha de RAM y la insulina.

Al revisar la bibliografía se encontró que la RAM más reportada por la administración de insulina es la hipoglucemia, también pueden presentarse reacciones alérgicas que rara vez ponen en peligro la vida. No se encontró información sobre casos de muerte por insulina.¹¹³

El medicamento más reportado del grupo de los anestésicos fue el anestésico auxiliar y analgésico opioide fentanilo, con un porcentaje de 53.8% (7). Las sospechas de RAM's más reportadas por fentanilo fueron: prurito con un 30% (3), náusea con 20% (2). También se encontró un 10% (1) de sospechas de RAM's graves. La sospecha reportada como grave fue broncoespasmo.

La OR de la sospecha de prurito fue de 15.6 y el IC de 95% fue de 11.1-21.8. De acuerdo con la OR la sospecha de RAM está asociada al fentanilo.

La OR de la sospecha de náusea fue de 3.1 y el IC de 95% fue de 1.9-4.9. El resultado muestra que la náusea está relacionada con el fentanilo.

Al revisar la literatura médica se encontró que las reacciones cutáneas acompañadas de prurito y las náuseas están asociadas a la administración de fentanilo, al igual que en la presente investigación.¹¹⁴

La OR de la sospecha de broncoespasmo fue de 21.2 y el IC de 95% fue de 9.3-48.3. Según la OR existe una clara asociación entre el broncoespasmo y fentanilo. No se encontró información sobre el broncoespasmo por fentanilo.

En el grupo de los anestésicos, 23.1% (3) de las sospechas de RAM's fueron graves. Las sospechas graves fueron broncoespasmo por fentanilo como ya se mencionó. Además se reportaron dos sospechas de broncoespasmo por sevoflurano.

No se determinó la OR para las sospechas de broncoespasmo por sevoflurano, debido a que fueron el total de sospechas de RAM's reportadas por dicho medicamento. Sin embargo, al revisar la bibliografía médica se encontró que uno de los efectos adversos documentados del sevoflurano es la reducción del

volumen de la ventilación pulmonar lo que podría relacionarse con el broncoespasmo.¹¹⁵

Los medicamentos antineoplásicos más reportados en 2008 fueron: bortezomib con 15.4% (2) y vincristina con 15.4% (2) (Tabla 9).

Se reportaron tres sospechas de RAM's por bortezomib las cuales fueron: ansiedad y neuropatía periférica. La OR de la sospecha de ansiedad fue de 14.6 y el IC fue de 6.1-35.0 (95%). De acuerdo con la OR existe asociación entre la ansiedad y el bortezomib. Sin embargo, no se encontró información sobre la ansiedad por dicho medicamento.

No se calculó la OR de la sospecha de neuropatía periférica, debido a que la sospecha únicamente se reportó por bortezomib. Sin embargo, al revisar la literatura médica se encontró que es frecuente la neuropatía periférica por el tratamiento con bortezomib.⁹²

Las sospechas de RAM's que se reportaron por vincristina fueron dos: neutropenia y edema periférico (Tabla 9).

La OR de la sospecha de neutropenia fue de 201.7 y el IC de 95% fue de 69.5-584.9. El resultado muestra una clara asociación entre la sospecha de RAM y vincristina. Al realizar una revisión en la literatura médica no se encontró la neutropenia entre los eventos adversos reportados por vincristina, sin embargo, están documentados los eventos adversos hematológicos tales como leucopenia, trombocitopenia y anemia; lo que sugiere que vincristina está asociada con la neutropenia.⁹²

La OR de la sospecha de edema periférico por vincristina fue de 33.2 y el IC de 95% fue de 13.9-79.4. Los resultados de la OR muestran una clara asociación

entre la sospecha de RAM y vincristina. Sin embargo, no se encontró información sobre la presencia de edema periférico por vincristina.

Entre los medicamentos antineoplásicos se encontró un 7.7% (1) de reportes con información sobre sospechas de RAM's graves. Dichas sospechas fueron trombocitopenia y neutropenia por gemcitabina.

No fue posible calcular las ORs de las sospechas de trombocitopenia y neutropenia, debido a que únicamente hubo un reporte de sospechas de RAM's sobre gemcitabina. Pero en la literatura médica se registra que el principal efecto adverso de la gemcitabina es la mielosupresión y por lo tanto trastornos hematológicos.⁹²

El medicamento más reportado del grupo de los gastrointestinales fue la metoclopramida con un porcentaje de 30.8 (4). Las sospechas de RAM's reportadas por metoclopramida fueron cuatro: ansiedad con 75% (3) y convulsión con 25% (1) (Tabla 9).

La OR de la sospecha de ansiedad fue de 97.6 y el IC de 95% fue de 42.4 y 224.5. De acuerdo al resultado de la OR existe una clara asociación entre la sospecha de RAM y metoclopramida. Sin embargo, en la literatura médica no se encontró información sobre metoclopramida y ansiedad. En la bibliografía médica se encuentran registradas RAM's por metoclopramida de tipo extrapiramidales.^{85,86,87}

La OR de la sospecha de convulsión fue de 201.6 y el IC fue de 69.5-584.6 (95%). De acuerdo con la OR existe una clara asociación entre la sospecha de convulsión y metoclopramida, pero al revisar la literatura médica no se encontró información sobre la sospecha de RAM y dicho medicamento.

De los medicamentos inmunomoduladores el más reportado fueron los interferones con el 50% (6) de los reportes (Tabla 9). Las sospechas de RAM's más reportadas sobre los interferones fueron: cansancio con 30% (3) y náusea con 20% (2).

La OR de la sospecha de cansancio fue de 11.6 y el IC de 95% fue de 8.3-16.2. De acuerdo con la OR el cansancio está asociado con los interferones. En un estudio multicentrico a doble ciego, realizado con interferón alfa 2a en Basle, Suiza, 76.7% (23) de los pacientes que recibieron altas dosis de interferón experimentaron cansancio y 65.5% (19) de los pacientes que recibieron bajas dosis de interferón también presentaron cansancio.¹¹⁶ Sin embargo, el cansancio no es un evento adverso comúnmente reportado en los ensayos clínicos y en la literatura médica ya que principalmente los interferones según la literatura médica causan problemas hematológicos y depresión.^{117,118}

La OR de la sospecha de náusea fue de 2.2 y el IC de 95% fue de 1.5-3.3. De acuerdo con la OR, existe asociación entre la náusea y el interferón. Al revisar la bibliografía médica se encontró que la náusea si es un evento adverso conocido de algunos interferones.¹¹⁸ Asimismo en un estudio clínico realizado en Suiza, 46.7% (14) de pacientes que recibieron altas dosis de interferón alfa 2a presentaron náuseas.¹¹⁶

Entre el grupo de los inmoduladores se encontró un 16.6% (2) de reportes con sospechas de RAM's graves. Las sospechas graves fueron trombocitosis por leflunomida y vasculitis por adalimumab (Tabla 9).

No fue posible calcular la OR de la sospecha de trombocitosis por leflunomida, debido a que fue el único reporte que apareció en 2008 sobre dicho medicamento. Pero al revisar la literatura científica, se encontró que en un ensayo clínico retrospectivo, realizado en la clínica de reumatología de la universidad católica de

Roma y otro realizado en 10 clínicas del RU, EUA, Bélgica y en 4 hospitales del RU; los pacientes reportaron principalmente sospechas de RAM's de tipo gastrointestinal, hipertensión y reacciones alérgicas cutáneas. En ningún estudio clínico se reportaron trastornos hematológicos.^{119,120}

La OR de la sospecha de vasculitis por adalimumab no se calculó, debido a que únicamente hubo un reporte de sospecha de RAM sobre dicho medicamento en el total de la muestra analizada para 2008 (371). Al revisar la literatura médica no se encontró información sobre vasculitis por adalimumab. Las sospechas de RAM's más reportadas en los ensayos clínicos para conocer la seguridad de adalimumab son: rinitis, nasofaringitis, náusea, dolor de cabeza y dolor en el sitio de inyección.¹²¹ En un estudio clínico aleatorizado a doble ciego realizado en 28 centros de Europa y Canadá, se reportaron las mismas sospechas de RAM's arriba mencionadas sin incluir la vasculitis.¹²²

Entre los grupos terapéuticos que tuvieron poca frecuencia de reportes de sospechas de RAM's en la muestra analizada para 2008 (371), un 3.3% (1) de reportes fueron sobre sospechas de RAM's graves. Dichas sospechas fueron: vasculitis por secnidazol (Tabla 9).

No fue posible determinar la OR de la sospecha de vasculitis por secnidazol, debido a que únicamente hubo un reporte de sospecha de RAM sobre dicho medicamento en el total de la muestra analizada para 2008 (371). Al realizar una revisión por la bibliografía se encontró que los principales efectos adversos por secnidazol son de tipo gastrointestinal.¹⁰³ Asimismo en un estudio prospectivo, realizado en Guanajuato, México y otro realizado en el hospital de la Habana, Cuba revelaron que los eventos adversos reportados por secnidazol son gastrointestinales.^{123,124} No se encontró información sobre vasculitis por secnidazol.

Entre los grupos terapéuticos con poca frecuencia de reportes de sospechas RAM's en 2008, se encontró un 6.6% (2) de reportes con sospechas de RAM's letales. Dichas sospechas fueron muerte súbita por terutroban y muerte por broncoaspiración por lopanivir-ritonavir (Tabla 9).

No fue posible calcular la OR de la sospecha de muerte súbita por terutroban, debido a que fue el único reporte que se encontró por dicho medicamento. No se encontró información sobre muerte súbita por terutroban.

No se calculó la OR de la sospecha de muerte por broncoaspiración por lopanivir-ritonavir debido a que fue el único reporte que se encontró por dicho medicamento en el total de la muestra analizada para 2008 (371). Al revisar la literatura médica se encontró que de cuatro estudios clínicos comparativos de fase II y III no se reportó ninguna sospecha de RAM de muerte por broncoaspiración. Durante dichos estudios clínicos se reportaron sospechas de RAM's graves tales como infarto al miocardio, arritmias cardíacas y alteraciones en el perfil de lípidos, pero en ningún caso se reportó broncoaspiración.^{101,102}

En las Tablas 8 y 9 se observa que en 2008 y en 2007 el medicamento DEE fue el más reportado del grupo terapéutico de los hormonales. Asimismo el VHT fue el más reportado de los antihipertensivos en ambos años y del valsartán tanto en 2008 como en 2007 se reportaron sospechas de RAM's graves y letales.

El medicamento carbamazepina fue el más reportado de los anticonvulsivantes en 2008 y en 2007. Asimismo, del metamizol en 2008 y 2007 se reportaron sospechas de RAM's graves. Sobre la insulina tanto en 2008 como en 2007 se reportaron sospechas de RAM's letales. Del grupo terapéutico de los gastrointestinales el medicamento más reportado para ambos años fue la metoclopramida. Asimismo en 2008 y 2007 se reportó una sospecha de RAM grave y una letal por lopanivir-ritonavir.

9. CONCLUSIONES

En general se puede concluir que la calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's enviados al CNFV en 2007 y 2008, en su mayoría es incompleta y no cumple con toda la información requerida por la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 instalación y operación de la farmacovigilancia.

De la conclusión general se generaron las siguientes conclusiones:

1. La calidad de la información de los reportes de sospechas de RAM's es mayoritariamente proporcionada por la IF, para el periodo de estudio.
2. Los reportes de sospechas de RAM's enviados por la IF en los dos años analizados, tienen una calidad de información muy inferior que la de los CEFV y CIFV.
3. De acuerdo a las categorías de la calidad de la información de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, la mayoría de los reportes de sospechas de RAM's de la IF, se ubican en grado cero (información insuficiente para generar señales de riesgo).
4. La mayoría de los reportes de sospechas de RAM's fueron leves para el periodo de estudio. Sin embargo, se encontró un 2% de sospechas de RAM's letales.
5. Los reportes de sospechas de RAM's analizados indican que existe una creciente necesidad de generar señales de riesgo.

10. RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación se proponen las siguientes recomendaciones:

1. Que la autoridad sanitaria exija a los notificadores enviar reportes de sospechas de RAM's con una calidad de información completa (grado 2). Se podría diseñar un formato electrónico para el reporte de sospechas de RAM's, en el cual no se pueda avanzar de un campo a otro, sólo si se tiene la información completa. De manera que la autoridad sanitaria pueda evaluar de inmediato la información del reporte y aceptarlo o rechazarlo.
2. Que las universidades preparen a los estudiantes del área de la salud en farmacovigilancia y que los concienticen de la importancia de notificar las sospechas de RAM's a la autoridad sanitaria. Se sugiere que las universidades ofrezcan más cursos y diplomados sobre farmacovigilancia con ponentes nacionales y extranjeros. Además aumentar el número de posgrados dedicados y especializados en farmacovigilancia.
3. Que la autoridad sanitaria realice análisis cuantitativos y cualitativos sobre las RAM's y se den a conocer.
4. Que se capacite personal para educar a la población a reportar las sospechas de RAM's. Se sugiere que las universidades y las autoridades sanitarias ofrezcan cursos de farmacovigilancia para el público en general sobre la importancia de la farmacovigilancia y de cómo reportar sospechas de RAM's. Las universidades deberían de contar con centros de información sobre medicamentos y sobre farmacovigilancia y generar boletines para consumidores.

5. Que en trabajos posteriores se analicen los reportes de sospechas de RAM's enviados en 2009 al CNFV, para conocer los medicamentos que causaron RAM's graves y letales. Se sugiere que la autoridad sanitaria continúe el análisis de manera semestral y anual de los reportes de sospechas de RAM's, utilizando la metodología planteada en la presente investigación. Promover y fomentar a través de boletines, cursos, conferencias y eventos la importancia de reportar en tiempo y forma las sospechas de RAM's.

11. REFERENCIAS

¹ Laporte J.R., Carné X. 1993. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Laporte, J.R., Tognoni, G. (eds.), *Principios de Epidemiología del medicamento*. 2da. ed. Masson- Salvat, Barcelona, pp.111-127.

² Emerson A., Martin M.R., Tomlin M., Mann D.R. 2001. Prospective cohort study of adverse events monitored by hospital pharmacists. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 10:95-103.

³ Laporte J.R., Rawlins M.D. 1999. Pharmacovigilance. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 1:49-59.

⁴ Ashish K., Kuperman G.J., Rittenberg E., Teich J.M., Bates D.W. 2001. Identifying hospital admissions due to adverse drug events using a computer based monitor. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 10:113-119.

⁵ Mirjam K., Rommers M.K., Teepe-Twiss I.M., Henk J.G. 2007. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 10:1-7.

⁶ Herrera C.J., Núñez L.M.E. 2003. Farmacovigilancia. En: Herrera C.J. (eds.), *Manual de Farmacia clínica y atención farmacéutica*. 1ra. ed. Elsevier, Madrid, pp. 283-296.

⁷ <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime18633.pdf> The importance of pharmacovigilance, safety monitoring of medical products. Accesado el 3 de junio de 2009.

⁸ Anónimo. 2006. Farmacovigilancia en México. *Boletín de farmacovigilancia*. 14(4):6

⁹ Zavaleta B., Rosete R.A. 2007. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. *Medigraphic*, 14:169-175.

-
- ¹⁰ Geiling E.M.K., Cannon P.R. 1938. Pathogenic effects of elixir of sulfonamide (diethylene glycol) poisoning. *Journal of the American Medical Association*, 111:919-926.
- ¹¹ Wallerstein R.O., Condit P.K., Kasper C.K. 1969. Statewide study of chloranphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *Journal of the American Medical Association*, 208: 2045-2050.
- ¹² Munksgaard B. The Autors Journal Compilation. 2009. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2LEN platform. The Galenda project. *Allergy*, 64:194-203.
- ¹³ Khan S.A., Rao G.M.P., Rodrigues S.G., Rajan S. Heda A. 2006. From thalidomide to rofecoxib: Can we afford to wait and watch? *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 18:219-230.
- ¹⁴ Hallene K.L., Oby E., Lee B.J., Santaguida S., Bassanini S., Cipolla M., Marchi N., Hossain M., Battaglia G., Janigro D. 2006. Corrigendum to "prenatal exposure to thalidomide, altered vasculogenesis, and CNS malformations". *Neuroscience*, 142:267-283.
- ¹⁵ Martino M.A., Nevadunsky N.S., Magliaro J.T., Goldberg M.I. 2002. The DES (diethylstilbestrol) years: bridging the past into the future. *Primary care update for OB/GYNS*, 9:6-7.
- ¹⁶ Fickling D. 2004. Australia recognizes cancer risk for "DES daughters". *The Lancet*, 363:2059.
- ¹⁷ Silverman A. W. 2002. 'Collateral damage' in perinatal warfare. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 16:98-99.
- ¹⁸ Amos H.E., Lake B.G., Artis J. 1978. Possible role of antibody specific for a practolol metabolite in the pathogenesis of oculomucocutaneous syndrome. *British Medical Journal*, 1:402-407.
- ¹⁹ Anónimo. 1975. Side effects of practolol. *British Medical Journal*, 5971:577.
- ²⁰ Nicholls A. W., Wilson I.D., Johann G.M., Nicholson J.K., Shockcor J.P. 2006. Identification of phenacetin metabolites in human urine after administration of phenacetin-C2H3: Measurement of futile metabolic deacetylation via HPLC/MS-SPE-NMR and HPLC-ToF MS. *Xenobiotica*, 36(7): 615-629.
- ²¹ William H., Inman W. 1977. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *British Medical Journal*, 1:1500-1505.
- ²² Funmilayo O., Ajayi. Sun H., Perry J. 2000. Adverse Drug Reactions: A Review of Relevant Factors. *Journal of Clinical Pharmacology*, 40:1093-1101.

-
- ²³ Borlak J. 2009. Trovafloxacin: a case study of idiosyncratic or iatrogenic liver toxicity molecular mechanisms and lessons for pharmacotoxicity. *Human & Experimental Toxicology*, 28: 119–121
- ²⁴ Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Rasmussen S., Buch P., Friberg J. 2007. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*, 113:2906- 2913.
- ²⁵ Guha M. 2008. Anti-epileptics to get suicide warning in the EU. *Scrip*, 13:3425-3426.
- ²⁶ Sutter S.U.S. 2008. Panel rejects epilepsy drug "black box" warning. *Scrip*, 4:3379.
- ²⁷ Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H., Curtis P.S., Gomis R., Hanefeld M., Jones N.P., Komajda M., McMurray J.J.V. 2009. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agents combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open label trial. *The lancet*, 373(9681):2125-2135.
- ²⁸ Grossman L.D., Parlan G., Bailey A.L., Yee G., Yu M., Chan J.Y.C. 2009. Tolerability outcomes of a multicenter, observational, open-label, drug-surveillance study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone for 2 years. *Clinical Therapeutics*, 31(1):74-88.
- ²⁹ Fármacos. 2009. *Boletín electrónico latinoamericano para fomentar el acceso y el uso adecuado de medicamento*. 12(2):17.
- ³⁰ http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NIP_2009-02_deprancol.htm Dextropropoxifeno (DEPRANCOL®): Propuesta de suspensión de comercialización en Europa. Accesado el 20 de julio de 2009.
- ³¹ Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la federación 15 de noviembre de 2004.
- ³² Stephens M.D.B. 2000. Introduction. Methodology for the collection of adverse event data in clinical trials. En: Stephenns M.D.B., Talbot J.C.C., Routledge P.A. (eds.), *Detection of new adverse drug reactions*. 4a.ed. Macmillan, London, pp.1-35, 97-129.
- ³³ Saad A.W., Shakir, Layton D. 2002. Causal Association in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology. *Drug Safety*, 25(6):467-471.
- ³⁴ Mann D.R., Andrews B.E. 2002. Introduccion. En: Mann D.R., Andrews B.E (eds.), *Pharmacovigilance*. 1a.ed. John Wiley & Sons LTD, West Sussex, England, p.2.
- ³⁵ Bartlett G.D., Blais R.D., Tamblyn R.D., Clermont R.J.C.M.D., MacGibbon B. M. 2008. Impact of patient communication problems on the risk of preventable adverse events in acute care settings. *Canadian Medical Association Journal* , 178(12):1555-1562.

-
- ³⁶ Grosso A., Douglas I., Hingorani A., MacAllister R., Smeeth L. 2008. Post - marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(5):689-694.
- ³⁷ Marhuenda R.E., Herrera G.M.D., Bravo D.L. 2003. Reacciones adversas e interacciones. En: Herrera C.J. (eds.), *Manual de Farmacia clínica y atención farmacéutica*. 1ra. ed. ELSEVIER, Madrid, pp. 263-273.
- ³⁸ Laredo V.L.M. 1994. Tesis Doctoral. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. Universidad Complutense de Madrid, pp.8-36.
- ³⁹ Routledge. 2000. Adverse drug reactions and interactions: Mechanisms, Detections, Management and Avoidence. En: Stephenns M.D.B., Talbot J.C.C., Routledge P.A. (eds.), *Detection of new adverse drug reactions*. 4a.ed. Macmillan, London, pp. 59-71.
- ⁴⁰ Kimland E.B.S., Rane A.M.D., Ufer M.M.D., Panagiotidis G.M.D.G. 2005. Pediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 14:493-499.
- ⁴¹ Barbosa S.D., Lutésia L.H.C. 2005. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 15:635-640.
- ⁴² Wiley J. 2003. Risk assessment of drugs, biologics and therapeutic devices: present and future issues. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 12:653-662.
- ⁴³ Blenkinsopp A., Wilkie P., Wang M., Routledge P.A. 2007. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2):148-56.
- ⁴⁴ Lugardon S., Desboeuf K., Femet P., Montastruc J.L., Lapeyre M.M. 2006. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62(2): 225-231.
- ⁴⁵ Temple E.M., Robinson F.R., Miller C.J., Hayes R.J., Nahata C.M. 2004. Frequency and Preventability of Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. *Drug Safety*, 27 (11): 819-829.
- ⁴⁶ Strom B.L. 2003. Risk assessment of drugs, biologics and therapeutic devices: present and future issues. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 12: 653-662.
- ⁴⁷ Van der Hooft C.S., Sturkenboom M.C.J.M., Van Grootheest K., Kingma J.H., Stricker B.H.C. 2006. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalisations A Nationwide Study in The Netherlands. *Drug Safety*, 29 (2):161-168.

-
- ⁴⁸ Mehta U., Durrheim D.N., Blockman M., Kredt T., Gounden R., Barnes K.I. 2007. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(3): 396–406.
- ⁴⁹ Wawruch M., Zikavska M., Wsolova L., Kuzelova M., Kahayova K., Strateny K., Kristova V. 2009. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 48:186-190.
- ⁵⁰ Aagaard L., Soendergaard B., Stenver D.I., Hansen E.H. 2008. Knowledge creation about ADRs--turning the perspective from the rear mirror to the projector? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(3):364-376.
- ⁵¹ Van Grootheest A.C., Van den Berg L.T.W. 2005. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 1:126–133.
- ⁵² Irujo M., Beitia G., Bes-Rastrollo M., Figueiras F., Hernández D. S., Lasheras B. 2007. Factors that Influence Under-Reporting of Suspected Adverse Drug Reactions among Community Pharmacists in a Spanish Region. *Drug Safety*, 30 (11): 1073-1082.
- ⁵³ Herdeiro T.M., Figueiras A., Polónia J., Gestal-Otero J.J. 2006. Influence of Pharmacists' Attitudes on Adverse Drug Reaction Reporting A Case-Control Study in Portugal. *Drug Safety*, 29 (4):331-340.
- ⁵⁴ http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/antecedentes_farmaco Antecedentes. Accesado el 06 de agosto de 2009.
- ⁵⁵ http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/ley_gral_salud.pdf Ley General de Salud. Accesado el 06 de Agosto de 2009.
- ⁵⁶ http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/marco_juridico_farmaco Marco jurídico de la farmacovigilancia Accesado el 06 de Agosto de 2009.
- ⁵⁷ Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. 2009.
- ⁵⁸ <http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/flujograma> Flujo de información en el proceso de farmacovigilancia Accesado el 06 de agosto de 2009.
- ⁵⁹ Münch G. L., Ángeles E. 2007. *Métodos y técnicas de Investigación*. 3ra. ed. Trillas, México, pp.99-121.
- ⁶⁰ Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.). 2006. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1-1737.

⁶¹ DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.) 2005. *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.1-2600.

⁶² <http://adisonline.com/drugsafety/Pages/default.aspx> Drug Safety. Accesado de septiembre de 2009 a marzo de 2010.

⁶³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Pub Med. Accesado de septiembre de 2009 a marzo de 2010.

⁶⁴ Dawson B., Trapp G.R. 2002. *Bioestadística médica*. 3a. ed. El manual moderno, México. pp.212-213.

⁶⁵ Anónimo. 2008. *Boletín Informativo de farmacovigilancia de la Universidad Autónoma de Ceuta*. 2:2.

⁶⁶ Anónimo. 2009. *Boletín Informativo de farmacovigilancia de Costa Rica*. 1(1):3.

⁶⁷ Anónimo. 2004. Reacciones Adversas a Medicamentos. *Boletín Informativo del centro de farmacovigilancia de la comunidad de Madrid*. 11(1):2.

⁶⁸ Alfonso O. I., Jiménez L. G., Ávila P. J., Chao C. A. 2009. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. *Electronic Journal of Biomedicine*, 2:20-29.

⁶⁹ Alfonso O. I., Jiménez L. G., Ávila P. J., Chao C. A. 2009. Comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en Cuba. Año 2007. *Electronic Journal of Biomedicine*, 2:20-29.

⁷⁰ López J. G., García D. F., Delgado G. B., Ávila P. J., Peña P. J. 2006. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Revista Cubana de Farmacovigilancia*, 40(1):1.8.

⁷¹ Anónimo. 2007. Boletín de farmacovigilancia de la comunidad valenciana. 1(70):3-12.

⁷² Loose S. D., Stancel M. G. 2006. Estrogens and Progestins. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.1564-1568.

⁷³ Well B. G., DiPiro T. J. Schwinghammer T. L. Hamilton C. W. 2006. *Pharmacotherapy Handbook*. 6a. ed. McGraw-Hill, pp. 291-300, 522.

⁷⁴ William A., Petri Jr. 2006. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.1118-1151.

⁷⁵ DiPiro T. J., Ownby R.D. 2005. Allergic and pseudoallergic drug reactions. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1604-1609.

⁷⁶ Chambers H. E. 2006. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1188-1189.

⁷⁷ McNamara O.J. 2006. Pharmacotherapy of the epilepsies. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 501-544.

⁷⁸ Fankhauser P.M., Freeman P. M. 2005. Bipolar disorder. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.1257-1303.

⁷⁹ Hoffman B. B. 2006. Therapy of hypertension. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 845-880.

⁸⁰ Saseen J.J., Carter B. 2005. Hypertension. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.185-240.

⁸¹ Burke A., Smyth E., FitzGerald G. A. 2006. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 671-712.

⁸² Kasliwal R., Wilton V.L., Saad S. A. W. S. 2009. Safety and drug utilization profile of varenicline as used in general practice in England interim results from a prescription-event monitoring study. *Drug Safety*, 32 (6): 499-507.

⁸³ Stapleton A.J., Watson L., Spirling I. L., Smith R., Milbrandt A., Ratcliffe M., Sutherland G. 2007. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction*, 103:146-154.

⁸⁴ Jiménez R. C., Berlin I. Hering T. 2009. Varenicline A Novel Pharmacotherapy for Smoking Cessation. *Drugs*, 69 (10): 1319-1338.

⁸⁵ Jay P.P. 2006. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic disease. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K.

(eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 983-1008.

⁸⁶ Williams B. D., Schade R. R. 2005. Gastroesophageal reflux disease. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.613-627.

⁸⁷ Rao A.S., Camilleri M. 2009. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31:11–19.

⁸⁸ Sultan M. Siddique S. M., Shariff N. 2009. Metoclopramide as a possible cause of prolonged QT syndrome and Torsade de Pointes in a patient with heart failure and renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine*, 150(7):502-503.

⁸⁹ Friedman A. P. 2006. Agents affecting mineral ion homeostasis and bone turnover. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1647-1645.

⁹⁰ O'Connell B.M., Seaton L.T. 2005. Osteoporosis and osteomalacia. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1645-1666.

⁹¹ Pleiner-D. J., Zwettler E., Paschalis E., Roschger P., Duxneuner N. V., Klaushofer K. 2009. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone and Teriparatide. *Calcified Tissue International*, 85:463.

⁹² Chabner A.B., Amrein C.P, Druker J.B., Michaelson D.M., Mitsiades S.C., Goss E.G., Ryan P.R., Ramachandra S., Richardson G.P, Supko G.F., Wilson H.W. Antineoplastic agents. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1315-1380.

⁹³ Balmer M.C., Wells V.A., Iannucci A. 2005. Cancer treatment and chemotherapy. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 2297-2317.

⁹⁴ Undem J.B. 2006. Pharmacotherapy of asthma. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 717-732.

⁹⁵ Skidgel A.R., Erdos G. E. 2006. Histamine, bradykinin, and their antagonists. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 636-649.

-
- ⁹⁶ Doggrell S. 2007. Review. Do vardenafil and tadalafil have advantages over sildenafil in the treatment of erectile dysfunction? *International Journal of Impotence Research*, 19: 281–295.
- ⁹⁷ Rajfer J., Aliotta P.J., Steidle C.P., Fitch III W.P., Zhao Y., Yu A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *International Journal of Impotence Research*, 95-103.
- ⁹⁸ Author affiliations. 2009. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 151:650-661.
- ⁹⁹ Cervera E., Diaz L. M., Udaondo P., Garcia D. S. 2008. Intravitreal pegaptanib sodium for refractory pseudophakic macular oedema. *Eye*, 22:1180–1182.
- ¹⁰⁰ Triplitt L. C., Reasner A. C., Isley L. W. 2005. Diabetes mellitus. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1342-1360.
- ¹⁰¹ Panagopoulos P., Tsiodras S., Antoniadou A., Katsarolis I., Papadopoulos A., Poulakou G. Giamarellou H. 2006. Efficacy and safety of an anti-retroviral combination regimen including either efavirenz or lopinavir–ritonavir with a backbone of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(5):478-495.
- ¹⁰² Cvetkovic S. R, Goa L. K. 2003. Lopinavir/Ritonavir. A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 2003; 63 (8):769-802.
- ¹⁰³ Phillips A. M., Stanley L.S. 2006. Chemotherapy of protozoal infections: amebiasis, giardiasis, trichomoniasis, trypanosomiasis, leishmaniasis, and other protozoal infections. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1057-1059.
- ¹⁰⁴ DiPiro T. J., Schade R.R. 2005. Inflammatory bowel disease. En: DiPiro T. J., Talbert L. R., Yee C. G., Martzke R. G., Wells G. B., Posey L.M. (eds.), *Pharmacotherapy*. 6a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.661-662.
- ¹⁰⁵ Scheen A. J. 2008. CB1 Receptor Blockade and its Impact on Cardiometabolic Risk Factors: Overview of the RIO Programme with Rimonabant. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(1):139–146.
- ¹⁰⁶ Christensen R., Kristensen K. P., Bartels M. E., Bliddal H., Arne Astrup A. 2007. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 370:1706 – 1713.

-
- ¹⁰⁷ Derosa G., Cicero A. F. G., Murdolo G., Piccinni M.N., Fogari E., Bertone G., Ciccarelli L. Fogari R. 2005. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7: 47–55.
- ¹⁰⁸ Loannides-Demos L.L., Proietto J., Tonkin M. A., McNeil J.J. 2006. Safety of Drug Therapies Used for Weight Loss and Treatment of Obesity. *Drug Safety*, 29 (4): 277-302.
- ¹⁰⁹ Fleischmann R., Tannenbaum H, Patel P. N., Nottter M, Sallstig p., Reginster J.Y. 2008. Long-term retention on treatment with lumiracoxib 100 mg once or twice daily compared with celecoxib 200 mg once daily: A randomised controlled trial in patients with osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9(32):2-15.
- ¹¹⁰ Anónimo. 2008. Withdrawal of lumiracoxib. *WHO Drug Information*. 22 (2):108-109.
- ¹¹¹ Devogelaer, Brown, Burckhardt, Meunier, Goemaere S., Lippuner K., Body J.J., Samsioe G., Felsenberg D., Fashola T., Sanna L., Ortmann C.E., Trechsel U., Krasnow J., Eriksen E.F., Garnero P. 2007. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 18:1211–1218.
- ¹¹² Frampton E. J., Perry M. C., Ibandronate A Review of its Use in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs*, 68 (18): 2683-2707.
- ¹¹³ Stephen N.D., 2006. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 1613-1644.
- ¹¹⁴ Miyazaki T., Hanaoka K., Namiki A., Ogawa S., Kitajima T., Hosokawa T., Ishida T., Nogami S., Mashimo S. 2008. Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Study of a Novel Fentanyl-Containing Matrix Transdermal Patch System in Japanese Patients with Cancer Pain. *Clinical Drug Investigation*, 28(5):313-325.
- ¹¹⁵ Evers S.A., Crowder C.M., Balsler R. J. 2006. General anesthetics. En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp. 341-363.
- ¹¹⁶ Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M., Nyland H.I. Hanestad B.R. 1999. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Multiple sclerosis* 5: 317-322.
- ¹¹⁷ Chou R., Carson S., Chan B.K.S. 2008. Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *Journal of Viral Hepatitis*, 15: 551–570.

¹¹⁸ Hayden G.F. 2006. Antiviral agents (nonretroviral). En: Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K. (eds.), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11a. ed. McGraw-Hill, United States of America, pp.1243-1270.

¹¹⁹ Alivemini S., Mazzotta D., Zoli A., Ferraccioli G., Leflunomide. 2009. Treatment in Elderly Patients with Rheumatoid or Psoriatic Arthritis Retrospective Analysis of Safety and Adherence to Treatment. *Drugs Aging*, 26 (5): 395-402.

¹²⁰ Hewitson P.J., DeBroe S., McBride A., Milne R. 2000. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25: 295-302.

¹²¹ Patel T., Gordon B. K. 2004. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy*, 17:427-43.

¹²² Saurat J. H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P., Unnebrink K., Kaul M., Camez A. 2008. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*, 158:558-566.

¹²³ Padilla N., Diaz R., Muñoz M. 2000. Efficacy and Safety of Quinfamide versus Secnidazole in the Management of Amoebic Non-Dysenteric Colitis in Children. *Clinical Drug Investigation*, 20 (2): 89-93.

¹²⁴ Escobedo A. A., Cañete R., Gonzalez M. E., Pareja A., Cimerman S., Almirall P. 2003. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazole for the treatment of giardiasis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 97 (5):499-504.

ANEXO I

**INSTRUCTIVO DE LLENADO DEL REPORTE DE SOSPECHA DE RAM PARA
EL PACIETE.**

1.-DATOS DEL PACIENTE

INICIALES DEL PACIENTE. Indicar las iniciales correspondientes al paciente (Iniciar con apellido paterno, materno y nombre).

FECHA DE NACIMIENTO Indicar año, mes y día.

SEXO Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.

ESTATURA Indicar la estatura del paciente en cm.

PESO Indicar el peso del paciente en Kg.

2 .- DATOS DEL MALESTAR

FECHA DE INICIO Y TERMINO DEL MALESTAR Señalar el día, mes y año en que ocurrió el malestar.

DESCRIPCION DEL MALESTAR. Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa.

CONSECUENCIAS DEL MALESTAR. Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedido el malestar y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO QUE SE SOSPECHA CAUSO EL MALESTAR

Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por Kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar.

4.- OTROS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS JUNTO CON EL QUE CAUSO EL MALESTAR

Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar en el motivo de la prescripción.

5.- OTRAS ENFERMEDADES, ALERGIAS, EMBARAZOS

Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un período no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. En caso de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de estudio clínico al final del estudio.

Aviso espontáneo serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la detección.

Aviso espontáneo de sospecha no serio, a más tardar 30 días hábiles posteriores a la detección.

ANEXO II

**INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DEL REPORTE DE SOSPECHA DE RAM
POR EL PROFESIONAL DE LA SALUD.**

No. DE NOTIFICACION GENERAL Se deberá incluir la notificación de acuerdo al origen, ejemplo: IQF/NOVAR/0001/09; CE/MOR/0001/09; CI/HGM/0001/09.

UNIDAD HOSPITALARIA QUE REPORTA Se deberá seleccionar la unidad hospitalaria de donde proviene el reporte de notificación.

1.-DATOS DEL PACIENTE

INICIALES DEL PACIENTE. Indicar las iniciales correspondientes al paciente (Iniciar con apellido paterno, materno y nombre).

FECHA DE NACIMIENTO. Indicar año, mes y día.

EDAD. En años. Si los afectados son niños menores de dos años debe expresarla en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.

SEXO Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.

ESTATURA Indicar la estatura del paciente en cm.

PESO Indicar el peso del paciente en Kg.

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

INICIO DE LA REACCIÓN Señalar el día, mes y año en que ocurrió el evento.

DESCRIPCION SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA. Indicar el diagnóstico clínico de certeza y/o presuntivo que motivó la medicación y posteriormente los signos y síntomas de la reacción adversa. Si se detecta un efecto terapéutico no conocido hasta la fecha, puede indicarse en este espacio. En caso de tratarse de malformaciones congénitas, precise el momento del embarazo en que ocurrió el impacto. Si se detectara falta de respuesta terapéutica a un medicamento, debe comunicarse como una reacción adversa. Se deberá incluir lo(s) medicamento(s) utilizados para tratar la reacción adversa.

CONSECUENCIAS DEL EVENTO Marcar con una "X" el resultado obtenido después de sucedida la reacción y cuál fue el resultado final.

3.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Señalar en primer término el fármaco sospechoso, su nombre genérico y denominación distintiva, número de lote, laboratorio productor y fecha de caducidad. Indicar la dosis diaria, (en pediatría indicar la dosis por Kg. de peso). Señale la vía de administración, así como fecha de inicio de la farmacoterapia y fecha de finalización de la misma. Indicar el motivo de la prescripción. Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Indicar en el motivo de la prescripción.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

Nombre y dirección del Informante (laboratorio productor o Profesional).

En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un período no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. En caso de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.

Evento no serio de estudio clínico al final del estudio.

Aviso espontáneo serio, a más tardar 15 días hábiles posteriores a la detección.

Aviso espontáneo de sospecha no serio, a más tardar 30 días hábiles posteriores a la detección.

ANEXO III
FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM



Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios
(Proteger con seriedad)

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS

OTROS TRAMITES

USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS
NUMERO DE INGRESO

NO. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO CONSULTE LA GUIA Y LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO ADJUNTO

LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA.

INFORME

AVISO

PERMISO

CERTIFICADO

ALGUNOS DATOS DEL FORMATO O DE LOS ANEXOS SE CONSIDERAN CONFIDENCIALES. ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SI

NO

1.- INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.

| | | |
|---|-------------------------------|----------------------------------|
| No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen) | No. DE NOTIFICACIÓN (general) | No DE NOTIFICACION (laboratorio) |
|---|-------------------------------|----------------------------------|

1.1.- DATOS DEL PACIENTE

| | | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|-----|-----|------|-------|---|---------------|-----------|
| NOMENCLATURA DEL PACIENTE | FECHA DE NACIMIENTO | | | EDAD | | SEXO | ESTATURA (cm) | PESO (Kg) |
| | AÑO | MES | DÍA | AÑOS | MESES | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M | | |

1.2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

| | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|--|--|--|---|---|--|
| INICIO DE LA REACCIÓN | | | DESCRIPCIÓN DEL(OS) EVENTO(S) ADVERSO(S) (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO) | | | CONSECUENCIAS DEL EVENTO | | |
| DÍA | MES | AÑO | | | | <input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA | <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA | <input type="checkbox"/> NO RECUPERADO |

1.3.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

| | | |
|-----------------------|---|------------------------|
| NOMBRE GENÉRICO | DENOMINACIÓN DISTINTIVA | LABORATORIO PRODUCTOR |
| NUMERO DE LOTE | FECHA DE CADUCIDAD | DOSIS |
| VIA DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TERMINO | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN |
| | DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO | |

¿SE RETIRO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?

SI NO

¿DESAPARECIO LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?

SI NO

NO SE SABE

¿SE DISMINUYO LA DOSIS?

SI ¿CUANTO? _____

NO

¿SE CAMBIO LA FARMACOTERAPIA?

SI ¿A CUAL?

NO

¿REAPARECIO LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?

SI

NO

NO SE SABE

SI NO SE RETIRO EL MEDICAMENTO ¿PERSISTIO LA REACCIÓN?

SI

NO

NO SE SABE

1.4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

| MEDICAMENTO | DOSIS | VIAS DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS | | | | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN | |
|-------------|-------|------------------------|--------|-----|-----|---------|------------------------|-----|
| | | | INICIO | | | TERMINO | | |
| | | | DÍA | MES | AÑO | DÍA | MES | AÑO |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

1.5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

1.6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL):

TELÉFONO

Fecha de recepción en el laboratorio (a)
Día _____ Mes _____ Año _____
Informado en el periodo estipulado? (a)
 SI NO
¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)
 SI NO

Origen y Tipo del informe

Inicial Seguimiento Estudio Literatura
 Profesional de la salud Paciente
 Hospital Asistencia extrahospitalaria

NOTA. EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCIÓN ADVERSA.

(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor

(b) en caso de que el informante sea un Profesional.