



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

“IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO DE GENERACIÓN DE SEÑALES DE ALERTA DE LOS MEDICAMENTOS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA”

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

P R E S E N T A

CÉSAR ALIK PEDRAJO ZENTENO

MATRÍCULA 209180736

COMITÉ TUTORAL

Tutor: **DR. ERNESTO VERA SÁNCHEZ**

Asesores: **DR. LUIS CAMILO RÍOS CASTAÑEDA**

DR. JAIME KRAVZOV JINICH.

NOVIEMBRE, 2012

**IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO DE GENERACIÓN DE SEÑALES
DE ALERTA DE LOS MEDICAMENTOS EN EL CENTRO NACIONAL
DE FARMACOVIGILANCIA”**

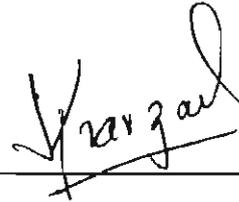
TUTOR: Dr. Ernesto Vera Sánchez

Vo.Bo.



ASESORES: Dr. Jaime Kravzov Jinich

Vo.Bo.



Dr. Luis Camilo Rios Castañeda

Vo.Bo



SUSTENTANTE: Q.F.B César Alik Pedrajo Zenteno.

MATRICULA: 209180736

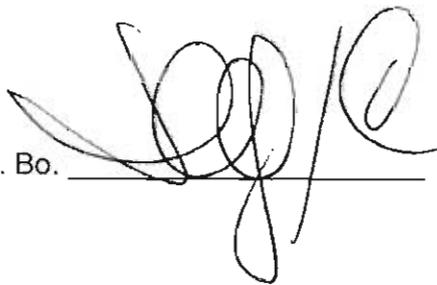
FIRMA



JURADO

Tesis denominada "Implementación de un Método de Generación de Señales de Alerta de los Medicamentos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia" la cual ha sido aprobada por el jurado examinador de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, como requisito para obtener el grado de Maestro en Ciencias Farmacéuticas.

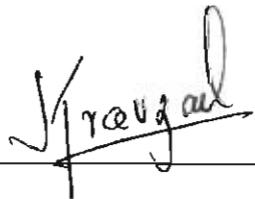
PRESIDENTE Dra. Helgi H. Jung Cook.

Vo. Bo. 

VOCAL M. en C. Everardo Vázquez Moreno.

Vo.Bo. Everardo Vázquez M.

SECRETARIO Dr. Jaime Kravzov Jinich.

Vo. Bo. 

RESUMEN EJECUTIVO

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos Sanitarios y el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) son los encargados del desarrollo de la Farmacovigilancia en el país, y de acuerdo a sus atribuciones el CNFV se encarga de recibir todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas identificadas con el uso de medicamentos; comercializados en el país, las evalúa y dictamina la causalidad, y a su vez se vincula con el Programa Internacional de la OMS a través de su centro colaborador en Uppsala. Entre los nuevos desafíos de la Farmacovigilancia en nuestro país, está el de lograr anticiparse a los problemas de seguridad de los medicamentos, para lo cual tiene que desempeñar un papel clave, afrontando la gestión de riesgos de un modo más eficaz, transparente y participativo, evaluando la efectividad de las medidas adoptadas en términos de salud pública.

Este trabajo muestra la Farmacovigilancia en sus dos procesos: el análisis y la gestión de riesgos, poniendo énfasis en el análisis, el cual tiene como finalidad, la generación y evaluación de la información sobre la seguridad de un medicamento en el periodo de comercialización, los resultados de la implementación del método protocolizado de generación de señales de alerta de los medicamentos comercializados demuestran que la información alcanzada apoya el proceso de toma de decisiones, las cuales permitirán establecer estrategias para la prevención de riesgos, la adecuada ponderación de los mismos y para fomentar la utilización de medicamentos, es así que nos damos cuenta de la importancia de monitorear los medicamentos a lo largo del tiempo, lo cual traerá consigo mejores decisiones en el ámbito sanitario sin embargo esto solo se consigue con métodos bien establecidos, así como una buena calidad de la información con la que se reciben los reportes.

Todos los que trabajamos a fondo en el mundo del medicamento lo sabemos y es entonces donde, tenemos que manejar equilibrios entre beneficios y riesgos potenciales. Y eso no es fácil, pues además de las estadísticas y de las teorías, detrás de cada decisión, detrás de cada tratamiento, hay una persona, un paciente.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Autónoma Metropolitana por haberme dado la oportunidad de ser parte de ella, por las lecciones que aprendí, por haberme dado su voto de confianza y por todo el apoyo otorgado a mi persona para la obtención del grado.

Agradezco a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), a través de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) por el apoyo y las facilidades para la realizar el trabajo de investigación.

También deseo mencionar mi enorme gratitud al Centro Nacional de Farmacovigilancia, a su personal, por su colaboración, la cual fue determinante para sentar las bases de los principales resultados obtenidos y, en buena medida, conseguir el propósito definido en esta tesis.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A Dios que me dio la fortaleza espiritual y física para concluir esta etapa profesional.

También resaltar por encima de todo a la persona más humana y comprensiva que existe en este mundo, gracias por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica, en un marco de confianza y amistad, capacidades importantes de un jefe de alto nivel como usted, de cuya admiración radica mi fuente de inspiración cada día. Gracias por la confianza depositada desde mi ingreso al Centro Nacional de Farmacovigilancia, a la mejor jefa, Q. María del Carmen Becerril Martínez, mil gracias.

A mi Director de tesis Dr. Ernesto Vera Sánchez, de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por brindarme sus conocimientos invaluable para llevar a cabo esta investigación, su apoyo incondicional y depositar su confianza en mí, pero sobre todo su gran paciencia para acortar la distancia y lograr que este trabajo llegara a su fin.

A mis asesores Dr. Jaime Kravzov Jinich y Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda. Por su apoyo, enseñanzas y todas las atenciones prestadas a la presente investigación.

A la Dra. Helgi Jung Cook y el M. en C. Everardo Vázquez M., por el apoyo, amabilidad, pero sobre todo sus aportaciones en todo momento, con lo cual se mejoró el presente trabajo.

A todos mis compañeros del Centro Nacional de Farmacovigilancia, por orden alfabético, Isidora, Alfredo, José A., Karla, Araceli, Carmen, Mónica, Miguel, Nancy, Gandi, Rogelio, Elizabeth y Belem, porque seguramente si no los encuentro en el camino la historia sería diferente, gracias por su ayuda.

A mi amiga Mireya Salinas, que siempre ha estado apoyándome en todo momento desde que la conocí.

Finalmente a aquellas personas, colegas y amigos que me brindaron su tiempo, apoyo e información para el logro de mis objetivos.

Dedicatoria.

Dedico esta tesis a quien sin escatimar esfuerzo alguno ha sacrificado parte de su vida, me ha formado y educado con los verdaderos valores de la vida y a quien la ilusión de su existencia ha sido verme convertido en una persona de provecho y a quien nunca podré pagar con las riquezas más grandes del mundo.

Por su cariño y ayuda al ser universalmente más querido.

MI MADRE.

Sinceramente MIL GRACIAS.

ÍNDICE

Tema	Página
Hoja de firmas.	I
Hoja de firmas jurado.	II
Resumen Ejecutivo.	III
Agradecimientos Institucionales.	IV
Agradecimientos personales.	V
Dedicatoria.	VI
CAPÍTULO I	01
LA FARMACOVIGILANCIA:	
GARANTÍA DE SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS	
1.1 Antecedentes.	02
1.2 ¿Por qué es necesaria la Farmacovigilancia?	07
1.3 Los objetivos de la Farmacovigilancia.	10
1.4 Participantes en la Farmacovigilancia.	10
1.5 La Farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional.	11
1.6 La Farmacovigilancia en la reglamentación farmacéutica.	12
1.7 La Farmacovigilancia en la práctica clínica.	13
CAPÍTULO II	14
FARMACOVIGILANCIA,	
CONTEXTO INTERNACIONAL Y SU DESARROLLO EN MÉXICO COMO CIENCIA	
2.1 Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-UMC.	15
2.2 Introducción a la Farmacovigilancia en México.	17
2.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia.	19
2.4 Programa Permanente de Farmacovigilancia.	21
2.5 Flujo de información en el proceso de notificación de reportes de sospechas de RAM's.	22
2.6 Régimen jurídico de la Farmacovigilancia en México.	24
2.7 Introducción a la Norma Oficial Mexicana 220SSA1-2002.	27
2.7.1 Campo de aplicación.	28
2.7.2 Disposiciones generales.	28
2.7.3 Actividades de Farmacovigilancia.	30
2.8 Definiciones.	30

	CAPÍTULO III	32
	CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS RAM'S	
3.1	Reacciones tipo A (Augmented).	33
3.2	Reacciones tipo B (Bizarres).	34
3.2.1	Intolerancia.	34
3.2.2	Reacción idiosincrática.	35
3.2.3	Hipersensibilidad o alergia.	35
3.2.3.1	Reacciones alérgicas inmediatas (Tipo I).	35
3.2.3.2	Reacciones alérgicas dependientes de complemento. y células efectoras (Tipo II).	36
3.2.3.3	Reacciones mediadas por IgG e IgM (Tipo III).	37
3.2.3.4	Alergia mediada por células (Tipo IV).	37
3.3	Reacciones tipo C (continuas).	38
3.4	Reacciones tipo D (Delayed).	38
3.5	Reacciones tipo E (End of use).	38
3.6	Factores que modifican el riesgo de RAM's	38
3.6.1	Edad.	38
3.6.2	Género.	38
3.6.3	Polifarmacia.	39
3.6.4	Antecedentes de alergia.	39
	CAPÍTULO IV	41
	CAUSALIDAD EN FARMACOVIGILANCIA	
4.1	Métodos para determinar causalidad.	42
4.2	Métodos Clínicos.	44
4.2.1	Diagnóstico médico implícito (IMD).	44
4.2.2	Método de Irey (1976,1984).	45
4.2.3	Algoritmo de Karch y Lasagna. (1977).	46
4.2.4	Método de Dangoumau y col. (1978).	49
4.2.5	Método de Blanc y col. (1979).	49
4.2.6	Método de Kramer y col. (1979).	50
4.2.7	Algoritmo de Naranjo y col. (1981).	51
4.2.8	Método de Spector (1986).	53
4.2.9	Método de la valoración equilibrada.	54
4.3	Métodos utilizados por autoridades sanitarias.	54
4.3.1	OMS-UMC.	55
4.3.2	Food and Drug Administration (FDA).	55
4.3.3	Agencia Reguladora Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios.	56

	CAPÍTULO V	57
	EPIDEMIOLOGÍA DE LA FARMACOVIGILANCIA	
5.0	Epidemiología de la Farmacovigilancia.	58
5.1	Importancia de la señales en Farmacovigilancia.	62
5.2	Concepto de alerta o señal.	62
5.3	Métodos para la detección de la señal.	63
5.3.1	Métodos de control continuo secuencial.	63
5.3.2	Métodos de extracción de datos.	64
5.4	Cuantitativos.	67
5.4.1	Reporting Odds Ratio y Proportional Reporting Ratio.	68
5.5	Los nuevos desafíos: hacia una Farmacovigilancia pro-activa y una efectiva gestión de riesgos.	70
5.6	La gestión de riesgos en Farmacovigilancia.	72
5.6.1	Adopción y ejecución de medidas reguladoras.	72
5.6.2	Medidas específicas de prevención o de minimización del riesgo.	73
	CAPÍTULO VI	74
	MATERIALES Y MÉTODOS	
6.1	Problema de investigación.	75
6.2	Justificación	76
6.3	Hipótesis.	77
6.4	Objetivos.	78
	Objetivo general.	78
	Objetivos específicos.	78
6.5	Tipo de estudio.	79
6.5.1	Área de estudio.	79
6.5.2	Universo.	79
6.6	Criterios de inclusión	79
6.7	Criterios de exclusión.	79
6.8	Metodología.	80
6.8.1	Fase 1 Diagnóstico situacional.	81
6.8.2	Fase 2 Evaluación de reacciones por reacción adversa.	81
	Probabilidad / Intensidad.	83
	CAPÍTULO VII	84
	FASE 3 IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE GENERACIÓN DE SEÑALES	
7.1	Método cualitativo.	85
	Líneas básicas de investigación.	85
	1.-Seguimiento de reacciones adversas graves a medicamentos.	87
	2.-Seguimiento a moléculas de reciente introducción.	87
	3.-Búsqueda de señales de alerta publicadas por Agencias Reguladoras de vigilancia sanitaria.	88
7.2	Método cuantitativo.	90

7.2.1	Cálculo de medida de asociación medicamento-reacción adversa.	90
7.2.2	Cálculo del intervalo de confianza (IC) al 95%	91
	CAPÍTULO VIII	92
	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
8.1	Descripción general.	93
8.2	Origen de la notificación.	96
8.3	Resultados fase 1.	98
8.4	Resultados fase 2.	102
8.5	Resultados fase 3.	106
8.6	Seguimiento de reacciones adversas graves a medicamentos	106
8.7	Seguimiento a moléculas de reciente introducción.	108
8.8	Búsqueda de señales de alerta publicadas por Agencias Reguladoras de vigilancia sanitaria.	112
8.9	Resultados del procedimiento cuantitativo.	115
	Conclusiones.	129
	Recomendaciones.	131
	Referencia Bibliográfica.	133
	Anexos.	

RELACIÓN DE TABLAS, GRÁFICAS, DIAGRAMAS Y FIGURAS

Tablas.		Página
Tabla. 01	Ejemplos clásicos de reacciones adversas graves e inesperadas.	09
Tabla. 02	Relación países miembros y asociados de la OMS.	16
Tabla. 03	Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson.	37
Tabla. 04	Ejemplos de características individuales que pueden influenciar la farmacocinética de los fármacos.	40
Tabla. 05	Valoración de la relación causal de RAM según Karch y Lasagna.	48
Tabla. 06	Valoración de la relación causal de RAM según Naranjo y col.	52
Tabla. 07	Estimación del Odds Ratio.	68
Tabla. 08	Clasificación órgano-anatómica de los trastornos de acuerdo a la OMS.	86
Tabla. 09	Páginas web de Agencias reguladoras de medicamentos de alta vigilancia sanitaria.	89
Tabla. 10	Criterios cualitativos para la identificación temprana de una señal.	89
Tabla. 11	Resultados de la línea de investigación de reacciones adversas graves documentas y no documentadas.	106
Tabla. 12	Moléculas nuevas autorizadas en 2010.	109
Tabla. 13	Resultados de la línea de investigación seguimiento a moléculas de reciente introducción en el periodo 2010.	110
Tabla. 14	Resumen de alertas publicadas en el año 2010 por Agencias regulatorias de alta vigilancia sanitaria.	112
Tabla 15	Asociación medicamento-reacción adversa detectadas por las alertas emitidas por Agencias reguladoras.	113
 Gráficas.		
Gráfica 01	Notificaciones recibidas por tipo de insumo recibida en el Centro Nacional de Farmacovigilancia en el año 2009.	93
Gráfica 02	Notificaciones recibidas por tipo de insumo recibida en el Centro Nacional de Farmacovigilancia en el año 2010.	93
Gráfica 03	Origen de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas 2009.	97
Gráfica 04	Origen de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas 2010.	98
Gráfica 05	Gravedad en el año 2009, por caso.	99
Gráfica 06	Resultado de la probabilidad en el año 2009, por caso.	99
Gráfica 07	Gravedad año 2009, por reacción adversa.	100
Gráfica 08	Resultado de la probabilidad en el año 2009 por reacción adversa.	100
Gráfica 09	Análisis comparativo de la gravedad en el año 2009.	101
Gráfica 10	Clasificación de las notificaciones por probabilidad en el año 2010.	102
Gráfica 11	Clasificación de las notificaciones por utilidad.(Generación de señales).	103

Gráfica 12	Notificaciones de reacciones adversas y sus reacciones adversas en el año 2010.	104
Gráfica 13	Gravedad de las reacciones adversas consideradas útiles (2010).	105
Gráfica 14	Distribución de la probabilidad en las reacciones adversas útiles.	105
Gráfica 15	Clasificación por tipo de medicamento según los registros sanitarios autorizados en 2010	108
Gráfica 16	OR con barras de error para Ketorolaco e Hipotensión.	117
Gráfica 17	OR con barras de error para Acenocumarol y Sangrado GI.	120
Gráfica 18	OR con barras de error para Drotrecogin alfa y Sangrado GI.	121
Gráfica 19	OR con barras de error para Drotrecogin alfa y hemorragia Intracraneal.	122
Gráfica 20	OR con barras de error para Sibutramina e Infarto al miocardio.	125
Gráfica 21	OR con barras de error para Sibutramina y desordenes cardíacos.	126
Gráfica 22	OR con barras de error para TMP/SMX y Síndrome de Stevens Johnson.	128

Diagramas.

Diagrama 01	Desarrollo clínico de los medicamentos.	09
Diagrama 02	Organización del flujo de información en el proceso de notificación espontanea de reportes de sospechas de RAM's.	23

Figuras.

Figura 01	Países miembros y asociados al UMC.	17
Figura 02	Perfil de la recepción de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, desde el inicio del Programa Permanente de Farmacovigilancia.	24
Figura 03	Contribución de los países latinoamericanos a Vigibase en el año 2009.	95
Figura 04	Número de reportes ingresados en Vigibase con base al indicador.	95

CAPÍTULO I

LA FARMACOVIGILANCIA: GARANTÍA DE SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS

1.1 ANTECEDENTES

*"Dondequiera que se ama
el arte de la medicina
se ama también a la humanidad."
Platón.*

Desde tiempos remotos es posible encontrar datos que hacen referencia a efectos adversos como la intoxicación digitalica descrita por William Withering en 1785¹. O la toma de conciencia del Remedio Morbo (enfermedad debida a los remedios terapéuticos) por Wounter van Doeveren en 1789, así como la creación de una comisión para analizar los efectos desfavorables de los anestésicos por la revista *The Lancet* tras solicitar a sus lectores la comunicación de las muertes atribuibles a la anestesia y cuyos resultados se publicaron en 1893. En ellos se evidenció la necesidad de llevar a cabo los primeros esfuerzos orientados a enfrentar el problema de seguridad de los medicamentos.

En 1937 más de 100 personas fallecieron por falla renal a consecuencia del uso de un elixir de sulfonamida diluido en Dietilenglicol. Por ello, en 1938 la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica estableció controles de análisis de toxicidad a los medicamentos en etapas previas a su comercialización. En los años posteriores a 1950 comenzaron a estudiarse algunos casos de anemia aplásica ocasionados por cloramfenicol y a pesar de todos estos hechos, la Farmacovigilancia no fue valorada por la comunidad científica como elemento crucial en la salud de la población mundial. Fue hasta la aparición en Alemania del hecho más reconocido por sus consecuencias, el denominado, "*desastre de la Talidomida*" donde se comercializó una sustancia bajo el nombre de Contergan,[®] fármaco antiemético y sedante. Su rápida eficacia y la aparente ausencia de efectos secundarios hicieron que fuera utilizado de forma amplia, por mujeres embarazadas.²

Tres años más tarde fueron publicados en la literatura alemana los primeros casos de focomelia. Sin embargo, estos autores no reseñaron de forma significativa el incremento de su incidencia, ni se plantearon su etiología. En 1961 un astuto

ginecólogo australiano llamado McBride comunicó, mediante una carta al director en *The Lancet*, la primera notificación de un caso de focomelia asociado con la administración de Talidomida a la madre. Wegerle en el año siguiente (citado por Lenz en 1985) y McBride fueron los autores que notaron un aumento significativo en los casos de focomelia, hemimelia, meromelia y amelia en su medio hospitalario. En consecuencia ellos pensaron en la Talidomida, pues todas las madres de sus pacientes habían tomado el medicamento y el inicio de la epidemia coincidía con la comercialización de esta sustancia.

La notificación de datos sobre el tipo y la frecuencia de las malformaciones, y su relación con los datos de ventas de la Talidomida, demostraron de forma convincente que tanto la aparición como la desaparición de esta anomalía tan rara, coincidía con la introducción y la posterior retirada de la Talidomida del mercado farmacéutico, años más tarde fueron descritos unos 4,000 casos en todo el mundo, de los que casi un 15% habían fallecido.³

Entonces en diversos países occidentales se ponen en marcha los programas de notificación espontánea (Estados Unidos; Reino Unido) que culminarían en 1968 con la decisión de unir los esfuerzos de 10 países en un programa internacional bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En 1969 se identificaron siete casos de una rara forma de cáncer de vagina en Boston: adenocarcinoma de células claras. Más tarde Herbst y sus colaboradores concluyeron que el uso de dietilestilbestrol (DES), un derivado estrogénico sintético usado en las madres en la amenaza de aborto durante el periodo de embarazo de las pacientes que habían tomado DES, estaba asociado a desórdenes reproductivos.^{4,5,6,7}

Los autores compararon, estas historias con las de otras 32 pacientes que habían dado a luz en el mismo hospital y en el mismo periodo. Desde entonces se han identificado miles de casos de carcinoma de vagina, además de esterilidad, embarazo y aborto espontáneo, en las hijas de madres que ingirieron este medicamento, así como malformaciones en genitales (hipospadias, criptorquidia, etc.) entre hijos de varones.^{8,9,10,11,12,13}

A finales de la década de los 70 en Nueva Zelanda se identificó una segunda epidemia, aunque de menor importancia. La utilización de un nuevo beta estimulante adrenérgico, Fenoterol, que había sido comercializado a dosis demasiado elevadas (en comparación con otros beta estimulantes similares), fue asociado al riesgo de muerte súbita.^{14,15}

Este hallazgo fue confirmado mediante estudios de caso y controles realizados en Canadá, en los que se identificó un incremento del riesgo de muerte súbita asociado al uso crónico de Fenoterol.¹⁶

En 1982 Venning realizó una encuesta entre las autoridades sanitarias de 10 países para que le proporcionaran una lista de las diez *Reacciones adversas a Medicamentos* (RAM's) más importantes que habían aparecido desde la tragedia de la Talidomida¹⁷. 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.^{18,19,20}

En 1999 se describieron los primeros casos de hepatotoxicidad que en algunos casos ocasionó intervenciones de trasplante y en otros la muerte. Información proveniente de la Unidad Nacional de Trasplante de Hígado del Hospital Universitario de St. Vincent, refiere que seis pacientes requirieron el trasplante de hígado después del tratamiento con Nimesulida. En marzo del 2004, Finlandia un estado miembro de la Unión Económica Europea (UEE), suspendió su comercialización debido a los casos graves de hepatotoxicidad, solicitando a su vez un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP), de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.²¹

A raíz de la decisión de Finlandia, la Agencia Española del Medicamento reevaluó el perfil de seguridad de Nimesulida y ese mismo año tomó la decisión de suspender en España la comercialización de todas las especialidades

farmacéuticas autorizadas que incluyeran en su composición a este principio activo.

Asimismo, a partir del 15 de junio de 1999 España retiró del mercado Trovafloxacin en su formulación intravenosa, un antibiótico asociado con hepatotoxicidad grave.²²

En 2001 el Centro de Farmacovigilancia de Andalucía presentó a la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios (AEMPS) un informe de múltiples notificaciones del síndrome de rabiomiólisis por Cerivastina, comparado con otras estatinas, potenciándose el efecto con el uso concomitante de Gemfibrozilo; sin embargo, después de un largo análisis se ordenó el retiro de España. Meses más tarde Bayer retiró la Cerivastina del mercado mundial.²³

En 2002 The European Medicines Evaluation Agency (EMEA), hoy día European Medicines Agency (EMA), FDA y Health Canada, anuncian el riesgo de rabiomiólisis con el uso de Rosuvastatina.^{24,25,26} Ese mismo año la agencia reguladora de Alemania lanza una alerta y anuncia el retiro de productos que contiene kava-kava (*Pipermethysticum*),^{27,28} así como del agente inmunomodulador en el tratamiento de artritis reumatoide (Leflunomida), debido al riesgo de hepatotoxicidad (hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática).^{29,30}

En 2003 las autoridades sanitarias italianas informaron sobre el reporte de reacciones adversas graves que incluyen: hipertensión, arritmia y paro cardíaco, asociadas a Sibutramina. Sin embargo, la EMA concluyó que el perfil beneficio/riesgo de Sibutramina sigue siendo positivo, para el tratamiento integral de pérdida de peso.

En 2004 Merck Sharp Dohme decide hacer una suspensión de comercialización, debido a que varias agencias reguladoras de Europa habían hecho revisiones de la seguridad ya que desde la publicación del ensayo clínico VIGOR, en el que se observó que Rofecoxib a dosis de 50 mg (entre 2 y 4 veces, dosis recomendada) se asocia a un incremento de infarto agudo al miocardio, comprado con Naproxeno.³¹ Los datos que motivaron al laboratorio a solicitar la retirada del

mercado de Rofecoxib, proviene del estudio **APPROVe**, ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado frente a placebo. Este estudio se realizó durante tres años con más de 2,600 pacientes, cuyos resultados comprobaron una mayor cantidad de riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares, presentándose 25 casos en el grupo de placebo y 45 en el grupo con tratamiento con Rofecoxib. Esto en términos absolutos significa un riesgo de episodios trombocíticos de 3 por 400 pacientes-año de observación en el grupo placebo.³²

En agosto del 2006, el Departamento Federal de Salud de Canadá dio a conocer que el uso de Lamotrigina durante el primer trimestre del embarazo puede producir un aumento en el riesgo de fisuras labiales o fisuras palatinas en los recién nacidos, en comparación con la tasa de ocurrencia de este problema en la población general que es de 0,5 a 2,16 por 1000 nacimientos.

Datos del North American Antiepileptic Drug Registry (NAAED) sugieren que se podría incrementar el riesgo de las mencionadas malformaciones congénitas con el uso de Lamotrigina durante el primer trimestre de gestación, estimándose una prevalencia de 8,9 por 1000 mujeres tratadas, prevalencia que se comparó con los datos del registro Brigham and Women's Hospital-Boston (BWW) como grupo representativo de la población general, en la que se estima una prevalencia de 0,37/1000 y riesgo relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4); no se identificaron diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia. Actualmente, se están realizando nuevos estudios en registros con un mayor número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con Lamotrigina y otros antiepilépticos con el objeto de confirmar el incremento de este riesgo. En el 2008 se dan a conocer por la Agencia Europea de medicamentos y por la FDA, casos neuropsiquiátricos de depresión, ideación suicida, trastornos del comportamiento y somnolencia en pacientes tratados con este medicamento.

En 2009 la FDA lanza una alerta sobre Erlotinib, un antineoplásico indicado como monoterapia en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastático luego del fracaso de quimioterapia previa o en combinación con Gemcitabina, para cáncer pancreático localmente avanzado, inoperable, dicha

alerta también fue presentada por EMA y la Agencia Británica de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA). De esta forma, se dieron a conocer serios riesgos de perforación gastrointestinal, trastornos graves de piel (síndrome de Stevens Johnson) y oculares relacionados con el uso de Erlotinib.

En 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, que realizó una revisión de los datos de eficacia y seguridad de dextropropoxifeno, encontrando que en el momento actual el balance beneficio/riesgo de dextropropoxifeno era desfavorable, específicamente porque el Sistema Español de Farmacovigilancia respondió en la detección de acontecimientos adversos asociados a sobredosis, que incluso algunos casos fueron potencialmente mortales, por lo cual recomendaron su retiro del mercado.³³

En 2010 EMA basa la decisión de retiro del mercado europeo basado en la información sobre los resultados preliminares del estudio SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUT come trial*), así como los datos disponibles sobre eficacia por el Comité de Uso Humano Español (CHMP), en donde concluyeron una relación riesgo/beneficio desfavorable. En dicho estudio clínico participaron cerca de 10,000 pacientes que recibieron tratamiento durante un máximo de 6 años; los resultados mostraron un incremento de riesgo cardiovascular de Sibutramina (561/4906,11.4%), en comparación con placebo (490/4898.10%) en la variable principal que fue infarto al miocardio, ictus o paro cardíaco no mortal y muerte de origen cardiovascular) con un incremento de riesgo del 16%.

1.2 ¿POR QUÉ ES NECESARIA LA FARMACOVIGILANCIA?

Ésta es una disciplina relativamente nueva, si como tal la entendemos como la evaluación sistemática de la seguridad de los medicamentos. A finales de la década de los setenta y comienzos de los ochenta, en especial tras problemas de seguridad a nivel internacional, los cuales tuvieron un gran impacto, la Farmacovigilancia comenzó a aplicarse de un modo más sistemático en cuanto al

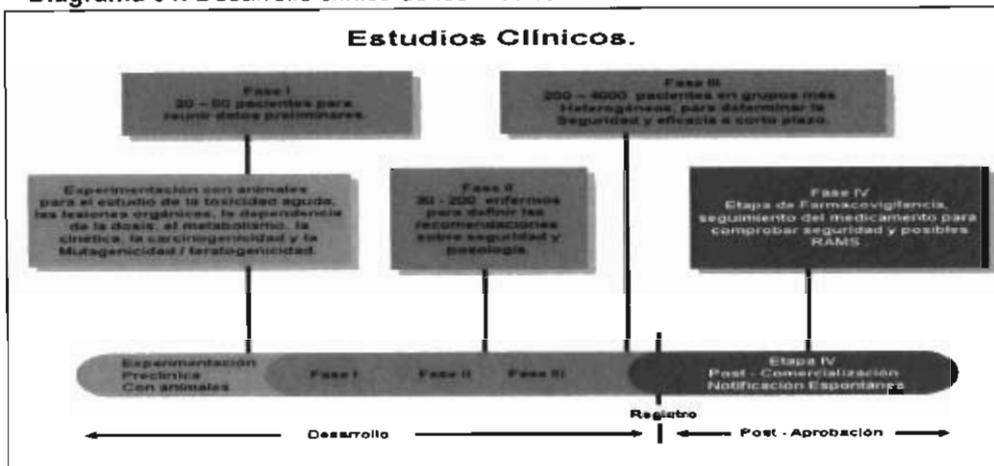
razonamiento y el método epidemiológico a la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Es así que se consolidó el nacimiento de la farmacoepidemiología como disciplina y la disponibilidad de bases de datos automatizadas, que permitieron la realización de estudios epidemiológicos de un modo mucho más eficiente que los estudios de campo tradicionales.

Por ende, es una actividad necesaria para brindar una mayor seguridad en el uso de medicamentos, ya que los diferentes estudios clínicos que se realizan a los fármacos antes de su comercialización no permiten establecer con certeza el perfil de seguridad de un fármaco y esto se debe a que participa un número limitado de pacientes, que generalmente oscila entre 500 y 5,000, en circunstancias que las RAM severas de aparición tardía habitualmente son de frecuencia baja, alrededor de 1 en 2.000 a 1 en 100.000 expuestos, de forma tal que si bien los fenómenos dosis dependiente son bien estudiados, para que se detecte una RAM de aparición tardía es necesario exponer a alrededor de 5.000 sujetos, lo que se logra alcanzar luego de la comercialización del producto.

Por otra parte, los estudios clínicos se realizan en condiciones altamente restrictivas: generalmente en personas jóvenes, sanas, o a lo mucho con una patología de fondo y que no están tomando otros medicamentos.

Es conocido que las condiciones de uso una vez que el medicamento se comercializa cambian radicalmente y así se comienza a utilizar con otras indicaciones, se emplea en niños y ancianos y en pacientes con otras patologías y tratamientos concomitantes. Finalmente, el tiempo de observación es bastante corto, y existen reacciones adversas que se manifiestan a largo plazo, como los trastornos degenerativos o neoplasias que se hacen evidentes luego de 10 o más años de exposición. Varios estudios han demostrado que la genética influye en forma considerable tanto en la respuesta terapéutica como en el desarrollo de RAM y evidentemente en los diferentes países, el hábito prescriptor de los médicos, los hábitos culturales y sociales de los pacientes y la realidad económica pueden ser muy diferentes e influir notoriamente en estos factores.

Diagrama 01. Desarrollo clínico de los medicamentos



Fuente: La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos.³⁴

Por tal razón, es fundamental controlar la eficacia y seguridad que presentan en condiciones reales, una vez puestos a la venta, los tratamientos nuevos y todavía poco contrastados desde el punto de vista médico. Por regla general se necesita más información sobre el uso del fármaco en grupos de población concretos, en especial los niños, las mujeres embarazadas y los ancianos, y sobre el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo combinado con otros medicamentos. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones (con alimentos u otros medicamentos) y factores de riesgo, no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento (ver tabla 1).

Tabla 01. Ejemplos clásicos de reacciones adversas graves e inesperadas:

Medicamento	Reacción adversa
Aminofenazona (aminopirina)	Agranulocitosis
Cloramfenicol	Anemia aplásica
Estolato de eritromicina	Hepatitis colestática
Fluotano	Hepatitis hepatocelular
Metildopa	Anemia hemolítica
Anticonceptivos orales	Tromboembolia
Practolol	Peritonitis esclerosante
Reserpina	Depresión
Estatinas	Rabdomiolisis
Talidomida	Malformaciones congénitas

Fuente: La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos.³⁵

1.3 LOS OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA

Episodios como la tragedia de la Talidomida ponen de relieve la gran importancia de contar con sistemas eficaces de control de los medicamentos. Los programas de Farmacovigilancia persiguen los siguientes objetivos:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud y seguridad pública en lo tocante al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, nocividad, eficacia y riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad).
- Fomentar la comprensión y enseñanza de la Farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.
- Conocer interacciones, desconocidas o poco documentadas.
- Discernir señales de alerta.
- Comunicar de manera apropiada a los agentes participantes de la Farmacovigilancia.
- Continuar con el monitoreo para conocer la seguridad de un medicamento, para asegurar la relación beneficio/riesgo aceptable.

1.4 PARTICIPANTES EN LA FARMACOVIGILANCIA

Para hacer frente a los riesgos derivados del uso de medicamentos se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre las principales instancias que trabajan sobre el tema. Los responsables en este terreno deben trabajar concertadamente para anticipar, describir y satisfacer las demandas y expectativas, que no dejan de acrecentarse, del gran público y de los planificadores, políticos y profesionales de la salud. Sin embargo, hay pocas posibilidades de que ello ocurra a falta de mecanismos sólidos e integrados que hagan posible semejante colaboración. El principal obstáculo suele radicar en la falta de formación, recursos, apoyo político

y sobre todo infraestructura científica. Entender y afrontar esos problemas es un requisito previo indispensable para el desarrollo científico y práctico de la Farmacovigilancia en el futuro.

Las Principales instancias que intervienen en el control de la seguridad de los medicamentos son:

- Industria
- Hospitales y establecimientos universitarios
- Asociaciones médicas y farmacéuticas
- Centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos
- Profesionales de la salud
- Pacientes
- Medios de comunicación
- Organización Mundial de la Salud.

1.5 LA FARMACOVIGILANCIA EN LA POLÍTICA FARMACÉUTICA NACIONAL

Velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad y por su correcta utilización es competencia de los gobiernos nacionales, que para cumplir adecuadamente esas funciones deben crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica que en nuestro país es administrado por un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud denominado COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios); además, es necesario designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas. Asimismo, la colaboración pluridisciplinar reviste gran importancia, y en este sentido es especialmente necesario crear vínculos entre los diversos departamentos de la Secretaría de Salud así como con otros sectores interesados: por ejemplo, la industria farmacéutica, universidades, organizaciones no gubernamentales y/o colegios profesionales que intervengan en labores de formación sobre el uso racional de los medicamentos y el control de las farmacoterapias.

1.6 LA FARMACOVIGILANCIA EN LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

La existencia de un sólido entramado reglamentario sienta las bases de una filosofía nacional en materia de seguridad farmacéutica y de la confianza que el público deposita en los medicamentos. Para ser eficaces, la Agencia Reguladora Nacional debe tener competencias que trasciendan la aprobación de nuevos medicamentos para englobar un conjunto más amplio de temas vinculados a la seguridad farmacéutica, a saber:

- Los ensayos clínicos;
- La seguridad de los medicamentos herbolarios, vacunas nutracéuticos y los medicamentos biotecnológicos;
- El establecimiento de canales de comunicación entre todas las partes interesadas que permitan a éstas funcionar de manera eficaz y ética sobre todo en tiempos de crisis.

Para alcanzar sus fines respectivos, los programas de Farmacovigilancia y los organismos de reglamentación farmacéutica deben apoyarse mutuamente. Por un lado, los primeros tienen que mantener estrechos vínculos con los segundos para asegurarse de que estén bien informados sobre cuestiones relativas a la seguridad farmacéutica en la práctica clínica cotidiana, bien porque sean importantes para futuras medidas reglamentarias o porque respondan a las preocupaciones que puedan surgir en la opinión pública. Por otro lado, los organismos de reglamentación deben entender la función capital y especializada que corresponde a la Farmacovigilancia para garantizar en todo momento la seguridad de los productos medicinales.

Los elementos esenciales de la Farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional son:

- Creación de Unidades de Farmacovigilancia encargados de notificar los episodios de sospechas de reacciones adversas, que comprendan centros de Farmacovigilancia de ámbito nacional y, cuando convenga local.

- Elaboración de legislación y/o reglamentación sobre el control de los medicamentos.
- Formulación de una política nacional (que contemple costos y presupuestos, así como mecanismos de financiación).
- Formación continua del personal de salud sobre seguridad y eficacia de las farmacoterapias.
- Suministro de información actualizada a los profesionales y consumidores acerca de las reacciones adversas.
- Seguimiento de la incidencia de la Farmacovigilancia mediante indicadores de funcionamiento y de resultados.

1.7 LA FARMACOVIGILANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica. La medida en que el personal clínico está informado de los principios de la Farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria. Por tanto, es necesario reflexionar en los siguientes puntos que redundan en una mejor atención al paciente:

- La formación teórica y práctica sobre seguridad de los medicamentos;
- El intercambio de información entre diversas unidades de Farmacovigilancia;
- La coordinación de esos intercambios;
- La existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno;
- La investigación; y política sanitaria.

En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de Farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en nuestro conocimiento de las enfermedades inducidas por la medicina.

CAPÍTULO II

FARMACOVIGILANCIA: CONTEXTO INTERNACIONAL Y SU DESARROLLO EN MÉXICO COMO CIENCIA

2.1 EL PROGRAMA INTERNACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS-UMC

*“El amor no tiene cura,
pero es la única medicina
para todos los males”
Leonard Cohen*

México mantiene vinculación permanente en el contexto internacional con el Programa Internacional de Farmacovigilancia (PIF), coordinado por la OMS a través de su centro colaborador en Uppsala, Suecia. De esta forma, pasamos a ser país miembro en 1998,³⁶ este esfuerzo multinacional se puso en marcha en 1968 cuando se acordó reunir la información procedente de los programas nacionales de notificación espontánea de 10 países a raíz del desastre de la Talidomida.

En la Asamblea Mundial de Salud (WHA) de 1962 se solicitó a la Dirección General de la OMS que articulase procedimientos para facilitar la transmisión rápida y segura a las Autoridades Sanitarias Nacionales de las nuevas informaciones sobre efectos adversos “graves” de los medicamentos. En esta línea, las “*yellowcards*” británicas, o las equivalentes “*bluecards*” de Nueva Zelanda, sirvieron de modelo para la promoción de los sistemas de notificación. Hoy, a más de 50 años después, sigue siendo el método más eficiente para generar hipótesis de nuevos riesgos de los medicamentos.^{37,38}

El PIF estaba integrado hasta febrero del 2011 por 100 países añadiéndose (por haber cumplido los requisitos del año anterior) los centros nacionales de Botswana, Madagascar, Arabia Saudita y Senegal; y en 2011 Eslovenia y Congo así como otros 30 llamados “miembros asociados”. Se coordina por un Centro Colaborador que se ubica en Suecia desde 1978, (denominado abreviadamente *Uppsala Monitoring Centre, UMC*). El programa se mantiene con un control compartido entre la OMS y el gobierno de Suecia. La central de la OMS en Ginebra dirige la gestión política-administrativa, mientras que los temas operativos residen en el UMC.³⁹

El UMC interviene como administrador de la base de datos “Vigibase”. Hasta el último reporte presentado el 7 de septiembre de 2009 contaba con cerca de 4,873,587 de notificaciones de casos de sospechas de reacciones adversas con un incremento anual en torno a las 300,000. Cada país miembro participa mediante un Centro Nacional que actúa de referencia. En México está determinado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, dependiente de COFEPRIS, el cual se responsabiliza del envío de todas las reacciones adversas. El acceso a la base de datos de la OMS está limitado principalmente a los Centros Nacionales. A continuación se muestra la lista de sus integrantes.⁴⁰

Tabla 02. Relación países miembros y asociados de la OMS.

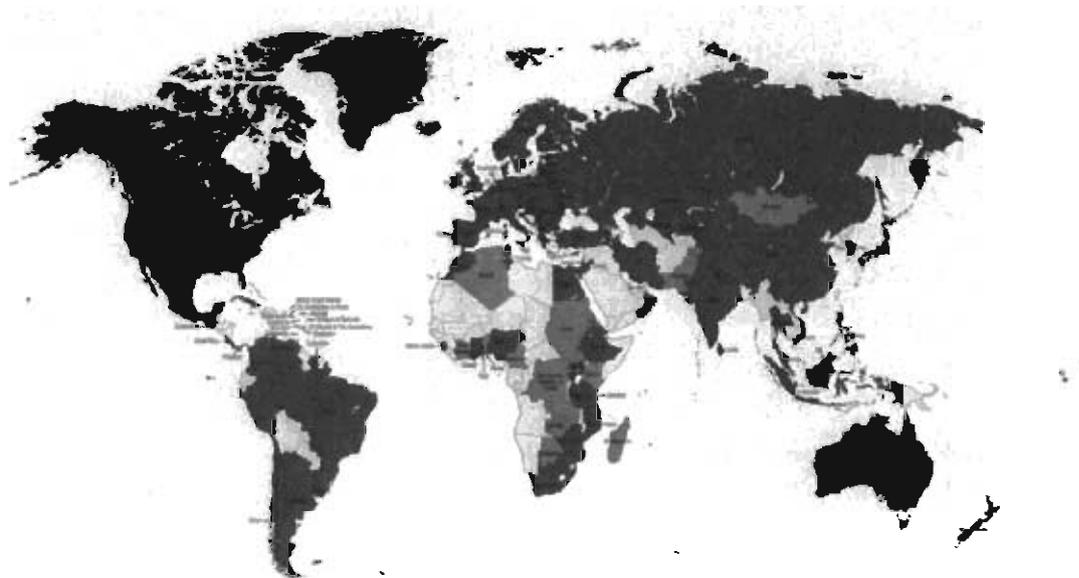
• Andorra (2008)	• Eslovaquia (1993)	• Reino Unido (1968)	• Singapur (1993)
• Argentina (1994)	• España (1984)	• Madagascar (2009)	• Sudáfrica (1992)
• Armenia (2001)	• Etiopía (2008)	• Malasia (1990)	• Sri Lanka (2000)
• Australia (1968)	• Finlandia (1974)	• Malta (2004)	• Sudan (2008)
• Austria (1991)	• Francia (1986)	• México (1999)	• República de Fiyi (1999)
• Barbados (2008)	• Alemania (1968)	• Montenegro (2009)	• República de Yugoslavia (2000)
• Bielorrusia (2006)	• Ghana (2001)	• Marruecos (1992)	• República de Corea (1992)
• Bélgica (1977)	• Grecia (1990)	• Mozambique (2005)	• República de Tanzania (1993)
• Botswana (2009)	• Guatemala (2002)	• Namibia (2008)	• Suecia (1968)
• Brasil (2001)	• Holanda (1968)	• Nepal (2006)	• Suiza (1991)
• Brunéi Darussalam (2005)	• Hungría (1990)	• Nueva Zelanda (1968)	• Tailandia (1984)
• Bulgaria (1975)	• Groenlandia (1990)	• Nigeria (2004)	• Togo (2007)
• Canadá (1968)	• India (1998)	• Noruega (1971)	• Túnez (1993)
• Chile (1996)	• Indonesia (1990)	• Omán (1995)	• Turquía (1987)
• China (1998)	• Irán (1998)	• Perú (2002)	• Uganda (2007)
• Colombia (2004)	• Irlanda (1968)	• Filipinas (1995)	• Ucrania (2002)
• Costa de Marfil	• Israel (1973)	• Polonia (1972)	• Uruguay (2001)
• Costa Rica (1991)	• Italia (1975)	• Portugal (1993)	• U.S.A (1968)
• Croacia (1992)	• Japón (1972)	• República de Moldova (2003)	• Uzbekistán (2006)
• Cuba (1994)	• Jordania (2002)	• República Checa (1992)	• Venezuela (1995)
• Chipre (2000)	• Kazajistán (2008)	• Rumania (1976)	• Vietnam (1999)
• Democrática Rep. del Congo (2011)	• Kenia (2010)	• Rusia (Federación) (1998)	• Zambia (2010)
• Dinamarca (1971)	• Kirguistán (2003)	• Saudita Arabia (2009)	• Zimbabue (1998)
• Egipto (2001)	• Letonia (2002)	• Senegal (2009)	
• Estonia (1998)	• Lituania (2005)	• Serbia (2000)	
• Eslovenia (2011)	• Surinam (2007)	• Sierra Leona (2008)	

PAISES MIEMBROS

• Argelia.	• Bosnia /Herzegovina	• Guinea	• Panamá
• Angola	• Islas Británicas	• Guinea-Bissau	• San Cristóbal /Nevis
• Anguilla	• Burkina faso	• Irak	• Sn Vicente/Grandinas
• Antigua & barbuda	• Camboya	• Jamaica	• Santa Lucia
• Azerbaiyán Bahréin	• Camerún	• Mali	• Zanzibar
• Benín	• Dominica	• Mongolia	
• Bután	• Eritrea	• Montserrat	
• Burundi	• Granada	• Pakistán	

Fuente: *The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* (sitio web).⁴¹

Figura 01. Países miembros y asociados al UMC.



- 100 Miembros de pleno derecho del Programa OMS (azul oscuro)
- 30 Miembros asociados del Programa OMS (azul medio)
- No integrados en el Programa OMS (azul claro)

Fuente: *The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* (sitio web).⁴¹

2.2 INTRODUCCIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

Entre 1982 y 1988 ocurrió el denominado “cambio estructural para la atención a la salud” que comprendió una renovación legislativa y una reforma administrativa.

Se promulgaron cambios en materia de salud, en sustitución del Código Sanitario, las leyes estatales de salud, los reglamentos y normas técnicas, la Ley General y las bases para la descentralización de los servicios. El derecho a la protección de la salud, consagrado en el Artículo 4° de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, dio a esta Ley rango propio, independiente de las prestaciones

otorgadas por la seguridad social, universalizándola y haciéndola extensiva a todos los mexicanos, con un enfoque de prevención, participación comunitaria y corresponsabilidad de los individuos, como elementos fundamentales para alcanzar el objetivo de salud para todos.

De esta manera, el 5 de julio de 2001 se crea, por Decreto Presidencial, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios como órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud.

Esta institución cuenta con autonomía técnica, administrativa y operativa; tiene por objeto el ejercicio de las atribuciones que en materia de regulación, control y fomento sanitarios conforma a la Ley General de Salud y demás ordenamientos aplicables le corresponden a esa Secretaría, en los términos y por conducto de las unidades administrativas que se establecen en dicho Decreto.

Las funciones encomendadas articuladas con la operación de las entidades federativas a fin de integrar el Sistema Federal de Protección Sanitaria son: instrumentar la política nacional en materia de protección contra riesgos sanitarios; mejorar y ejercer la regulación, control, vigilancia sanitaria y evaluación de riesgos a la salud derivados de los productos, actividades y establecimientos en materia de su competencia; además, ejerce las atribuciones que actualmente tiene la Secretaría de Salud en materia de efectos del ambiente en salud, salud ocupacional, residuos peligrosos, saneamiento básico, accidentes que involucren sustancias tóxicas, peligrosas o radiaciones y sobre publicidad sanitaria.

Por virtud del Decreto, su estructura orgánica y funcional se conforma a partir de los siguientes órganos:

- Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.
- Dirección de Control Sanitario de la Publicidad.
- Dirección General de Salud Ambiental.
- Laboratorio Nacional de Salud Pública.
- Dirección General de Control Sanitario de Productos y Servicios.

El 30 de junio del 2003 se publicaron diversas modificaciones a la Ley General de Salud, mediante las cuales se fortaleció el carácter rector de la COFEPRIS. Con base en estas reformas a la Ley General de Salud, el 13 de abril del 2004, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Reglamento de la Comisión Federal, mismo que derogó al Decreto de su creación, de lo cual (y derivado del nuevo ámbito de competencia del órgano desconcentrado) éste se conformó con las siguientes nuevas unidades administrativas:

- Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos;
- Comisión de Fomento Sanitario;
- Comisión de Autorización Sanitaria;
- Comisión de Operación Sanitaria;
- Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura;
- Coordinación General del Sistema Federal Sanitario;
- Coordinación General Jurídica y Consultiva; y
- Secretaría General.

Derivado del registro de estructura del 1º de enero de 2008 expedido por la Secretaría de la Función Pública mediante oficios SSFP/408/0277 y SSFP/412/01239, se crea el Órgano Interno de Control de la Comisión Federal.

2.3 CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Éste se encuentra dentro de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos. Dicha Comisión tiene como responsabilidad realizar los estudios científicos sobre riesgos y vincularlos con el panorama epidemiológico nacional, para que a partir de sus resultados se determinen las acciones regulatorias o no regulatorias que deben llevarse a cabo para la protección desde un contexto de la salud pública.

Antes de la creación de la COFEPRIS y mediante la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud (a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud) se inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la de la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la ejecución de Centros Institucionales y Estatales. El Centro Coordinador se encontraba ubicado en la Subdirección de la Farmacopea.

En julio de 1998, por medio del secretario de Salud, México hizo una petición a la OMS para participar en el Programa Internacional; para ello, envió a la OMS y al Centro Colaborador en Uppsala (Suecia) los manuales de operación y los procedimientos normalizados de operación, con los siguientes resultados:

- El 4 de agosto es considerado país asociado.
- El 4 de diciembre se convierte en país miembro.

De esta manera, es que México ingresa como el *país miembro* número 54 del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

A partir del 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual recibe informes de detección de sospechas de RAM. La notificación es ahora obligatoria en todo el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, titulares del registro sanitario y comercializadores de medicamentos y productos herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios de medicamentos.

2.4 PROGRAMA PERMANENTE DE FARMACOVIGILANCIA

El Programa permanente de Farmacovigilancia (PPFV), está basado en la notificación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales de la salud, mediante un formato que puede ser llenado vía Internet y enviado por correo electrónico, fax o directamente a las oficinas de COFEPRIS.

Asimismo, tiene como principal propósito coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo las Unidades de Farmacovigilancia de los Centros Estatales e Institucionales así como de la Industria Químico Farmacéutica. El Centro Nacional de Farmacovigilancia, a través de su comité técnico-científico toma las decisiones para el ámbito de la salud pública, y como parte del contexto internacional envía los reportes al Centro de Monitoreo de Reacciones Adversas en Uppsala, Suecia, con la finalidad de retroalimentar la base de datos Vigibase, y a su vez esto retribuya al Centro Nacional para consultar el perfil de las reacciones adversas que se presentan con los productos comercializados, dentro de los países miembros y asociados.

Estructura.

El Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPFV) está integrado por:

1. El Centro Nacional.
2. Comité Técnico Científico.
3. Unidades de Farmacovigilancia de los Centros Estatales (coordinado por un líder de proyecto por cada entidad federativa)
4. Unidades de Farmacovigilancia de los Centros Institucionales.
5. Unidades de Farmacovigilancia Hospitalarias.
6. Unidades de Farmacovigilancia de la Industria Química Farmacéutica.
7. Profesionales de la Salud.
8. Pacientes (usuarios de medicamentos).

El Programa colabora en la racionalización de la terapéutica en México mediante el análisis de la información en población mexicana con respecto a la seguridad de

los medicamentos en la fase de comercialización, lo que permite crear estadísticas nacionales, y conocer tanto el impacto de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) en la morbilidad y mortalidad.

2.5 FLUJO DE INFORMACIÓN EN EL PROCESO DE NOTIFICACIÓN DE REPORTES DE SOSPECHAS DE RAM'S

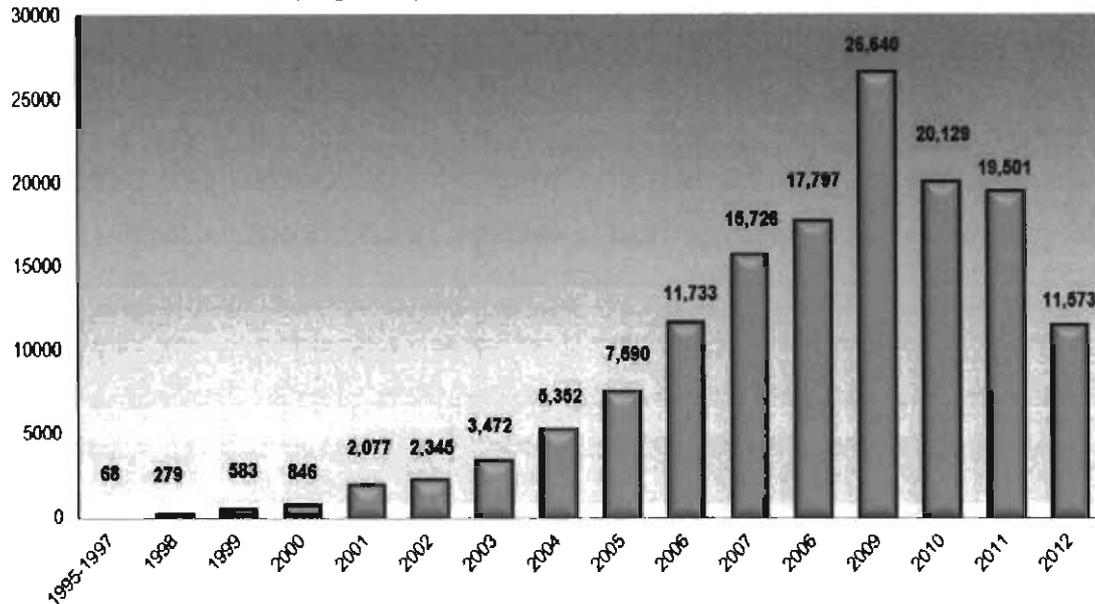
El flujo de información en el proceso para realizar reportes de sospechas de RAM's está establecido por los siguientes integrantes:

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). Entendido como el organismo oficial de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional el programa, además de emitir las políticas y lineamientos en Farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud del país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; así como evaluar y comunicar los resultados del programa al Uppsala Monitoring Centre.

Centro Estatal de Farmacovigilancia (CE). Unidad de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud de cada entidad federativa que participa oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que se encarga de organizar, promover, ejecutar y evaluar los resultados del programa en la entidad federativa correspondiente y de comunicarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Centro Institucional de Farmacovigilancia (CI). La Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud o Institución de Educación Superior con carreras en el área de la salud, que participa oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia, de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia y reconocido por éste, que se encarga institucionalmente de organizar, promover, ejecutar, evaluar los resultados del programa y de comunicarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Figura 02. Perfil de la recepción de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, desde el inicio del programa permanente de Farmacovigilancia.



Fuente: Base de datos del CNFV.⁴²

2.6 RÉGIMEN JURÍDICO DE LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

En relación a la Ley nuestro país tiene un marco regulatorio menesteroso en temas de salud y más aún en materia de Farmacovigilancia. Existen dos concepciones del derecho a la salud y consecuentemente de los sistemas sanitarios. Una de ellas entiende la salud como un derecho ciudadano y suele ir acompañada del desarrollo de servicios públicos sin ánimo de lucro que atiendan las necesidades de los ciudadanos; mientras que la otra considera la salud y la asistencia sanitaria como un bien de consumo, al que se tiene acceso según la capacidad económica de cada uno y considerando las circunstancias económicas que prevalecen en el país son demasiado desiguales para un gran rubro de la población sin considerar el gran número de personas que no tiene ningún tipo de prestación de tipo social por parte del Estado. Esta segunda concepción supone la desprotección de los más pobres y más enfermos y una tremenda desigualdad en el acceso. Por eso la primera es la que más frecuentemente se ha desarrollado en

los países desarrollados, con la excepción de EEUU, que hasta hace apenas un año ha seguido habiendo grandes reformas en la ley en materia de salud.

Es entonces que surge la pregunta: ¿Se debe entender a la salud como un derecho? Básicamente para responder se tendría que asegurar a toda la población servicios de promoción de la salud, prevención de las enfermedades, curación o alivio de las enfermedades (diagnóstico, tratamiento y paliación) y rehabilitación de las secuelas.

La Organización Mundial de la Salud en 2007 lo concreta de la siguiente manera:

- Igualdad y no discriminación en el acceso y las prestaciones de los servicios de salud.
- Participación de la ciudadanía en las decisiones y la organización de los servicios de salud.
- Monitorización y responsabilidad, es decir, evaluación de su funcionamiento y capacidad de los ciudadanos para exigir a los servicios de salud y a sus directivos que se responsabilicen de sus errores.
- Derecho a la confidencialidad.
- Atención a los determinantes de salud y no sólo a las enfermedades.
- Servicios sanitarios adecuados para la atención de las enfermedades prevalentes en cada país.
- Higiene y saneamiento del medio ambiente, las aguas, los lugares de trabajo, etc.
- Acceso a información y educación sanitaria.
- Acceso a los fármacos esenciales.

En nuestro país el derecho a la salud está incluido en el artículo 4 de nuestra Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

"Toda persona tiene derecho a la protección de la salud. La ley definirá las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y establecerá la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general conforme a lo que se dispone en el artículo 73 fracción XVI de esta Constitución"

En 1997 se reforma la Ley General de Salud: Capítulo IV, artículo 58 fracción V bis, relacionado con la notificación de RAM.⁴³

En 1998 se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, Título segundo, Capítulo I, Sección quinta,

Artículo 58 Fracción V bis.

Información a las autoridades sanitarias acerca de efectos sanitarios y reacciones adversas por el uso de los medicamentos y otros insumos para la salud o el uso desvíos o disposición final de sustancias tóxicas o peligrosas, o sus desechos.

Artículo 38

Las reacciones adversas de los medicamentos u otros insumos que se presenten durante su comercialización o uso de éstos, de la salud las notificadas por los profesionales de salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales deberán hacerse del conocimiento inmediato de la Secretaría por el titular del registro por los distribuidores o comercializadores de los insumos.

Artículo 131

Podrán importar insumos registrados para su comercialización las personas que cuenten con las instalaciones adecuadas para el manejo seguro de los mismos y que garanticen el control de su calidad y Farmacovigilancia de acuerdo con los requisitos establecidos en la norma correspondiente.

Mientras que la Norma Oficial Mexicana se publica el 16 de noviembre del 2004, y entra en vigor el 15 de enero del 2005, en la cual se establece la instalación y operación de la Farmacovigilancia (NOM 220-SSA1- 2002), éste puede ser considerado como el documento maestro en materia de Farmacovigilancia en nuestro país.

La Farmacovigilancia inicia legalmente su constitución el 13 de marzo de 2012, con base a lo publicado en el acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se delegan las facultades que se señalan, en los órganos administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

Artículo único.- se reforma la fracción V y se adiciona una fracción VI a la Sección III del Artículo TERCERO del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, para quedar como sigue:

"Sección III. Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia.

TERCERO. Se delegan en la Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos de la Comisión Federal, las siguientes facultades:

I. a IV. ...

V. Suscribir los documentos que dentro de sus facultades les correspondan por suplencia, así como notificar las resoluciones o acuerdos emitidos por su superior jerárquico inmediato, y

VI. Operar el Centro Nacional de Farmacovigilancia, de conformidad con lo establecido en las normas oficiales mexicanas correspondientes y demás disposiciones jurídicas aplicables; así como emitir sus Reglas Internas de Funcionamiento."

2.7 INTRODUCCIÓN A LA NORMA OFICIAL MEXICANA 220-SSA1-2002

Esta Norma Oficial Mexicana establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la Farmacovigilancia en nuestro país, la cual fue publicada el 15 de Noviembre de 2004, y entró en vigor 60 días naturales posteriores a su publicación.

Sin embargo como lo dispone la Ley Federal sobre metrología y Normalización en el Capítulo II, Sección II art. 51, "*las Normas mexicanas deben ser revisadas cada 5 años a partir de fecha de entrada en vigor*", dicho proyecto de NOM fue inscrito en el Programa Nacional de Normalización (PNN) 2010, por lo que según el procedimiento administrativo correspondiente, se espere sea publicado la NOM-220-SSA-2011, que modificara a publicada el 15 de Noviembre de 2004.

Actualmente los numerales de nuestra norma vigente son:

2.7.1 Campo de Aplicación.

La Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2002, 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.

2.7.2 Las Disposiciones Generales.

1. El CNFV será el responsable de establecer las políticas, programas y procedimientos en materia de Farmacovigilancia.
2. La Farmacovigilancia se llevará a cabo mediante la notificación de sospecha de RAM, por estudio de Farmacovigilancia intensiva y análisis de reportes de seguridad.
3. Las instituciones de salud deberán implementar su propia organización para operar el programa de Farmacovigilancia.
4. En el CNFV participarán, coordinada y uniformemente las unidades de Farmacovigilancia, así como otras instituciones u organismos.
5. Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, titulares del registro o comercializadores, las sospechas de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos.

6. Los titulares de registro sanitario de medicamentos están obligados a declarar a la Secretaría de Salud a través del CNFV, los eventos adversos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan en el territorio nacional.
7. En el caso de que se considere necesario realizar estudios que permitan conocer la incidencia de una determinada reacción adversa, se podrán emplear los métodos de vigilancia intensiva (centrada en el paciente o centrada en el medicamento, tanto prospectivos como retrospectivos) y si es necesario establecer de manera concluyente una asociación causal medicamento-reacción adversa será necesario el empleo de los estudios epidemiológicos (cohortes, casos y controles). Cualquier unidad de Farmacovigilancia podrá detectar esta necesidad, y lo informará oportunamente al CNFV.

La Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.

1. Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas.
2. La notificación de las sospechas de las reacciones adversas se llevará a cabo: durante la atención médica, en los estudios clínicos, en los estudios de Farmacovigilancia intensiva en las campañas de vacunación.
3. Los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan.
4. Todos los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear los formatos oficiales que establezca el CNFV.

2.7.3 Actividades de Farmacovigilancia.

1. Informar a las autoridades competentes de la identidad de las personas asignadas en Farmacovigilancia.
2. Contar con Procedimientos Normalizados de Operación que asegure que existan los medios adecuados
3. Recibir cualquier informe de sospecha de reacciones adversas de todas las fuentes documentales posibles.
4. Cualquier informe, incluyendo aquellos de mal uso o abuso, provenientes de los profesionales de la salud o consumidores que sean recibidos por el personal de la compañía.
5. Investigar particularmente los casos graves e inesperados.
6. Conservar todos los datos concernientes a la recolección y documentación del informe. Cualquier información incluyendo la verbal, debe estar escrita, fechada y archivada.
7. Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora.

2.8 Definiciones.

Han sido utilizados diferentes términos equivalentes en la literatura: reacción adversa, efecto indeseable, experiencia adversa, etc. Algunos de estos términos se encuentran hoy día en controversia entre las diferentes organizaciones mundiales, pero en definitiva han sido aceptadas por la OMS y el UMC las siguientes:⁴⁴

Evento Adverso/Experiencia adversa.

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.⁴⁵

Por lo tanto, un evento adverso con el uso de medicamentos, puede o no considerarse en relación con ellos, incluso en los siguientes casos: en una sobredosis accidental o no intencional, caos de ineficacia terapéutica.^{46,47}

Los eventos adversos a medicamentos debido al daño que causan se dividen en: intrínsecos y extrínsecos, el primero 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.⁴⁸

Reacción adversa.

A cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.

Sospecha de reacción adversa.

A cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

CAPÍTULO III

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS RAM'S

3.1 REACCIONES TIPO A (AUGMENTED)

*La salud no lo es todo
pero sin ella,
todo lo demás es nada.
A. Schopenhauer*

Existen en la literatura diversas clasificaciones; sin embargo, la más aceptada es la de Rawlins y Thompson, que han propuesto cinco categorías, en donde de acuerdo a la inicial de la palabra escrita en inglés han definido el tipo de reacción, como se enlisan a continuación.

La primera de ellas, son conocidas como *Reacciones Tipo I* o *Dosis Dependiente* presentan efectos aumentados o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica del medicamento y tienen una incidencia relativamente alta (cerca del 80% de todas las RAM). Las siguientes reacciones son de este tipo y representan el resultado de un efecto exagerado del fármaco pero en general, esperado dentro del espectro de acción farmacológico de la sustancia.

La intensidad de estas reacciones está directamente relacionada con la dosis administrada del fármaco, siendo su tratamiento el ajuste de ésta. En algunas situaciones es preciso además un tratamiento sintomático. Son ejemplos de este tipo de reacciones: bradicardia por antagonistas beta adrenérgicos, hemorragia por anticoagulantes, o somnolencia por benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos.

En su mayoría estas reacciones son previsibles tomando como base los conocimientos farmacológicos de la sustancia; son generalmente dosis-dependiente y, mientras que su incidencia y morbilidad es muy alta, su mortalidad es generalmente muy baja.⁴⁹

3.2 REACCIONES TIPO B (BIZARRES)

También conocidas como *Reacciones Tipo II* o *Dosis no Dependientes* se consideran "bizarras", por no asociarse con la farmacología habitual del fármaco, apareciendo sólo en ciertos individuos. Hay múltiples causas para tal susceptibilidad, lo que hace que estas RAM sean poco predecibles. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos: Se requerirían 30 mil pacientes tratados para descubrir, con una significancia estadística de 0,05 una RAM cuya incidencia sea de 1/10 mil.

Es frecuente que algunas RAM se descubran sólo al comercializar el fármaco, implicando la necesidad de la Farmacovigilancia. Las *Reacciones Tipo B* incluyen las siguientes:

Estas reacciones son efectos totalmente anormales del fármaco, que no son esperados a través del conocimiento de las acciones farmacológicas de la sustancia. No son, por lo tanto previsibles, y la cantidad de fármaco administrado no juega un papel importante. Una especial susceptibilidad del paciente a las sustancia parece ser un factor a considerar en este tipo de reacciones. A diferencia de las reacciones anteriormente expuestas, éstas presentan una baja incidencia, y sin embargo, una alta mortalidad. Además de un tratamiento sintomático cuando una de estas reacciones aparece es necesaria la suspensión del fármaco. Existen diferentes ejemplos de este tipo de reacciones: hipertermia maligna por anestésicos, reacción anafiláctica a penicilina, porfiria aguda, y muchas reacciones de tipo inmunológico pueden ser incluidas dentro de este tipo de reacciones.

3.2.1 Intolerancia

Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un fármaco, que puede tener una base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva cuantal dosis-respuesta. Conceptualmente, la intolerancia no difiere de la hipersensibilidad, siendo clave la ausencia primaria de

manifestaciones inmunológicas. Aunque la intolerancia sugiere un efecto aumentado por mecanismos farmacodinámicos, su falta de relación con la dosis se contradice con la farmacodinamia del fármaco a dosis habituales.

3.2.2 Reacción idiosincrática

Reacciones no características inexplicables por la farmacología conocida del fármaco. El efecto farmacológico es cualitativamente diferente (excluyendo los casos mediados inmunológicamente). Estas RAM suelen tener base genética. No hay diferencia clara entre las reacciones idiosincráticas y la intolerancia, aunque se asume que en la segunda los efectos pueden ocurrir potencialmente en cualquier individuo; mientras que las reacciones “idiosincráticas” por ser cualitativamente diferentes, ocurren sólo en individuos particulares. Aunque se clasifica aparte, la hipersensibilidad puede clasificarse como una reacción idiosincrática, pues también es impredecible, ocurre en un bajo porcentaje de la población y no depende de la dosis.

3.2.3 Hipersensibilidad o alergia

Reacciones de origen inmunológico, por ejemplo, la anafilaxia por uso de penicilina. La “sensibilidad cruzada” es un fenómeno que se presenta con una RAM no sólo ante cierto fármaco, sino también con otros químicamente relacionados. Aunque teóricamente podría determinarse la propensión genética de un individuo, desde el punto de vista práctico tal cosa sería imposible, toda vez que cada individuo podría tener el potencial de producir millones de anticuerpos diferentes. Aunque no es posible su ocurrencia con la primera administración, la hipersensibilidad suele requerir de cierto tiempo de sensibilización (latencia) a un fármaco, como se desprende de sus cuatro mecanismos básicos:

3.2.3.1 Reacciones alérgicas inmediatas (Tipo I)

La hipersensibilidad tipo I es una reacción alérgica provocada por re-exposición a un tipo específico de antígeno referido como un alérgeno. La exposición puede haber sido por ingestión, inyección o contacto directo. La diferencia entre una respuesta inmune y una hipersensibilidad tipo I es que las células plasmáticas secretan IgE. Esta clase de anticuerpos se unen sobre la superficie de los

mastocitos tisulares y basófilos circulantes. Estas células, al cubrirse con IgE son sensibilizadas al momento de la aparición inicial del alérgeno. Con subsecuentes exposiciones resulta una desgranulación y secreciones de mediadores farmacológicamente activos tales como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas. Los principales efectos de estos mediadores son la vasodilatación y la contracción del músculo liso. Este tipo de reacción puede ser localizada o sistémica. Los síntomas varían de una irritación leve a la muerte súbita por anafilaxia algunas características se muestran en la tabla 03.

3.2.3.2 Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (Tipo II)

Los anticuerpos producidos por el sistema inmune se unen a antígenos en la superficie de las células. Los antígenos así reconocidos pueden ser de naturaleza intrínseca (son parte innata de la célula) o extrínseca (absorbidas a la célula durante la exposición a un antígeno extraño). Estas células son reconocidas por macrófagos que actúan como células presentadoras de antígeno, lo que causa que las células B respondan produciendo anticuerpos en contra del antígeno. Un ejemplo es la reacción a la penicilina, en el que el fármaco se une a los eritrocitos causando que éstos sean reconocidos como extraños para el cuerpo. Ello hará proliferar las células B junto con la secreción de anticuerpos en contra del medicamento. Los anticuerpos de tipo IgG e IgM se unen a estos antígenos formando complejos que activan la vía clásica del complemento iniciando una secuencia que terminará con la eliminación de las células que presentan los antígenos extraños, causando lisis y muerte celular. Otro tipo de hipersensibilidad de tipo II es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En este caso, las células que exhiben los antígenos extraños son marcados con anticuerpos (IgG o IgM), las cuales son reconocidas por células asesinas naturales y macrófagos los cuales terminan liquidando a la célula marcado.

3.2.3.3 Reacciones mediadas por IgG e IgM (Tipo III)

Se forman en la sangre complejos inmunes solubles, es decir, agregados de anticuerpos IgG e IgM, que son depositados en varios tejidos, básicamente la piel, riñón y articulaciones donde disparan una respuesta inmune. Hay dos etapas relacionadas al desarrollo de complejos inmunes, primero el complejo se forma cuando los anticuerpos IgG e IgM se unen al antígeno, luego, los complejos se tornan de mayor tamaño que pueden ser eliminados del cuerpo. Es en la primera etapa de esta formación que no es posible eliminar estos complejos antígeno-anticuerpo del organismo, por lo que son esparcidos y depositados en los tejidos mencionados, la reacción toma desde varias horas hasta días para desarrollarse.

3.2.3.4 Alergia mediada por células (Tipo IV)

Es frecuentemente llamada tardía, ya que a la reacción le toma 2 ó 3 días para desarrollarse. A diferencia de los otros tipos no es mediada por anticuerpos sino por células inmunes. Los linfocitos T CD8 y CD4 cooperadores reconocen los antígenos con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II. En este caso, los macrófagos son las células presentadoras de antígenos que secretan IL-12, la cual estimula la proliferación de linfocitos T. Las células CD8 destruyen las células diana al entrar en contacto con ellas mientras que los macrófagos producen enzimas hidrolíticas.

Tabla 03. Características de las reacciones adversas según la clasificación de Rawlins y Thompson.

Características	Tipo I	Tipo II
Mecanismo	conocido	desconocido
Predecible	si	no
Dosis dependiente	si	no
Incidencia	alta	baja
Mortalidad	alta	baja
Tratamiento	Reducir dosis	Retirar el medicamento

Fuente: Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions.⁵⁰

3.3 REACCIONES TIPO C (CONTINUAS)

Dosis y tiempo dependientes. Son reacciones continuas relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre éstas se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, generalmente son predecibles.⁵¹

3.4 REACCIONES TIPO D (DELAYED)

Se presentan como reacciones retardadas con efectos nocivos que sólo se manifiestan a muy largo plazo. Estas reacciones incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis.⁴³

3.5 REACCIONES TIPO E (END OF USE)

Asociadas con el cese de uso; suceden como reaparición de una manifestación clínica que ya había desaparecido o atenuado por el tratamiento. Estas reacciones dependen del ajuste fisiológico del organismo a la administración del fármaco. Un ejemplo de éstas puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con esteroides.⁴⁹

3.6 FACTORES QUE MODIFICAN EL RIESGO DE RAM

Una problemática de particular interés es la identificación de los factores asociados o que predisponen a la aparición de las reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores.

3.6.1 Edad

Los extremos de la edad, es decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. En ambos grupos, puede deberse a cambios en la distribución y eliminación de algunos fármacos o a variaciones en la sensibilidad de los receptores.

3.6.2 Género

Aunque existen pocos estudios que identifiquen a éste como un factor que predispone a sufrir reacciones adversas, se ha logrado demostrar que la mujer tiene mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas inducidas por fármacos.

3.6.3 Polifarmacia

Los pacientes que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad reacciones adversas; esto se debe a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.

3.6.4 Antecedentes de alergia

Funciones hepáticas y/o renales alteradas: Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tiene mayor probabilidad de presentar reacciones de tipo alérgico. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones en la función hepática y/o renal tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se metabolizan o eliminan por estas vías.⁵²

Son múltiples los factores que pueden modificar el riesgo el RAM, aumentándolo o disminuyéndolo. De manera general, éstos son dependientes del paciente y/o del fármaco. Aunque deben ser conocidos, muchos de estos factores no son modificables, por lo que su presencia debe asociarse a mayor grado de vigilancia del personal de salud. En condiciones normales, puede haber variación individual de efectos, con participación de aspectos farmacocinéticas y farmacodinámicos.

Entre las características que permiten suponer posibles modificaciones de este tipo se encuentra la edad, las patologías y el género. Entre los factores relacionados con el fármaco se encuentran sus propiedades fisicoquímicas (peso molecular, estructura química), la vía de administración (mayor riesgo con administración parenteral) y los esquemas relacionados con el esquema terapéutico usado (dosis, duración e intervalo de tratamiento), respecto al paciente respecto a la farmacocinética, en la tabla 04 se enlistan algunos ejemplos, así mismo el uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de RAM.

Tabla 04. Ejemplos de características individuales que pueden influenciar la farmacocinética de los medicamentos.

Parámetro	Característica
Absorción	Motilidad gastrointestinal alterada por enfermedad (diarrea, constipación), por fármacos (procinéticos, anticolinérgicos). Absorción intestinal de fármacos (quelantes, antiácidos)
Distribución	Concentración alterada de proteínas plasmáticas, uremia, edema
Metabolismo	Disfunción hepática, interacción de fármacos
Excreción	Disfunción renal, uso de fármacos que alteren el pH urinario

CAPÍTULO IV

CAUSALIDAD EN FARMACOVIGILANCIA

4.1 MÉTODOS PARA DETERMINAR CAUSALIDAD

*El médico debe
ser el auxiliar de la
naturaleza, no su enemigo.*

El análisis del papel del medicamento como causante de un efecto adverso constituye la denominada probabilidad o causalidad. En términos estadísticos medicamento y reacción adversa pueden considerarse dos variables asociadas, lo que implica que la primera (el medicamento) sea siempre causa de la segunda (reacción adversa). Para que una asociación entre las variables implique una relación de causalidad Bradford Hill definió nueve criterios a examinar:

1. Fuerza de asociación.
2. Consistencia de los resultados.
3. Especificidad del efecto.
4. Secuencia temporal.
5. Gradiente biológico.
6. Verosimilitud farmacológica.
7. Coherencia.
8. Experimentación.
9. Razonamiento por analogía.

Uno de los objetivos de la Farmacovigilancia es establecer si existe una asociación causal (relación causa-efecto) entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer una asociación no es tarea fácil, ya que se debe considerar que:

- 1) No todas las reacciones adversas son específicas.
- 2) Generalmente el paciente no recibe monoterapia y en la mayor parte de los casos se administran varios fármacos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis.

Por ello, al evaluar la relación causal entre el medicamento y una reacción adversa, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables y una evaluación correcta.

Estos son los siguientes:

- Confirmar la administración del medicamento antes de la reacción adversa.
- Conocer las dosis diarias y totales usadas del medicamento sospechoso.
- Describir la reacción adversa: signos y síntomas; estudios de laboratorio anormales.
- Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de la sospecha de reacción adversa.
- Conocer la evolución a partir de la suspensión del fármaco sospechoso, es decir, si la reacción adversa disminuyó o desapareció después de discontinuar el medicamento implicado.
- Estudiar otras posibles causas de reacciones adversas, entre ellas otros fármacos, y enfermedades concomitantes que puedan cursar con la misma sintomatología.
- Tener antecedentes sobre exposiciones previas al mismo fármaco.
- En la actualidad se han descrito una treintena de métodos válidos, diseñados para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, los que se conocen como: Diagnóstico Médico Implícito (IMD), Ayuda Diagnóstica Estandarizada (SDA) y, recientemente, el método denominado Instrumento Diagnóstico Bayesiano para Reacciones Adversas (BARDI), divididos en dos grandes grupos:

1) Clínicos.

2) Autoridades sanitarias.

4.2 MÉTODOS CLÍNICOS

En lo que respecta a los métodos clínicos generalmente requiere de un diagnóstico preciso de la RAM, así como de acceso directo a la historia clínica del paciente por lo que utilizan estructuras ciertamente complejas. La mayoría de los métodos emplean 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. La concreción en Farmacovigilancia de estos criterios (por otra parte aplicables a cualquier asociación entre variables) llevó históricamente a la publicación de diversos métodos de probabilidad entre los más conocidos se encuentran: El método de Irey (1976,1984), método de Karch y Lasagna (1977), método de Dangoumau y col. (1978), método de Blanc y col. (1979), Begaud⁵³ (Oficial del Sistema Francés de Farmacovigilancia, método de Kramer y col. (1979), método de Naranjo y col. (1981) y método de Valoración Equilibrada.⁵⁴

4.2.1 Diagnóstico médico implícito (IMD)

Se conoce también con el nombre de Introspección Global; en él, el evaluador de la reacción adversa, una vez interiorizado en las características de la reacción adversa y de las manifestaciones y curso de la misma experimentados por el paciente, debe decidir en cuál de las categorías preestablecidas por este método (probada, probable, posible, dudosa) puede incluir. Antes de comenzar se debe considerar cuál reacción adversa debe ser catalogada en las categorías establecidas, y quienes la evalúen deben ceñirse estrictamente a ella. Este método tiene varias desventajas, por ejemplo:

- Presenta una alta variabilidad inter e intraevaluadores, con un grado de concordancia de 50% o menos cuando existen distintos evaluadores para una misma reacción adversa;
- Tiene una validez cuestionable;
- Necesita evaluadores adiestrados e informados de igual manera; y,
- Categoriza *a priori*.

Entre sus ventajas tenemos que es un método sencillo, ocupa poco tiempo y satisface a los evaluadores.

En los intentos por superar las desventajas del método anterior y mejorar la evaluación de la causalidad, se introdujo el método denominado Ayuda Diagnóstica Estandarizada (SDA), en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Estos consisten en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder "Sí", "No", o "No se sabe". Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite obtener un puntaje total, según el cual se clasifica la reacción adversa analizada en las categorías de causalidad. Entre los algoritmos más conocidos está el de Karch y Lasagna, el de Kramer y colaboradores y el de Naranjo y colaboradores (método de Karch y Lasagna modificado).

4.2.2 Método de Irej (1976,1984)

Determina los factores que se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la causalidad de una sospecha de reacción adversa. En primer lugar, se establece una relación temporal entre la aparición de la reacción y la exposición al fármaco. Si existe esta relación temporal, y por lo tanto el período de latencia es razonable", se considera al fármaco como "elegible" y se valoran seis factores:

1. Exclusión:

- Sobre una base temporal: ¿Hay causas alternativas que justifiquen la sintomatología? ¿Se han suspendido otros medicamentos en ese periodo de tiempo?
- Sobre bases previas: ¿Hay otros fármacos que esté recibiendo el paciente que según la experiencia, producen el efecto con mayor frecuencia?

2. Mejoría tras la suspensión.

3. Recaída tras la readministración del fármaco.

4. Singularidad del fármaco: el paciente ha sido expuesto únicamente a ese fármaco, o bien la reacción adversa es de tipo patognomónico.

5. El patrón clínico y anatómico-patológico es compatible con los efectos conocidos del fármaco.
6. Determinación del nivel sérico.

Este método valora esos seis factores, y se determinan cinco grados de causalidad:

1. **Cierta:** el fármaco es "elegible", el factor cuatro está presente y el factor cinco no encuentra causas alternativas.
2. **Probable:** el fármaco debe ser "elegible", el factor cinco está presente y al menos uno de los demás factores es positivo.
3. **Posible:** el fármaco debe ser "elegible", se cumple el factor cinco, pero existen otras causas que pueden justificar la patología, (bien medicamentos u otras enfermedades); además el cuadro no está descrito en la literatura como producido por esa sustancia.
4. **Coincidental:** el fármaco no es elegible o si lo es, el factor cinco encuentra causas alternativas y no se cumple ningún otro factor.
5. **Negativa:** los estudios clínicos y anatómo-patológicos excluyen la causalidad.

Este método da una gran importancia a los datos anatómo-patológicos, quizás debido a los orígenes de su propio autor, y sin embargo ciertas definiciones podrían considerarse algo superficiales.^{55,56}

4.2.3 Algoritmo de Karch y Lasagna (1977)

Estos autores, elaboraron un método sistemático para evaluar la solidez en la relación causal, entre el fármaco y el efecto. Dicho método permite analizar cada conclusión sobre una RAM de manera reproducible.

Valorando 5 criterios (véase la tabla 05):

1. Cronología entre el inicio del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
2. Criterio bibliográfico (efecto conocido o no).
3. Evolución tras la retirada del medicamento.

4. Efecto de la readministración.
5. Existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica.

Este método está estructurado en tres tablas. En la *primera tabla* figura: envenenamiento accidental, intento de suicidio, incumplimiento y reacción adversa. Si en esta tabla se obtiene como resultado sospecha de reacción adversa (después de cumplir una serie de factores) se pasa a una *segunda tabla* donde se realizan las siguientes preguntas con respecto a la reacción adversa:⁵⁷

1. ¿Fue el intervalo de aparición adecuado entre la toma del medicamento y la aparición de la reacción?
2. ¿El acontecimiento es un efecto adverso conocido del fármaco?
3. ¿Puede ser explicado el acontecimiento por otro fármaco administrado o por el cuadro clínico del paciente?
4. ¿Se ha suspendido la medicación?
5. ¿Mejóro el paciente después de la suspensión del fármaco?
6. ¿Ha habido reexposición?
7. ¿Reapareció la reacción con la reexposición?

Los grados de causalidad que se valoran con este método son los siguientes:

- **Definitiva:** la respuesta a todas las preguntas es afirmativa, a excepción de la tercera, que es negativa.
- **Probable:** se incluyen dentro de este grupo cuando las respuestas a la primera, segunda y tercera pregunta son afirmativas, siendo la séptima indefinida, o bien la primera y la segunda afirmativas con tercera y cuarta preguntas negativas, siendo el resto indefinidas. También se consideran probables si las respuestas a la primera, segunda, cuarta y quinta preguntas son afirmativas, tercera y sexta negativas y el resto indefinidas.

- **Posible:** cuando las respuestas a las preguntas primera, segunda y tercera son afirmativas, con séptima negativas y el resto indefinidas; o bien si las preguntas primera, segunda, cuarta quinta y sexta son afirmativas, la séptima negativa y el resto indefinidas.
- **Condicional:** primera pregunta afirmativa, segunda y tercera negativas, y el resto indefinidas
- **Sin relación:** primera pregunta negativa, o primera y tercera afirmativas con segunda negativa, o bien primera, segunda y cuarta afirmativas, con tercera y quinta negativas.

Otra serie de combinaciones que no se incluyen en las anteriores, llevan a una *tercera tabla* para su decisión, donde se valoran otros factores como la calidad de la prescripción, el cumplimiento, etc. Este método tiene el inconveniente de que el contestar de forma negativa la segunda pregunta ¿Es el acontecimiento un efecto adverso conocido?, impide clasificar al fármaco en una categoría más alta de condicional.

Tabla 05. Valoración de la relación causal de RAM según Karch y Lasagna.

Criterio	Valoración de la relación causal			
	definida	probable	posible	condicional
Secuencia temporal razonable	si	si	si	si
Respuesta al fármaco conocida	si	si	si	no
Explicación alternativa para la reacción	no	no	si	no
Mejoría de la reacción adversa al retirar el medicamento	si	si	si ó no	si ó no
Reaparición de la reacción al readministrar el medicamento	si	¿?	¿?	¿?

Fuente: Karch FE, Lasagna L. (1999)⁵⁷

4.2.4 Método de Dangoumau y col. (1978)

Este método distingue dos tipos de causalidad: una intrínseca y otra extrínseca, esta última evalúa las referencias bibliográficas sobre la reacción adversa. La causalidad intrínseca evalúa siete criterios mediante dos tablas, una cronológica y otra clínica.

La tabla cronológica valora a los siguientes aspectos, dando una puntuación de C₀ a C₂:

1. Inicio de la reacción adversa, distinguiendo:

C₀ Incompatible C₁ Compatible C₂ Muy sugerente

2. Suspensión del fármaco, distinguiendo:

C₀ No sugerente C₁ No concluyente C₂ Sugerente

3. Readministración, distinguiendo:

C₀ No recurrencia C₁ No realizada C₂ Recurrencia

La tabla clínica combina otras explicaciones para el acontecimiento (presentes o ausentes) con los resultados de laboratorio (positivos, negativos o no disponibles), dándose una puntuación de S₁ a S₃.

Con los resultados de la tabla cronológica y la clínica, se conforma la causalidad intrínseca en 5 grados: muy probable, probable, posible, dudosa y excluida.⁵⁸

4.2.5 Método de Blanc y col. (1979)

Estos autores valoran fundamentalmente tres factores: secuencia temporal, tipo de respuesta y la existencia de patología subyacente capaz de producir la reacción.

- 1) Secuencia temporal clasificándola en cuatro niveles:

- C₁ Satisfactoria: la reacción apareció tras la administración del fármaco y desapareció tras la suspensión.
- C_{1a} Satisfactoria con reexposición positiva.
- C₂ Bastante buena
- C₃ Mala: la reacción apareció antes de la administración del fármaco.

2) Patrón de respuesta:

- S₁ Respuesta bien conocida.
- S_{1a} Respuesta bien conocida, pero con niveles séricos tóxicos.
- S₂ Se han descrito algunos casos como el ocurrido.
- S₃ No existe ningún caso como el descrito.

3) Enfermedad subyacente.

- M₁ La manifestación no puede ser debida a las enfermedades del paciente.
- M₂ La manifestación de la reacción podría ser debida a la enfermedad del paciente pero la evolución de la reacción indica que es más posible que sea una verdadera reacción adversa.
- M₃ La manifestación podría ser debida al fármaco, pero la evolución va en su contra.

Combinando estos tres factores, se definen cinco niveles de causalidad:

- **Cierta:** C_{1a}, S₁, M₁, C_{1a}, S₂, M₁, C₁, S_{1a}, M₁
- **Probable:** C₁, S₁, M₁; C₁, S₁, M₂; C₁, S₂, M₂; C₂, S₁, M₁
- **Posible:** C₁, S₁, M₃; C₁, S₂, M₂; ; C₂, S₁, M₂; ; C₂, S₂, M₂
- **Coincidente:** C₁, S₃, M₁
- **Dudosa:** todas las demás combinaciones.⁵⁹

4.2.6 Método de Kramer y col. (1979)

Consiste en un *Árbol Lógico* de 57 preguntas, y en función de la respuesta se pasa de una rama a otra. Las preguntas se puntúan como -1, 0,+1. Consta de series (ejes) cada uno de los cuales evalúa:

- 1) Experiencia previa con el fármaco.
- 2) Alternativas etiológicas.
- 3) Cronología de la reacción.
- 4) Sobredosificación o niveles tóxicos.
- 5) Suspensión:

- Dificultad de valoración
- No realizada
- Mejoría.

6) Readministración.

La puntuación final de la encuesta, varía entre +7 y -7, considerándose cuatro grados de causalidad:

Definida	+6,+7
Probable	+4,+5
Posible	+3,+2,+1,0
Dudosa	puntuación menor a cero. ⁶⁰

4.2.7 Algoritmo de Naranjo y col. (1981)

Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM.

Consta de 10 preguntas que pueden responderse con *sí*, *no*, o *se desconoce/no aplica* (véase la tabla 6); respuestas según las cuales, se asignan puntajes que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma:

- Improbable: 0 puntos.
- Posible: 1-4 puntos.
- Probable: 5-8 puntos.
- Definitivo: 9 ó más puntos.
- Puntaje máximo: 13 puntos

Tabla 06. Valoración de la relación causal de RAM según Naranjo y Col.

Criterio	Valoración		
	Si	No	Se desconoce
1. ¿Hay informes previos concluyentes sobre la RAM?	+1	0	0
2. ¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿La RAM mejoró al suspender o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿La RAM reapareció al volver a administrar el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas que puedan producir esta reacción?	-1	+2	0
6. ¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La RAM fue más severa con mayor dosis o menos severa al disminuir la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente reacciones similares con el medicamento o similares en el pasado?	+1	0	0
10. ¿La RAM fue confirmada mediante alguna evidencia Objetiva?	+1	0	0

Fuente: Naranjo, A method for estimating the probability of adverse drug reactions.⁶¹

Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el, o los, fármaco(s) sospechoso(s) y la aparición de la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.

También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas.

Los eventos notificados pueden ser:

1. Conocidos a través de literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso.
2. El evento puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas, publicaciones en revistas médicas. Si no está descrito en las fuentes consultadas, se puede consultar a otros centros de Farmacovigilancia nacionales o internacionales y/o al Centro Internacional de la OMS.
3. Puede no ser conocido.
4. El evento no es conocido y existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco-reacción adversa.^{61,62}

4.2.8 Método de Spector (1986)

Se realizan 19 preguntas, agrupadas en cuatro apartados, donde se evalúa: bibliografía, datos de la historia referentes al fármaco, datos referentes a la evolución de la reacción e historia previa de la reacción. En las primeras cuatro preguntas, según la respuesta, se excluye o no la posibilidad de reacción adversa. El resto de las preguntas se puntúan entre -7 y -4, diferenciándose cinco grados de causalidad:

- Definitiva: mayor de 22.
- Probable: entre 16 y 21.
- Posible: entre 10 y 15.
- Improbable: entre 0 y 9
- No relacionada: menor de 0.⁶³

4.2.9 Método de la valoración equilibrada

Método descrito por Largier y col. (1983), que intenta, a diferencia de los anteriores dar la causalidad en forma de probabilidad. Se evalúan nueve criterios, agrupados en tres bloques:

- **Cronología:**
 - Preadministración
 - Administración
 - Suspensión
 - Readministración
- **Signos y síntomas:**
 - Clínica
 - Laboratorio
- **Riesgo relativo:**
 - Relacionado con la dosis y la duración de la exposición al fármaco.
 - Relacionado con factores predisponentes.
 - Relacionados con interacciones farmacológicas.

Las puntuaciones se obtienen de asignar a cada uno de estos factores un valor entre 0 y 1, siendo 1 favorable a reacción adversa y 0 explicable por otras causas. Estas puntuaciones se someten a una escala analógica que determina la probabilidad de la reacción adversa.⁶⁴

4.3 MÉTODOS UTILIZADOS POR LAS AUTORIDADES SANITARIAS

Las Agencias 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, Reino Unido, Suecia y Australia.

4.3.1 OMS-UMC

El Centro de Monitorización de Uppsala que acoge las notificaciones de reacciones a medicamentos de todos los países participantes en el programa internacional de la OMS, tiene establecida una clasificación en seis categorías de causalidad:

- 1) Cierta.
- 2) Probable.
- 3) Posible.
- 4) Dudosa.
- 5) Condicional/Inclasificable.
- 6) No evaluable/Inclasificable.

4.3.2 Food and Drug Administration (FDA)

En la FDA de los EUA, utilizan un *Árbol de Decisión* donde no se valora la bibliografía sobre la reacción.⁶⁵

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?

4.3.3 Agencia Reguladora Británica de medicamentos y Productos Sanitarios

En el método del Comité de Seguridad de Medicamentos Británico, se realizan diez preguntas, donde se valora.⁶⁶

- 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?

Teniendo en cuenta la existencia de algoritmos diversos se hace patente la necesidad de armonización, de cara a la interpretación conjunta de los datos.

CAPÍTULO V

EPIDEMIOLOGÍA DE LA FARMACOVIGILANCIA

5. EPIDEMIOLOGÍA DE LA FARMACOVIGILANCIA

*“La gente quiere a los médicos
que quieren a la gente,
antes de ser médico,
sé un buen ser humano”*

Como se ha mencionado anteriormente la Farmacovigilancia puede ser definida como una actividad de salud pública destinada a la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez que éstos se han comercializado. Como tal está orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien a suspender su uso cuando esto no sea posible.⁶⁷

Para cumplir este cometido la Farmacovigilancia obtiene la información de diversas fuentes, pero su principal soporte científico lo constituye la farmacoepidemiología, ciencia que utiliza el conocimiento, método y razonamiento epidemiológico para el estudio de los efectos y del uso de los medicamentos.⁶⁸ A veces se produce cierta confusión entre ambas disciplinas, pero no hay solapamiento posible: farmacoepidemiología y Farmacovigilancia están situadas a distinto nivel. Entre ellas existe la misma relación que hay entre la epidemiología y la salud pública: la primera dedicada a la formulación de hipótesis y su refutación empírica, la segunda orientada a la acción. La farmacoepidemiología es, como decimos, la columna vertebral de la Farmacovigilancia, pero no es la única ciencia que contribuye a la misma: la patología médica, la toxicología, la farmacología básica y clínica, la psicología, la sociología y las ciencias de la comunicación, entre otras, aportan un conocimiento crucial para el ejercicio inteligente de la Farmacovigilancia. Igual que ocurre con la medicina clínica, la Farmacovigilancia no es una ciencia sino una actividad práctica que se alimenta de una diversa variedad de ciencias.

Los procesos que integran la Farmacovigilancia pueden agruparse desde un punto de vista operativo en dos fases:

1) El Análisis de Riesgos.

2) La gestión de riesgos.

El primer paso del análisis, consiste en la **identificación del riesgo**, es decir en el establecimiento de una hipótesis de asociación de un determinado medicamento con una determinada enfermedad, que se convierte con ello en una sospecha de reacción adversa; es lo que en el argot de la Farmacovigilancia se denomina "generación de señales". Aunque una señal se puede originar por diversas fuentes (un estudio de toxicología en animales, un estudio de farmacología básica indicando que un nuevo fármaco bloquea un determinado receptor o canal iónico, un estudio de farmacología clínica que señala una nueva interacción con otro medicamento o con alimentos, etc.), la fuente de información fundamental, en realidad, la piedra angular de la Farmacovigilancia que actualmente conocemos, es la notificación espontánea por parte de profesionales de la salud. Esa ha sido hasta ahora el principal método de captación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas por parte del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

El segundo paso del análisis es la **cuantificación o estimación de riesgos**, etapa que tiene tres cometidos fundamentales:

1) La cuantificación de la asociación entre el medicamento sospechoso y la sospecha de reacción adversa, en definitiva la confirmación o refutación de la asociación (como paso previo para el establecimiento de la relación de causalidad)

2) La cuantificación del impacto de la reacción adversa en términos de salud pública, es decir, cuántos sujetos es necesario exponer al medicamento para tener un caso de reacción adversa (un problema atribuible al medicamento)

3) La identificación de posibles modificadores de efecto (o si se prefiere, "factores de riesgo" de la asociación). Aunque la notificación espontánea puede ofrecer, en ocasiones, evidencias firmes sobre la relación de la causalidad de un

medicamento con una reacción adversa (una reacción anafiláctica) y, asociada a datos de consumo, puede ofrecer aproximaciones razonables al impacto de la misma, la cuantificación de riesgos sólo puede realizarse *sensu stricto* a través de estudios epidemiológicos formales.

Hasta tiempos muy recientes, la notificación espontánea era con frecuencia la única fuente de información disponible para la adopción de medidas reguladoras, debido a la dificultad, en términos de coste y tiempo, de realizar estudios epidemiológicos para confirmar o refutar las señales de Farmacovigilancia. Esta situación ha empezado a cambiar y cada vez son más habituales los estudios que complementan la notificación espontánea y permiten tomar decisiones con un mayor fundamento científico, lo cual ha sido posible, fundamentalmente, gracias a la disponibilidad de bases de datos sanitarias automatizadas⁶⁹

Una vez que un riesgo ha sido identificado y razonablemente cuantificado, se debe evaluar la aceptabilidad social del riesgo, la tercera etapa del análisis. Aquí se ha de tener en cuenta el riesgo del medicamento en términos de probabilidad, gravedad, tipo de población expuesta al mismo, y la posibilidad de aplicar medidas para prevenir o reducir el riesgo, pero también el beneficio potencial del medicamento, la existencia de alternativas terapéuticas, así como la extensión del uso del medicamento y su calidad.

La evaluación del balance beneficio/riesgo de los medicamentos no es una tarea fácil. En primer lugar, los beneficios esperados (eficacia) y los riesgos potenciales (posibles reacciones adversas), aun cuando se disponga de suficiente información, no se suelen mover en la misma dimensión, con frecuencia se miden en diferentes unidades y diferentes escalas, y son, por tanto, difícilmente comparables de forma directa.

El evaluador debe, en consecuencia, valorar independientemente cada uno de estos conceptos y luego enfrentar beneficios y riesgos en cuanto a su posible impacto en salud pública. Por otra parte, debe tener en cuenta aspectos importantes como son el uso del medicamento en condiciones reales, su nivel de

consumo por la población, la existencia de alternativas terapéuticas y la utilidad terapéutica comparada de éstas respecto al medicamento que se encuentra en evaluación. Con todo ello el evaluador debe establecer un juicio sobre el balance beneficio-riesgo de un medicamento ante un nuevo problema de seguridad. Este juicio, aunque se base en hechos objetivos, incorpora necesariamente un elemento de valor que en buena medida es subjetivo. Esto explica que las conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo puedan diferir de unos expertos a otros, de unos países a otros y, por supuesto, la valoración que hacen los expertos puede ser diferente, a su vez, a la que hace el paciente o usuario del medicamento⁷⁰

Por todo ello, y con la finalidad de evitar arbitrariedades, es frecuente que en nuestro entorno cultural se recurra para esta tarea a comités de expertos. Estos suelen ser comités multidisciplinares, en los cuales incluso se pueden escuchar también las opiniones de las compañías farmacéuticas afectadas, expertos externos en las distintas disciplinas relacionadas con el tema en cuestión y, cada vez más, se tiende a dar entrada a las valoraciones de los propios pacientes.

El análisis culmina siempre con una decisión, que a su vez marca el inicio de la etapa conocida como gestión de riesgos, que se caracteriza por las acciones que se llevan a cabo:

- 1) Adopción de medidas reguladoras para minimizar o prevenir riesgos.
- 2) Comunicación de riesgos a los profesionales de la salud y a los ciudadanos.
- 3) Evaluación de la efectividad de dichas medidas.

Como una extensión, un sistema de gestión de riesgos debe incluir también aquellas actividades encaminadas a identificar y caracterizar de forma proactiva los riesgos potenciales del medicamento, lo que empieza a conocerse como Planes de Farmacovigilancia.⁷¹

5.1 IMPORTANCIA DE LA SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA

Hoy en día, quizás porque estamos inmersos en la influyente medicina basada en la evidencia, es preciso aclarar que si bien el ensayo clínico aleatorizado es el método que garantiza el mayor nivel de evidencia causal, el grado de información que es capaz de proporcionar sobre el riesgo asociado al uso de los medicamentos es muy limitado⁷². Por este motivo, la identificación de nuevos problemas de seguridad que hayan pasado desapercibidos en los ensayos clínicos es el objetivo principal de los sistemas de Farmacovigilancia. Existen diversos métodos que permiten estudiar la seguridad de los medicamentos después de su comercialización y que pueden considerarse potenciales fuentes de señales⁷³. El grado de idoneidad de cada método depende fundamentalmente de la frecuencia (y naturaleza) del efecto adverso²⁸, así como de la prevalencia de uso del complementario de los diferentes métodos empleados en Farmacovigilancia.

En todo caso, destaca la notificación espontánea de reacciones adversas como el método que en la práctica se ha revelado como más eficiente en la generación de señales (y en la toma de medidas reguladoras)^{74,75}

5.2 CONCEPTO DE ALERTA O SEÑAL

Se entiende como alerta o señal *“la información comunicada de una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información”*.^{76,77}

Esta definición se encuentra relacionada con la de reacción adversa inesperada; es decir, cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la información para prescribir.

A continuación se argumenta la necesidad de interpretar con flexibilidad los conceptos de reacción adversa a medicamentos (RAM) inesperada y de señal, si queremos que mantengan plena vigencia y utilidad práctica.

La mayoría de los nuevos medicamentos comercializados son medicamentos “me too” en los que a menudo se asume un efecto de clase en materia de seguridad, por lo que difícilmente vamos a encontrarnos con una RAM de un tipo o naturaleza absolutamente desconocida o inédita que no esté descrita por el resto de medicamentos de su clase. Más bien podemos identificar efectos adversos de una gravedad y/o características diferenciales respecto al resto del grupo (hepatitis de evolución temprana a cirrosis asociadas a Ebrotidina) o descubrir una desproporcionada incidencia de RAM conocidas, pero graves (rabdomiolisis asociada a Cerivastatina, que con otras estatinas)⁷⁸

5.3 MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE LA SEÑAL

La capacidad de discriminar entre señal y ruido, se ha utilizado en muchos campos, incluido el uso en entornos de vigilancia de la seguridad para identificar los riesgos elevados de reacciones adversas asociadas con los nuevos productos médicos.

Automatizadas y rápidas diversas técnicas bayesianas de minería de datos se han utilizado para buscar un número inesperadamente alto de reacciones adversas a los medicamentos, y herramientas gráficas interactivas se han utilizado para visualizar los patrones de eventos adversos espontáneos; sin embargo, la parte estadística siempre (en el campo de la seguridad de los medicamentos) presenta un grave problema: la replicabilidad. La ausencia de bancos de pruebas estándar presenta un impedimento para la sistemática evaluación de las metodologías de detección de señales.⁷⁹

5.3.1 Métodos de Control Continuo Secuencial

En las pruebas de hipótesis clásicas, una sola prueba se realiza en el estudio con la finalidad de comparar las pruebas en apoyo de una nula (H_0) frente a una alternativa hipótesis de investigación (H_A). Una prueba de hipótesis puede tener dos tipos de errores:

Tipo 1 o error de falsos positivos (a menudo denotado por α), que implica falsamente rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera.

Tipo 2 o error de falsos negativos (a menudo denotado por β) que implican no rechazar la hipótesis nula cuando la alternativa es verdadera.

Una prueba de hipótesis individual, es un diseño convencional, para garantizar que la probabilidad de un error de falsos positivos es pequeño, por lo general con $\alpha = 0.05$.

Pruebas de hipótesis secuencial implican la realización de repetidas pruebas de hipótesis en múltiples puntos en el tiempo a través de un estudio donde los datos se acumulan. Sin embargo, si las pruebas se llevan a cabo múltiples hipótesis, cada una con un error de falsos positivos de 0,05, así como la tasa global de falsos positivos en todas las pruebas, pueden ser considerablemente mayores que 0.05, porque la probabilidad de rechazar la hipótesis nula por el aumento de azar como el número de pruebas realizado aumenta.

Los métodos de pruebas secuenciales están diseñados específicamente para controlar la tasa de falsos positivos en general, así como el error estadístico en todas las pruebas realizadas.

5.3.2 Métodos de extracción de datos

La Minería de Datos (*data mining*) consiste en la extracción no trivial de la información que reside de manera implícita en los datos^{80,81} Bajo este nombre se engloba todo un conjunto de técnicas encaminadas a la extracción de conocimiento procesable, implícito en las bases de datos. Dicha información era previamente desconocida y podrá resultar útil para algún proceso. En otras palabras, la minería de datos prepara, sondea y explora los datos para sacar la información oculta en ellos. Para un experto, o para el responsable de un sistema, normalmente no son los datos en sí lo más relevante, sino la información que se encierra en sus relaciones, fluctuaciones y dependencias.^{82,83}

En los varios pasos de la identificación y la evaluación de los riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos usando minería de datos se puede proveer información adicional acerca de la existencia de eventos adversos reportados para un medicamento. La aplicación de las técnicas de *data mining* se realiza en bases de datos extensas como las de UMC, el sistema de Farmacovigilancia Español FEDRA, FDA, AERSF, con un número superior a los 900,000 datos donde es posible identificar una reacción adversa inusual, o inesperado relacionado con los medicamentos, para que garanticen futuras investigaciones.

La minería de datos puede ser usada para aumentar las estrategias de detección de señales existentes es especialmente útil para evaluar patrones, tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas.⁸⁴

El uso de la minería de datos puede proporcionar información adicional sobre la existencia o características de una señal como, por ejemplo, el algoritmo Gamma Poisson, el teorema de Bayes, etc.

La minería de datos no es una herramienta útil para establecer atribuciones de causalidad entre el producto y las reacciones adversas. Sin embargo, es de utilidad para identificar eventos raros o inesperados, brindando oportuna información a las investigaciones que se realicen⁸⁵

Se pueden investigar:

- Nuevas reacciones adversas no declaradas en la Información para Prescribir (IPP), sobre todo si son graves.
- Un aparente incremento en la gravedad de un evento declarado la IPP amplia autorizada por la COFEPRIS.
- Un aumento de la frecuencia de eventos adversos graves raros.
- Nuevas interacciones entre medicamentos o medicamento–suplementos.
- Las poblaciones de riesgo previamente no reconocidas (por ejemplo, poblaciones con predisposiciones raciales o genéticas específicas o con co-morbilidades).
- La confusión real o potencial del nombre de un medicamento, etiquetado, empaquetamiento o uso.

- Las preocupaciones que se generen de la manera en un medicamento es utilizado (por ejemplo, eventos adversos, defectos de calidad o efectividad terapéutica, etiquetados con altas dosis, o en poblaciones no recomendadas para el tratamiento).
- Preocupaciones que se generen del inadecuado potencial de ejecución de planes de acción para la minimización de riesgos.

Los métodos de minería de datos actuales generan puntajes de comparación, la fracción de todas las notificaciones para un evento particular; por ejemplo, insuficiencia hepática, para un medicamento específico, la fracción de notificaciones observadas, con la fracción de notificaciones para el mismo evento particular para todos los medicamentos⁸⁶

El puntaje generado por la minería de datos cuantifica la desproporción entre los valores observados y esperados para una combinación dada de medicamento-evento. Un exceso potencial de eventos adversos está definido como cualquier combinación de medicamento-evento con un puntaje que excede el umbral específico.⁸⁷

En la actualidad el Centro Internacional de Uppsala, desarrolló un método basado en el teorema de Bayes denominado, ***Bayesian adverse reaction diagnostic instrument (BARDI)***, el cual evalúa mediante probabilidades condicionales, cuán implicado, en términos de probabilidad, está el medicamento sospechoso en el evento adverso.⁸⁸

Este método, basado en el teorema de Bayes, intenta establecer una probabilidad de que la reacción adversa esté relacionada con un medicamento, evaluando toda la información existente sobre:

- Riesgo de aparición de la reacción en la población general.
- Riesgos ajustados a las características del caso (antecedentes del paciente, secuencia temporal, etc.)

Según el teorema de Bayes, se deben sopesar las posibilidades de que un medicamento haya causado la reacción, frente a la posibilidad de una causa alternativa para este tipo de efecto adverso antes de que se presente la sospecha de reacción adversa que se está analizando, a esto se le denomina "posibilidades anteriores".

Las "posibilidades anteriores" se multiplican por el "índice de probabilidades", que es un equilibrio entre los factores que hayan influido sobre el efecto adverso, antes de la presentación de la sospecha de reacción adversa y la posibilidad de una causa alternativa, es decir, una enfermedad.

Este es un proceso muy largo y que requiere en ocasiones búsquedas bibliográficas de estudios y encuestas anteriores. Generalmente se aplica este método para los casos en los que existe controversia, o bien que son de una importancia relevante.

Este método presenta las siguientes ventajas: no categoriza *a priori*, es altamente didáctico, identifica reacciones adversas no descritas anteriormente.

Entre las desventajas se puede mencionar que consume mucho tiempo, requiere gran cantidad de información, la cual es una gran proporción de los casos no está disponible, y no valida las reacciones adversas, es uno de los métodos más adecuados, pero difícil de utilizar por la necesidad de conocer todos los riesgos posibles relacionados con la reacción adversa que se desea evaluar.⁸⁹

Finalmente, y pese a sus desventajas, el BARDI es el método que más perspectivas tiene en los estudios futuros tendientes a investigar la problemática del establecimiento de la causalidad de las reacciones adversas.

5.4 CUANTITATIVOS

Debido a la potencial clasificación sobre cuáles son los medicamentos considerados como sospechosos de haber producido la RAM, se recomienda utilizar los métodos cuantitativos tanto a partir de búsquedas sistemáticas específicas: los casos notificados de la asociación fármaco-sistemáticas específicas: los casos notificados de la asociación medicamento-RAM "A" en las

que el medicamento está registrado en la base de datos como no sospechoso, no se contabilizan en la casilla (a) de la tabla 6.

Un aspecto informativo que facilita la interpretación de los resultados y la eventual toma de medidas es la aplicación periódica de los diversos métodos cuantitativos, ya que habitualmente es necesario conocer la evolución temporal de estos estimadores para determinar si una posible señal se confirma o por el contrario se desvanece.⁹⁰

5.4.1 Reporting Odds Ratio (OR) o razón de ventajas y Proportional Reporting Ratio (PRR) o relación entre proporciones de notificación

Aunque exista la sospecha de que nos encontremos ante una posible señal, es necesario cuantificar hasta qué punto existe desproporcionalidad en la notificación de una determinada asociación medicamento-RAM. Las dos medidas principalmente utilizadas en los Centros de Farmacovigilancia se basan en el método caso-no caso y son la odds ratio de notificación (Reporting Odds Ratio, ROR) o razón de ventajas y la relación entre las proporciones de notificación (Proportional Reporting Ratio, PRR) cuyo cálculo se muestra en la tabla 07.

Esta medida se realiza por una tabla tetracórica, la razón representa cuantas veces más (o menos) ocurrirá el evento en el grupo expuesto al factor, comparado con el grupo no expuesto y el resultado se expresa.

Valor = 1 Indica ausencia de asociación No asociación o valor nulo

Valor < 1 Indica asociación negativa, factor protector.

Valor > 1 Indica asociación positiva, factor de riesgo.

Tabla 07. Estimación del OR.

	RAM«A»*	RESTO RAM	TOTAL NOTIF.
MEDICAMENTO "A"*	a	B	a+b
RESTO MEDICAMENTOS	C	D	c+d
TOTAL NOTIF	a+c	b+d	a+b+c+d

* RAM "A" y medicamento "A" se refieren respectivamente a la reacción adversa y al medicamento que son objeto de estudio.

** Puede compararse con el resto de medicamentos notificados del conjunto de la base de datos o bien con el medicamento o medicamentos que se consideren más adecuados como comparadores (mismo grupo terapéutico o similar indicación).

Las fórmulas para el cálculo del error estándar del In (ROR), del In (PRR), así como sus respectivos intervalos de confianza se consideran del 95%, si bien en la práctica se obtienen mediante programas de cálculo o de estadística habituales. Las condiciones de aplicación ventajas y desventajas de la ROR, PRR y de otras medidas de desproporcionalidad como son: Chi^2 (corrección de Yates), Q de Yules, Possion o el Componente de Información, han sido objeto de una reciente revisión.⁶³

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido utiliza como estimador de desproporcionalidad la PRR y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es ≥ 2 la $\text{Chi}^2 \geq 4$ y el número de notificaciones con la asociación es ≥ 3 ¹⁹. En Holanda utilizan como estimador la ROR y consideran que se encuentran ante una señal cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la ROR es superior a 1⁶³. Tres son los elementos de información se utilizan para definir el umbral de señalización para un evento adverso relacionado con el medicamento de interés:

- 1) el valor del PRR
- 2) el valor de la estadística de chi-cuadrado sobre la base de los datos de tabla de 2X2
- 3) el número total de evento adverso(s) reportado(s).

En concreto, si el PRR es por lo menos dos, la estadística de chi-cuadrado es de al menos 4, y el número de eventos adversos es por lo menos 3, entonces se genera una señal.

5.5. LOS NUEVOS DESAFÍOS: HACIA UNA FARMACOVIGILANCIA PRO-ACTIVA Y UNA EFECTIVA GESTIÓN DE RIESGOS

En diciembre de 2004 el Comité Directivo de las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH- *International Conferences of Harmonization*) aprobaba la directriz ICH E2E y la recomendaba para su adopción en las tres regiones que forman dichas conferencias (Europa, Norteamérica y Japón).

Con ella se trataba de transferir a la práctica el concepto de la Farmacovigilancia Proactiva, un intento de anticiparse a los riesgos reales y potenciales que los medicamentos puedan presentar. Se pretende, que antes de la autorización de un medicamento se haga un análisis de riesgos específico y se determinen las mejores estrategias de estudio con el fin de identificar y caracterizar los riesgos lo más tempranamente posible, o también de descartarlos afirmando la seguridad del producto. Este proceso se continúa después a lo largo de la toda la vida del medicamento con las actualizaciones que se juzguen necesarias.³⁹

La directriz ICH E2E propone la preparación de un documento que contiene dos partes:

1) La especificación de Farmacovigilancia, donde debe realizarse un análisis detallado de los riesgos identificados, de los riesgos potenciales y de la información relevante que el desarrollo del medicamento no ha podido proporcionar (*missing information*);

2) El plan de Farmacovigilancia, donde se discute la necesidad de estudios para identificar y/o caracterizar los riesgos analizados y se determina cómo se llevarán a cabo. Este documento debe tener sentido por sí mismo, aunque puede hacer referencia a las partes relevantes del *Common Technical Document* (el expediente de registro del medicamento).

La especificación de Farmacovigilancia debe incluir un análisis de los siguientes aspectos:

- 1) Riesgos observados en las pruebas no-clínicas (o pre-clínicas) que no han podido ser resueltos durante el desarrollo clínico (prolongación del intervalo QT, teratógenia, etc.).
- 2) Limitaciones de la base de datos clínica, en términos cuantitativos (tiempo-persona de observación total y en diferentes categorías de edad, sexo, duración, dosis, etc.) y cualitativos (población no incluida) y sus implicaciones de seguridad.
- 3) Listado de riesgos importantes, tanto los identificados, pero que requieren una caracterización adicional, como los potenciales.
- 4) Listados de las interacciones medicamento-medicamento y medicamento-alimentos tanto las identificadas como las potenciales.
- 5) Datos epidemiológicos de la enfermedad o enfermedades para las que va destinado el medicamento, así como de la co-morbilidad probable de la población diana.
- 6) Reacciones adversas atribuibles a la clase farmacológica.

El plan de Farmacovigilancia debe estar basado en la especificación de riesgos y han de ser discutidos con las autoridades competentes antes de la autorización del medicamento y siempre que surja un nuevo problema de seguridad a lo largo de la vida del medicamento.

Para los productos en los que no se identifiquen riesgos relevantes, que requieran una ulterior caracterización, bastará la Farmacovigilancia ordinaria establecida en la legislación (Farmacovigilancia pasiva y la entrega de los Reportes Periódicos de Seguridad "RPS"). Para los demás se deberá presentar un plan para cada riesgo especificado en el que se detalle el objetivo de la acción que se propone, su racionalidad, el protocolo del estudio propuesto, el procedimiento de seguimiento y control por parte del titular, así como, los hitos para la evaluación de los resultados y su comunicación a las autoridades. Salvo que se especifiquen otros plazos, los hitos del Plan de Farmacovigilancia deberán acompañarse con los plazos de los informes periódicos de seguridad.

5.6 LA GESTIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA

Una vez adoptadas las decisiones por las Agencias Reguladoras de Medicamentos, tomadas normalmente sobre la base de las recomendaciones de los comités de expertos, hoy en día a nivel Internacional se ha documentado un acrónimo por sus siglas en inglés (**SNIP**)⁹¹, para el control de las señales y éstas en la gestión del riesgo pasen a ser una alerta.

Estas categorías se refieren a:

Strong, (fuerza de la señal estadísticamente)

New, (Novedad, Documentada o no)

Important, Importancia (Es importante la indicación del medicamento).

Potential for prevention Potencial de prevención (Se puede contraindicar, comunicación del riesgo)

Con base a esto se ponen en marcha las actuaciones para llevarlas a cabo, actividad que se suele conocer como “gestión de riesgos” y que incluye lo siguiente:

- 1) Adopción y ejecución de medidas reguladoras.
- 2) Medidas específicas de prevención o de minimización de riesgos.
- 3) Comunicación de riesgos a los profesionales de la salud (y, en su caso, a usuarios).
- 4) Evaluación de la efectividad de las medidas adoptadas.

5.6.1 Adopción y ejecución de medidas reguladoras

Se trata de acciones que van desde la incorporación de los nuevos datos de seguridad a la Información del Producto (IPP e insertos), hasta la revocación de la autorización de comercialización, pasando por posibles medidas restrictivas como supresión de indicaciones, contraindicación en ciertas poblaciones o situaciones clínicas concretas, cambio del ámbito de prescripción, etc. Tienen como base las recomendaciones de los comités de expertos y siguen los procedimientos establecidos en nuestra legislación sobre medicamentos y Farmacovigilancia.

El objetivo de estas medidas es modificar las condiciones autorizadas de uso del medicamento para que la relación beneficio-riesgo siga siendo favorable. Cuando esto no es posible, la única opción lógica es el retiro del medicamento del mercado.

5.6.2 Medidas específicas de prevención o de minimización del riesgo

En este tipo de medidas se introducen intervenciones específicas con objeto de hacer un seguimiento de los pacientes en tratamiento o bien de exigir requisitos específicos para el tratamiento que impliquen la prevención, detección temprana o minimización del riesgo de reacciones adversas graves ya conocidas.

En algunas ocasiones estos programas exigen el registro y seguimiento de pacientes con objeto de evaluar si las medidas están siendo efectivas, lo que supone un esfuerzo organizativo y de utilización de recursos importante, ejemplo de ello es el programa de seguimiento de clozapina en España o Veraliprida en México. En otras ocasiones no exige el registro de los pacientes pero sí actuaciones específicas como requisito previo al inicio del tratamiento (ej. el programa de prevención de embarazos para Isotretinoína).

Por otra parte, en un tercer grupo de intervenciones cabría mencionar las recomendaciones específicas de controles o pruebas clínicas (electrocardiograma para medicamentos con potencial arritmogénico, pruebas de funcionalidad hepática, revisiones oftalmológicas asociadas al uso de Vigabatrina, etc.).

Por último, cada vez con mayor frecuencia se asocian a ciertos medicamentos, como medida de minimización de riesgos, la difusión entre los profesionales de la salud de material informativo específico sobre ciertos riesgos asociados a medicamentos concretos, así como material educativo destinado a los pacientes o usuarios de los mismos.

CAPÍTULO VI

MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

Los medicamentos son necesarios para tratar y curar gran cantidad de problemas relacionados con la salud de las personas; sin embargo, así como tienen la capacidad terapéutica o de prevención también pueden provocar problemas de salud. De esta manera lo establece el farmacólogo inglés James W. Black, premio Nobel de Medicina en 1998

“Los medicamentos son venenos útiles”

En nuestro país, aun cuando existe el marco legal para el desarrollo de las actividades de Farmacovigilancia, las cuales se sustentan con la Norma Oficial Mexicana 220-SSA1-2002, que entró en vigor en el 2005, sigue siendo necesario redoblar esfuerzos para difundir el Programa Permanente de Farmacovigilancia (PPFV), e incrementar el reporte oportuno de sospechas de reacciones adversas. Del mismo modo es prioritario, analizar estos reportes para avanzar en la detección temprana de señales de alerta de seguridad de medicamentos como elemento central de los procesos del CNFV, procesándola, sin perder de vista los problemas reales a los que se enfrenta el sistema, como son, la infranotificación de sospechas de reacciones adversas. La mala calidad de la información en éstas, de lo anterior surge el siguiente cuestionamiento ¿La implementación en el CNFV de un método de generación de señales de alerta protocolizado permitiría evaluar el riesgo de los medicamentos autorizados y comercializados a partir del análisis de sus reacciones adversas?

6.2 JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.⁹² Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios medicamentos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización del (o de los) más apropiado(s) y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado. La Farmacovigilancia, es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.

El PPFV se ha ido desarrollando paulatinamente, sin embargo la NOM220-SSA1-2002 en el 2005 revolucionó las actividades de Farmacovigilancia en el país. Hasta el año 2009 el CNFV no había generado ninguna alerta sobre la seguridad de medicamentos comercializados en el territorio nacional. En países como Estados Unidos a través la FDA y la EMA en la Unión Europea, la generación de señales ya forma parte de sus procedimientos rutinarios por lo que resulta inminente desarrollar procedimientos protocolizados en el CNFV que permitan la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos autorizados y comercializados en el país con el fin de garantizar la seguridad en el usuario de los medicamentos.

6.3 HIPÓTESIS

- A) Existen al menos 10 medicamentos autorizados y comercializados en nuestro país que generan señales de alerta de seguridad por el comportamiento de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- B) La infranotificación y la calidad de la información son factores que inciden negativamente en la detección temprana de señales de alerta del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

6.4 OBJETIVOS

Objetivo general

Implementar un método cualitativo/cuantitativo en el Centro Nacional de Farmacovigilancia que optimice la detección temprana de alertas de seguridad de los medicamentos autorizados y que se comercializan en nuestro país, que conduzca a la retroalimentación de hallazgos del análisis de datos para gestionar el riesgo basado en el método científico.

Objetivos específicos

- Realizar ajustes sustanciales en la evaluación de la causalidad y gravedad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos (RAM's).
- Realizar modificaciones en la base de datos, que permitan procesar, evaluar y analizar la información para la detección oportuna de la frecuencia de RAM's.
- Verificar que la información contenga los criterios para que sea considerada como efectiva o útil.
- Realizar barridos para detectar asociación medicamento-RAM de notificaciones enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Estimar mediante el método cualitativo las señales.
- Estimar cuantitativamente la relación del riesgo para la oportuna toma de decisiones en relación al beneficio/riesgo.
- Realizar una propuesta de procedimientos normalizados de trabajo (PNT), para generación de señales.

6.5 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio se clasificó dentro del tipo descriptivo-exploratorio, retrospectivo, transversal y observacional.

6.5.1 Área de Estudio

El ámbito de estudio de ésta investigación fue realizado en la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), específicamente en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), el cual pertenece a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR)

6.5.2 Universo

Se enmarca el Sistema Nacional de Salud y hace referencia al total de las notificaciones que tuvieron una valoración de causalidad por los analistas técnicos del CNFV como reacción adversa.

6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas espontáneas que tuvieron una valoración de causalidad como reacción adversa en el periodo que comprende de enero a diciembre 2009.

Todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas espontáneas que tuvieron una valoración de causalidad como reacción adversa de tipo cierta, probable y posible en el periodo que comprende de enero a diciembre 2010.

6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todas las sospechas de reacciones adversas ingresadas en la base de datos del CNFV antes de enero de 2009 y después de diciembre de 2010.

Reportes de eventos temporalmente asociados a la vacunación e incidentes adversos (dispositivos médicos).

Reportes de eventos adversos en fase de investigación (I, II y III).

Sospechas de reacciones adversas con valoración como NO RAM (relación casual).

Notificaciones provenientes de estudios de Farmacovigilancia Intensiva.

6.8 METODOLOGÍA

La implementación del método para la generación de señales en relación a los objetivos planteados se dividió en 3 Fases:

6.8.1 Fase 1 Diagnóstico Situacional: Para la muestra del 01 de enero a 31 de diciembre del 2009, se realizó un diagnóstico situacional sobre la evaluación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, recibidas en el CNFV.

Determinación del tamaño de muestra.

Sobre la muestra total se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Una vez obtenido el número total de reportes se utilizó la siguiente fórmula para determinar el número de la muestra:

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

En donde n , será el tamaño de la muestra estadísticamente significativa, N será la totalidad de la población en estudio, en este caso el número de los reportes de sospechas de reacciones adversas que cumplieron con los criterios de inclusión, Z corresponde al nivel de confianza. El valor de Z se obtiene en tablas de distribución normal con un 95% de confianza, por lo tanto el valor de Z será de 1.96, p es la probabilidad o variabilidad positiva, q la probabilidad o variabilidad negativa; usualmente el valor tanto de p y q es de 0.5, para el presente trabajo se usaron éstos valores y e , será el error de estimación. Si se considera un intervalo de confianza del 95%, por tanto un 5% de porcentaje de error.

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

- Se propuso un formato interno para la evaluación de sospechas de RAM's, **(Ver Anexo 1)**.

Sobre el tamaño de muestra se reevaluaron las notificaciones con el formato Anexo 1, con la finalidad de identificar problemas en la evaluación (causalidad y gravedad), y plantear oportunidades de mejora que permitan cumplir con los objetivos.

6.8.2 Fase 2 Evaluación de reacciones por reacción adversa: Del total de notificaciones evaluadas como reacción adversa por los analistas técnicos del CNFV del 01 de Enero al 31 de Diciembre del 2010, se clasificaron para efectos prácticos de generación de señales en tipo de caso:

- **Notificaciones útiles:** Posible, Probable, Cierta.
- **Notificaciones no útiles:** Dudosa, Condicional/Inclasificable, No evaluable/ Inclasificable

Sobre dicha muestra se evaluaron las reacciones adversas que contenía cada notificación de manera individual utilizando el formato Anexo 1 y clasificándolas para tal efecto en reacciones adversas de acuerdo a su:

1.-Probabilidad.

2.- Gravedad.

1.-REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A LA PROBABILIDAD^{93,87}

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.

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.

Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes ó 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.

Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) 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.

Condiciona/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.

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.

2.-REACCIONES ADVERSAS DE ACUERDO A SU GRAVEDAD⁹⁴

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:

- 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.

Para la muestra del 1 de enero al 31 de diciembre de 2010, se estableció una serie de criterios respecto a la información de los casos notificados, modificando directamente en la base de datos los rubros del formato Anexo 1, donde se puso énfasis en la gravedad y la causalidad por reacción adversa contenida en la notificación, asimismo se realizó una clasificación de las notificaciones de acuerdo a la información proporcionada para la generación de señales en:

- No evaluable/ Inclasificable
- Condicional/Inclasificable
- Dudosa
- Posible
- Probable.
- Cierta (reexposición positiva y causas alternativas descartadas).

CAPÍTULO VII

FASE 3: IMPLEMENTACIÓN DEL MÉTODO DE GENERACIÓN DE SEÑALES

7.1 MÉTODO CUALITATIVO

1) Se realizaron tres líneas básicas de investigación para generación de señales de alerta en el CNFV:

1.- Seguimiento de reacciones adversas graves a medicamentos.

2.- Seguimiento a moléculas de reciente introducción.

3.-Búsqueda de señales de alerta publicadas por agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria.

2) Con la data en una tabla en Microsoft Excel[®] se realizó una consulta general, seleccionando las variables para generar señales de alerta:

- Número de notificación.
- Notificador, Laboratorio, Centro Estatal, Institucional, etc.
- Género.
- Edad en años y meses.
- Ingrediente activo.
- Nombre comercial.
- Dosis.
- Unidad.
- Frecuencia.
- Fecha de inicio de la RAM.
- Fecha de inicio y término de la administración.
- Reacción (es) adversa (s).
- Gravedad (grave y letal).
- Tipo de caso (notificación útil).
- Órganos y Sistemas.

La clasificación por órganos y sistemas se realizó con base en la clasificación internacional del *WHO Adverse Reaction Terminology* del UMC, el cual agrupa diversa terminología de reacciones adversas en términos de alto nivel (códigos por órganos y sistemas), ejemplo: *Piel y apéndices*, agrupa reacciones como: eritema, exantema, urticaria, prurito, acné, alopecia, angioedema, caída de cabello, dermatitis (simple, eritematosa, de contacto, exfoliativa), trastornos de uñas (cambio de color, fragilidad), sudoración aumentada hasta Síndrome de Stevens Johnson como se muestra en la tabla 08.

Tabla 08 Clasificación órgano-anatómica de los trastornos de acuerdo a la OMS

Piel y apéndices	0100	Mio, endo, pericárdicos y valvulares	1020
Músculo esquelético	0200	Frecuencia y ritmo cardíacos	1030
Colágeno	0300	Vasculares (extracardíacos)	1040
Respiratorio	1100	Nervioso central y periférico	0410
Nerviosos vegetativo	0420	Otros sentidos especiales	0433
Urinario	1300	Leucocitos	1220
Psiquiátricos	0500	Auditivos y vestibulares	0432
Eritrocitos	1210	Plaquetas y coagulación	1230
Visión	0431	Reproducción varones	1410
Endócrinos	0900	Generales de todo el organismo	1810
Fetales	1500	Neonatales y primera infancia	1600
Reproducción mujeres	1420	Gastrointestinal	0600
Neoplasmas	1700	Metabolismo y nutrición	0800
Hepático y biliar	0700	Mecanismos de resistencia	1830
Punto de aplicación	1820		

1.- Línea básica de investigación:

Seguimiento de reacciones adversas graves a medicamentos.

1.1 Se realizó consulta de seguimiento a todas las reacciones adversas graves documentadas y no documentadas, por ser las de impacto a la salud pública.

1.2 Para cada grupo de reacciones se elaboró un Informe de Seguimiento Sistemático (Anexo 2), en el que se detalló la siguiente información:

- Número total de casos en el periodo de estudio en la base de datos.
- Término de las reacciones adversas graves (agrupadas por órganos y sistemas)
- Reacción o reacciones adversas que se encuentran dentro de la clasificación por órganos y sistemas que detonan la señal por método cualitativo. (tabla 10).
- Documentadas y no documentadas
- Si detona el procedimiento cuantitativo cuando la asociación medicamento-reacción es significativa (SI/NO).

2.- Línea básica de investigación:

Seguimiento a moléculas de reciente introducción.

2.1 Se realizó una consulta de seguimiento sólo a medicamentos con registros sanitarios considerados como moléculas nuevas.

Para fines de esta tesis la búsqueda se realizó para el 2010, según lo publicado en la página de COFEPRIS⁹⁵.

Se enmarcó únicamente a moléculas nuevas, de acuerdo al concepto que menciona EL Art 2º. Fracción XV Reglamento de Insumos para la salud⁹⁶ "considerada como un medicamento no utilizado previamente en el país, cuya eficacia y seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica y se encuentren dentro de las siguientes categorías:

- a) *Aquel medicamento que no tenga registro a nivel mundial y que se pretende registrar en México (nueva entidad molecular).*
- b) *Aquel medicamento que aun existiendo en otros países con experiencia a clínica limitada o información controvertida, no tenga registro en México y pretenda registrarse en nuestro país.*
- c) *Aquel medicamento que pretenda hacer una combinación que no exista en el mercado nacional de dos o más fármacos.*
- d) *Aquel medicamento existente en el mercado que busque una nueva indicación terapéutica."*

2.2 Para cada grupo de reacciones se elaboró un Informe de Seguimiento Sistemático (Anexo 3), en el que se detalló la siguiente información:

- Número total de casos en el periodo de estudio en la base de datos.
- Término de las reacciones (agrupadas por órganos y sistemas) de todas las notificaciones en que el medicamento es sospechoso.
- Reacción o reacciones adversas que se encuentran dentro de la clasificación por órganos y sistemas que detonan la señal por el método cualitativo (ver tabla 10).
- Documentadas y no documentadas
- Si detona el procedimiento cuantitativo cuando la asociación medicamento-reacción es significativa (SI/NO)

3.- Línea básica de investigación:

Búsqueda de señales de alertas publicadas por agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria.

Se realizó la búsqueda de alertas de seguridad publicadas en la página web de 15 agencias reguladoras de medicamentos de alta vigilancia sanitaria. (Ver tabla 09)

Se realizaron barridos en el periodo de estudio de manera sistemática para la búsqueda exhaustiva de las asociaciones medicamento-reacción adversa, que pudieran tener relación con estas alertas.

Tabla 09. Página web de agencias reguladoras de medicamentos de alta vigilancia sanitaria.

Alemania	http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html
Holanda	http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl
Estados Unidos de Norteamérica	http://www.fda.gov/
Noruega	http://www.legemiddelverket.no/
Italia	http://www.ministerosalute.it/
Japón	http://www.nihs.go.jp/english/index.html
Suiza	http://www.swissmedic.ch/index.html?lang=de
Suecia	http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/StartPage_3.aspx
Reino Unido	http://www.mhra.gov.uk/index.htm
Dinamarca	http://www.dkma.dk/1024/visUKLSForside.asp?artikelID=728
Canadá	http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php
Australia	http://www.health.gov.au/
España	http://www.agemed.es
Francia	http://www.afssaps.fr/
Bélgica	http://www.health.belgium.be/eportal?fodnlang=en

[Fecha de acceso 15/09/2012]

3) Posteriormente para las tres líneas de investigación se consideró el mínimo número de reacciones adversas necesarias para la identificación temprana de una señal, como se muestra en la tabla 10.⁹⁷

Tabla 10. Criterios cualitativos para la identificación temprana de una señal

	Posible	Probable	Cierta
Número de reacciones adversas requeridas para constituir una señal			3
		2	2
	4		2
		4	1
	8		1

Fuentes: Lindquist M. seeing and observing in international pharmacovigilance.

7.2 MÉTODO CUANTITATIVO

Se procedió únicamente a realizar el estudio univariado para aquellos casos donde se obtuvo una posible señal (asociación medicamento-reacción adversa) para cualquiera de las tres líneas básicas de investigación, cuando el número total de casos encontrados cubrió cualquiera de las posibilidades por el **método cualitativo**, usando el programa Statistics/Data Analysis (STATA®), versión 10.0 para Mac®, los gráficos de la estadística descriptiva se realizaron en Microsoft Excel® 2010.

7.2.1 Cálculo de medida de asociación medicamento-reacción adversa.

Para determinar la asociación entre el medicamento y la reacción adversa, se utilizó la siguiente fórmula⁹⁸

Medida de asociación	Fórmula.	Interpretación probabilística
Reporting Odds Ratio, ROR	$\frac{a/b}{c/d} = \frac{axd}{cxb}$	$\frac{\text{Pr}(ae \mid \text{drug}) / \text{Pr}(-ae \mid \text{drug})}{\text{Pr}(ae \mid -\text{drug}) / \text{Pr}(-ae \mid -\text{drug})}$

Considerando que:

	RAM «A»*	RESTO RAM	TOTAL NOTIF.
MEDICAMENTO "A"	a	B	a+b
RESTO MEDICAMENTOS	c	D	c+d
TOTAL NOTIF	a+c	b+d	a+b+c+d

Fuente: Proportional reporting ratios: the uses of epidemiological methods for signals generation, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*

Donde a: medicamento de interés y que presentan la reacción adversa.

b: medicamento de interés y que no presentan la reacción adversa.

*c: otros medicamentos pertenecientes al mismo grupo terapéutico y que presentan la reacción adversa

*d: medicamentos notificados del mismo grupo terapéutico y que no presentaron la reacción adversa.

*Para fines de esta tesis para el método cuantitativo se realizó un tamizaje en el análisis a medicamentos pertenecientes al mismo grupo terapéutico.^{99,100}

Es importante mencionar que se realizó un tamizaje de la muestra de reacciones adversas dependiendo el tipo de medicamento; por ejemplo, si el medicamento bajo estudio es un anticonceptivo se comparó con otros anticonceptivos con la misma forma farmacéutica en pacientes femeninas con reacciones adversas de cierta índole, este tamizaje se realizó para contar con un tamaño de muestra confiable.

Considerando que la razón de momios representa cuantas veces más (o menos) ocurrirá el evento en el grupo expuesto al factor, comparado con el grupo no expuesto y el resultado se expresa:¹⁰¹

Valor = 1 Indica ausencia de asociación (no asociación o valor nulo)

Valor < 1 Indica asociación negativa, factor protector.

Valor > 1 Indica asociación positiva, factor de riesgo.

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

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

Se considera como **alerta** cuando el valor numérico del OR es > 1 para el método cuantitativo.

CAPÍTULO VIII

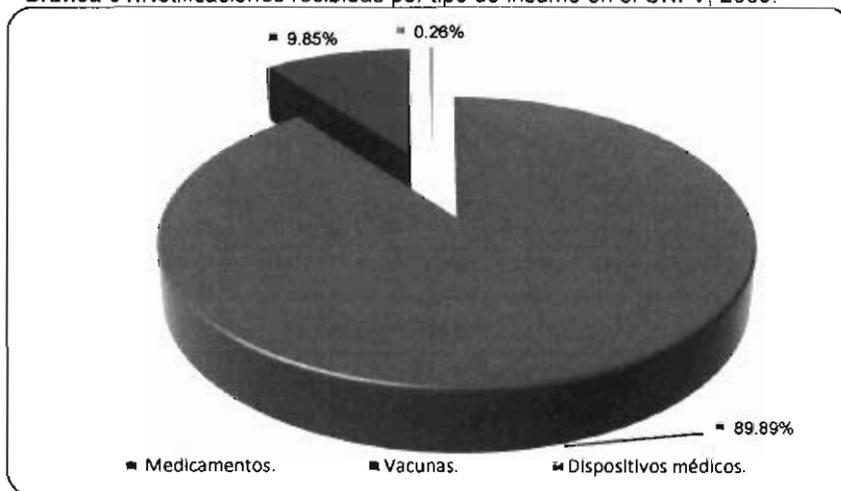
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1. DESCRIPCIÓN GENERAL

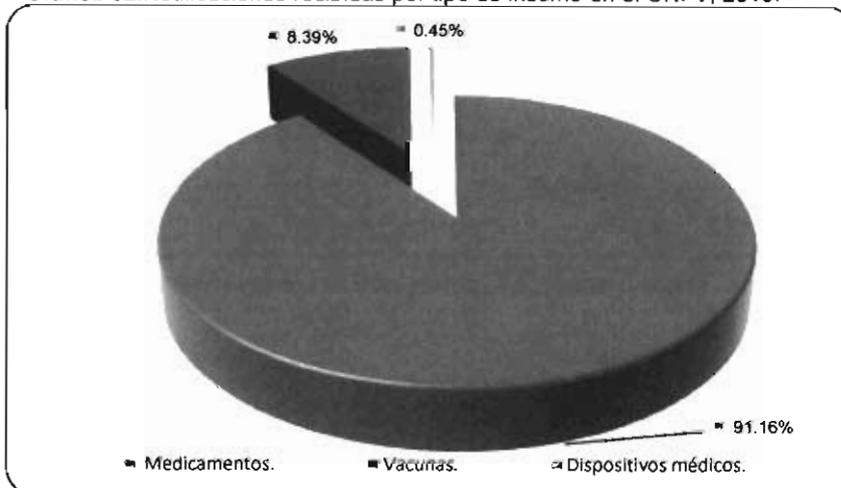
En este apartado se pretende dar un panorama general de los datos del periodo de estudio.

Se recibieron en el Centro Nacional de Farmacovigilancia un total de 26,640 notificaciones de sospechas de reacciones adversas para el año 2009 y 20,129 en 2010, como se muestra en las gráficas 01 y 02.⁴⁰

Gráfica 01.Notificaciones recibidas por tipo de insumo en el CNFV, 2009.



Gráfica 02.Notificaciones recibidas por tipo de insumo en el CNFV, 2010.

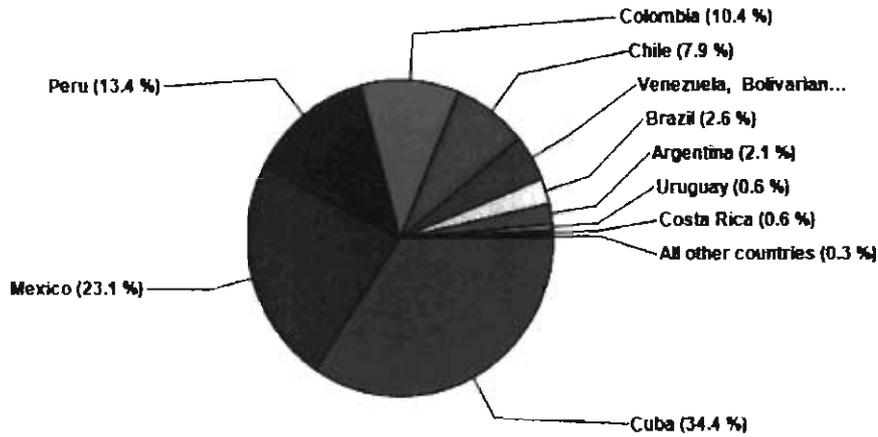


Fuente: Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Es importante resaltar que la OMS, ha establecido un indicador de 200 notificaciones por millón de habitantes, para estimar que un país tiene una Farmacovigilancia efectiva.^{38,102} En México en el periodo 2009 el CNFV, recibió un total de 26,640 notificaciones de insumos para la salud, sin embargo 4,769 de éstas corresponden a eventos adversos de medicamentos en fase de investigación, teniendo en cuenta esta situación, se puede considerar entonces que se recibieron en el CNFV un total de 21,801 notificaciones de sospechas de reacciones adversas de la fase de postcomercialización, con base en los resultados presentados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en su último censo de Nacional de población, indica como cifra oficial del país 112,336,538 millones de habitantes¹⁰³, esto significa que México, debería de concentrar un número equivalente a 22,400 notificaciones de manera anual, sin embargo se puede observar que el PPFV en México no ha alcanzado a la fecha el indicador establecido por la OMS, logrando únicamente una tasa de reporte de 194 notificaciones por millón de habitantes.

De acuerdo al último reporte presentado por el UMC para países Latinoamericanos (considerados desde México hasta la Patagonia),⁹⁰ nuestro país es el segundo contribuidor de notificaciones de reacciones adversas, estas son enviadas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia al Centro colaborador en Uppsala, las cuales son ingresadas a la macro base de datos denominada Vigibase, la cual concentra todas las sospechas y reacciones adversas de los países miembros, en la figura número 02 se muestra la distribución de los países latinoamericanos, es importante resaltar que América Latina desde el contexto Internacional sólo aporta un 1.5% del total de las notificaciones disponibles en dicha base de datos de las cuales el 70% corresponde a Cuba.¹⁰⁴

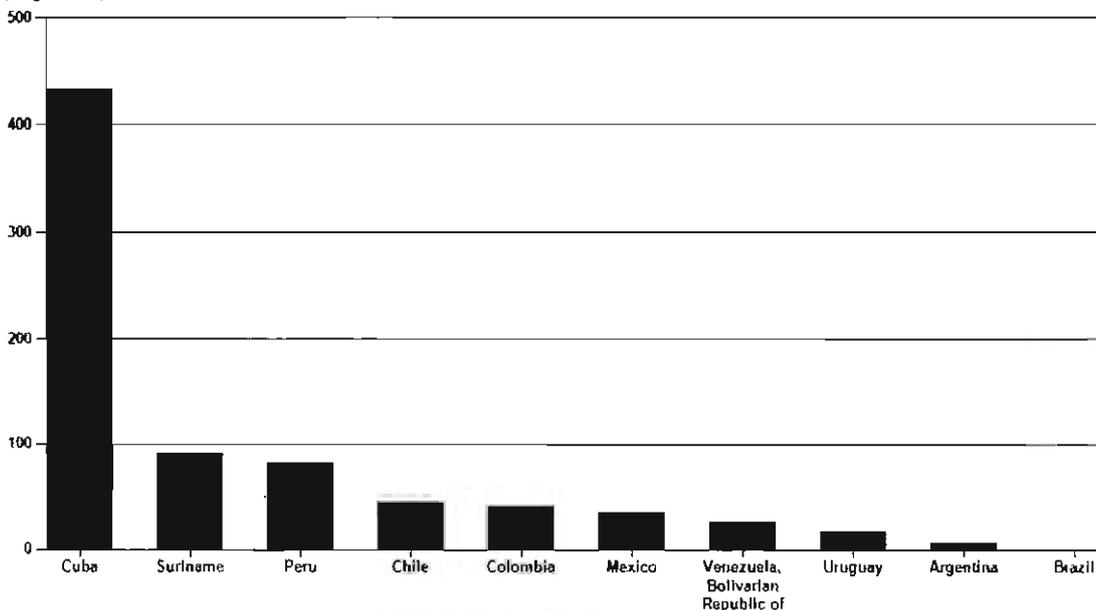
Figura 03. Contribución de los países latinoamericanos a la base de datos de la OMS (Vigibase) en el año 2009.



Tomada de la Presentación Expectativas de la OMS sobre Centros Nacionales, León Guanajuato México IV Congreso de Farmacovigilancia, Elki Sollenbring, (24 Noviembre de 2010).

Sin embargo si se considera el indicador antes mencionado, con base al número de reportes ingresados de manera apropiada en Vigibase entonces México ocupa la sexta posición⁹⁰ como se muestra en la figura03, esta situación es preocupante ya que el mercado farmacéutico mexicano es uno de los de mayor proyección de América Latina.

Figura 04. Número de notificaciones por millón de habitantes reportadas en la base de datos de la OMS (Vigibase)



Tomada de la Presentación Expectativas de la OMS sobre Centros Nacionales, León Guanajuato México IV Congreso de Farmacovigilancia, Elki Sollenbring, (24 Noviembre de 2010).

8.2. ORIGEN DE LA NOTIFICACIÓN

A nivel internacional existen diversos sistemas de notificación, según su naturaleza, alcance y complejidad, dentro de estas características y diferencias, se observa principalmente que según sea la normatividad en cada país, la notificación por parte de los profesionales de la salud puede ser obligatoria o voluntaria, así por ejemplo en México y Francia la regulación, establece la obligatoriedad de los reportes de sospechas de reacciones adversas en otros países el reporte de sospechas de reacciones adversas es voluntario.

Sin embargo podemos percatarnos que el SEFV-H en el año 2009, recibió un total de 10,025 reportes de sospechas de reacciones adversas, un 89% (8,922) de los reportes de sospechas de reacciones adversas fue reportado por profesionales de la salud y únicamente un 11% (1,103), por parte de la Industria Química Farmacéutica.¹⁰⁵

El origen de la notificación en nuestro país es muy diferente al expresado a nivel internacional, ya que al igual que otros países la normativa obliga a la Industria Químico Farmacéutica (IQF), Unidades hospitalarias, etc. a reportar las sospechas de reacciones adversas, sin embargo como se observa en las gráficas 03 y 04, el origen de las notificaciones enviadas al CNFV, para ambos años representa más del 50% de las notificaciones provenientes de la IQF, más un 20% que correspondió a notificaciones de estudios clínicos (EC), evidentemente patrocinados por la misma, por lo cual se deduce que la IQF es parte angular del Programa permanente de Farmacovigilancia.

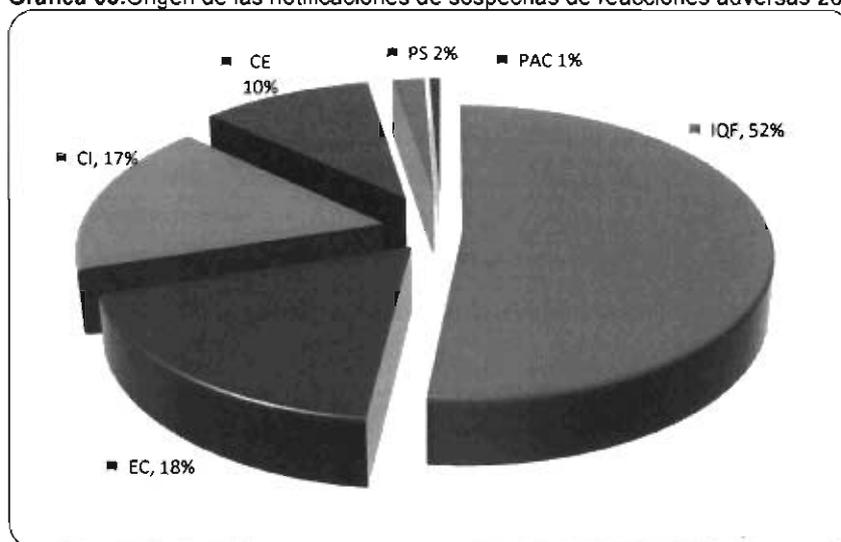
Los Centros Estatales (CE) dependen de la Secretaría de Salud de cada entidad federativa aportan una pequeña cantidad de notificaciones, ya que en ellos recae la responsabilidad de recabar las notificación dentro de la entidad federativa correspondiente y de comunicarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

La Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud o Institución de Educación Superior es denominado Centro Institucional (CI), uno de los más importantes y que tiene mayor cobertura en salud de los mexicanos es

el IMSS, donde se observa que el reporte no es representativo para el número de pacientes activos en el IMSS.

En lo que respecta a los Profesionales de la Salud (PS), se observa que el número de profesionales que realizan un reporte directo al CNFV es mínimo a pesar que la autoridad sanitaria a implementado el reporte en línea en el portal de COFEPRIS, denominado *te hizo daño un medicamento?*, donde se implementaron dos rubros uno para los profesionales de la salud y otro rubro específico para pacientes con terminología más amigable y entendible para éstos.

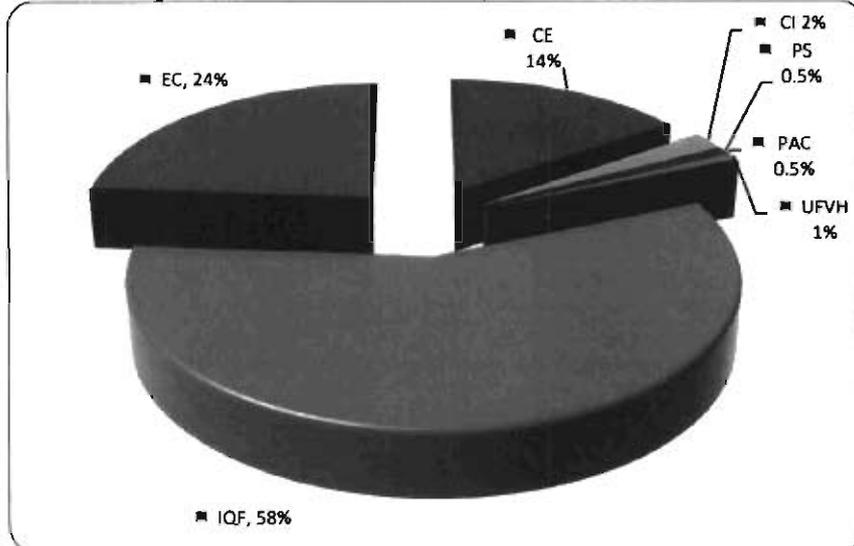
Gráfica 03.Origen de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas 2009.



Fuente:Base de datos del CNFV.

En la gráfica 04, se observa que un 1% (210 notificaciones) provienen de las Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria (UFVH), entendiéndose como UFVH a los Hospitales y Clínicas del Sistema Nacional de Salud, es importante mencionar que a partir del año 2010 ha habido un incremento exponencial del reconocimiento de éstas por parte del CNFV, sin embargo como muestra la gráfica, el número de reportes que aportan al PPFV de manera anual es mínimo.

Gráfica 04. Origen de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas 2010.



Fuente: Base de datos del CNFV.

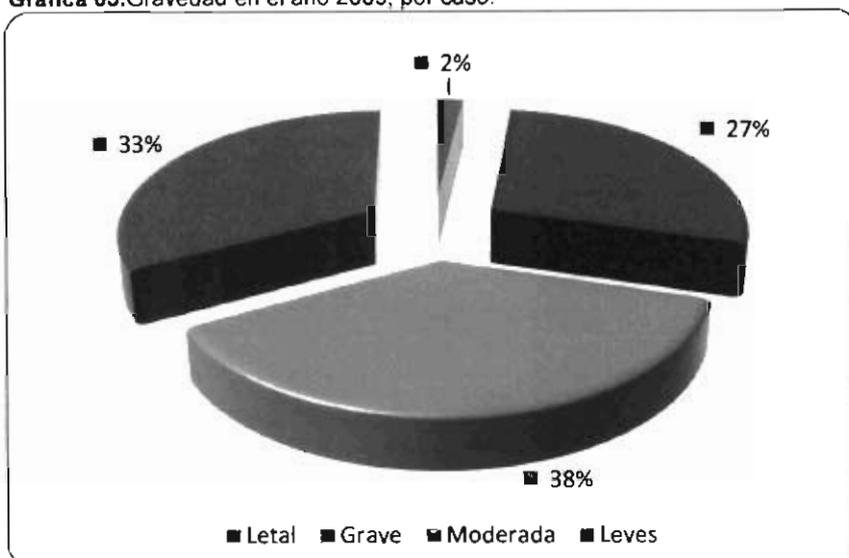
8.3 RESULTADOS DE LA FASE 1

Del universo del año 2009 con base a los criterios de exclusión y eliminación, se descartaron 1,787 notificaciones dictaminadas como No RAM (Eventos que no están asociados directamente al medicamento), 4,896 notificaciones de Estudios clínicos (fases I, II y III), 2,625 notificaciones de eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV's), 70 notificaciones de incidentes adversos (dispositivos médicos) y 86 notificaciones de estudios de Farmacovigilancia Intensiva.

Delimitando el universo de notificaciones de sospechas de reacciones adversas analizadas corresponde a un total de 17,176 notificaciones, se determinó el tamaño de muestra estadísticamente significativo, obteniendo un tamaño muestral de 646 notificaciones para el análisis, se utilizó la tabla de números aleatorios para la selección de la muestra, donde la evaluación de las notificaciones previamente realizada, por caso (gravedad y causalidad), fue sistematizada en una hoja de cálculo Excel.

Los resultados, sobre la gravedad de la evaluación previa (caso), se muestran en la gráfica 05, donde un 2% (13 casos), fue determinada como tipo letal y un 27% (175) como grave, el 38% (246) de tipo moderado y 212 casos, lo que representa el 33% de tipo leve.

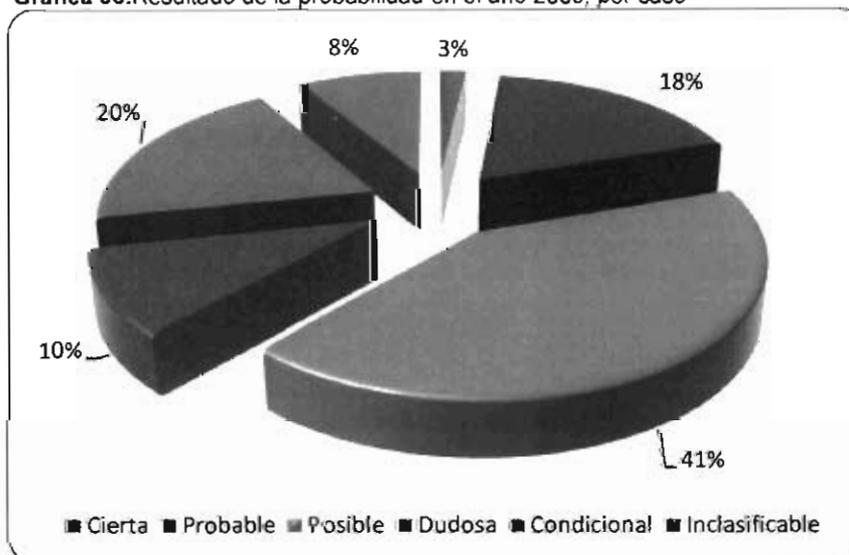
Gráfica 05. Gravedad en el año 2009, por caso.



Fuente: Base de datos del CNFV.

En lo que respecta a la probabilidad, la gráfica 06 muestra los datos sistematizados con la evaluación determinada por caso, previamente por los analistas técnicos del CNFV.

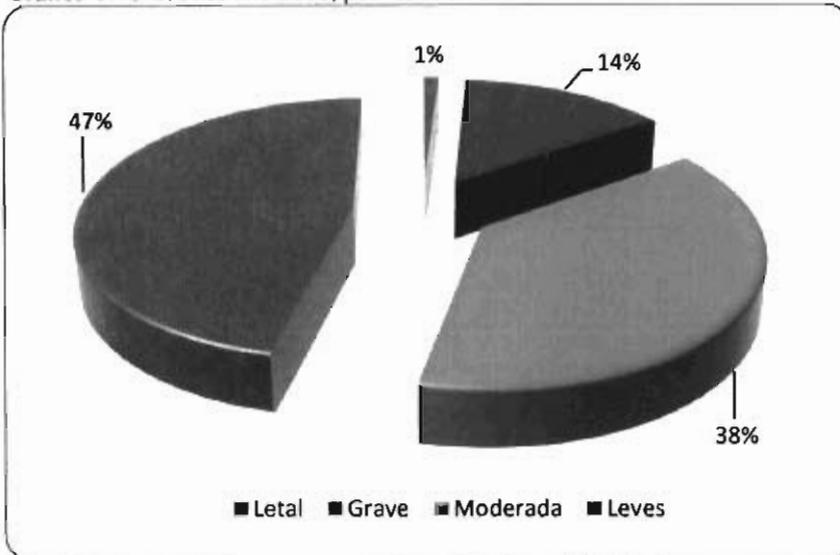
Gráfica 06. Resultado de la probabilidad en el año 2009, por caso



Fuente: Muestra representativa de la base de datos del CNFV.

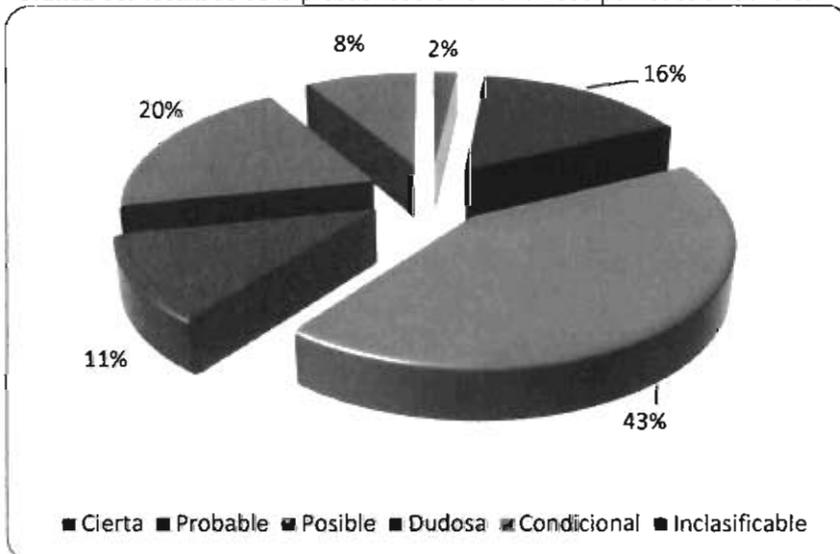
El escenario cuando se evaluó el universo muestral (646 notificaciones) con el formato propuesto (Anexo 1), se muestra en las gráficas 07 y 08

Gráfica 07.Gravedad año 2009, por reacción adversa.



Fuente: Muestra representativa de la base de datos del CNFV.

Gráfica 08.Resultado de la probabilidad en el año 2009 por reacción adversa.

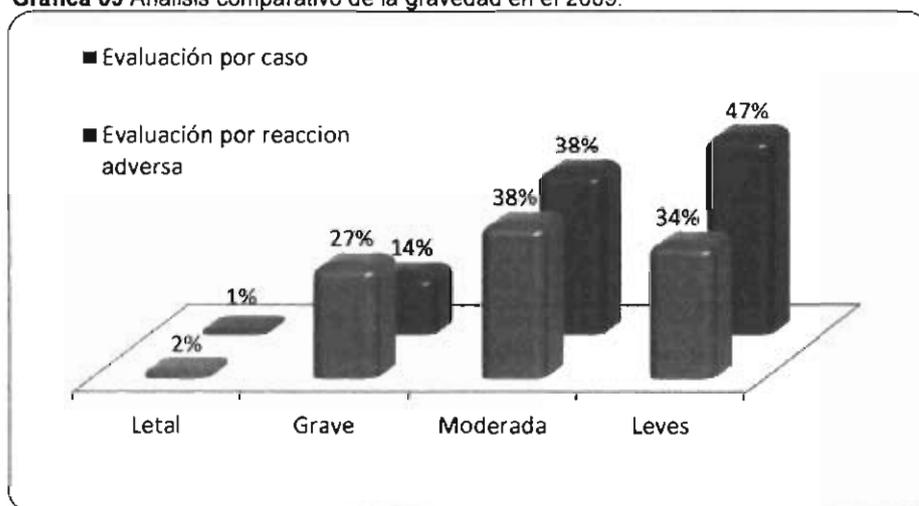


Fuente: Muestra representativa de la base de datos del CNFV.

Como se puede observar en las gráficas anteriores, se encuentran diferencias mínimas en la causalidad, ya que los valores en algunos criterios de causalidad solo varían +/-2% , sin embargo la variación de mayor impacto resulta evidente en la gravedad como se muestra en el análisis comparativo de la gráfica 09 donde la gravedad de las notificaciones de las reacciones adversas que fueron reevaluadas

con el formato propuesto, se observó el 2% de reacciones adversas letales cuando fueron evaluadas por caso, después de la aplicación del formato propuesto disminuye al 1% y el porcentaje de las reacciones adversas graves disminuye de un 27% a un 14%, con lo que se comprueba el sesgo existente en la valoración de la causalidad cuando es evaluada por caso y no así por reacción adversa contenida en la notificación

Gráfica 09 Análisis comparativo de la gravedad en el 2009.



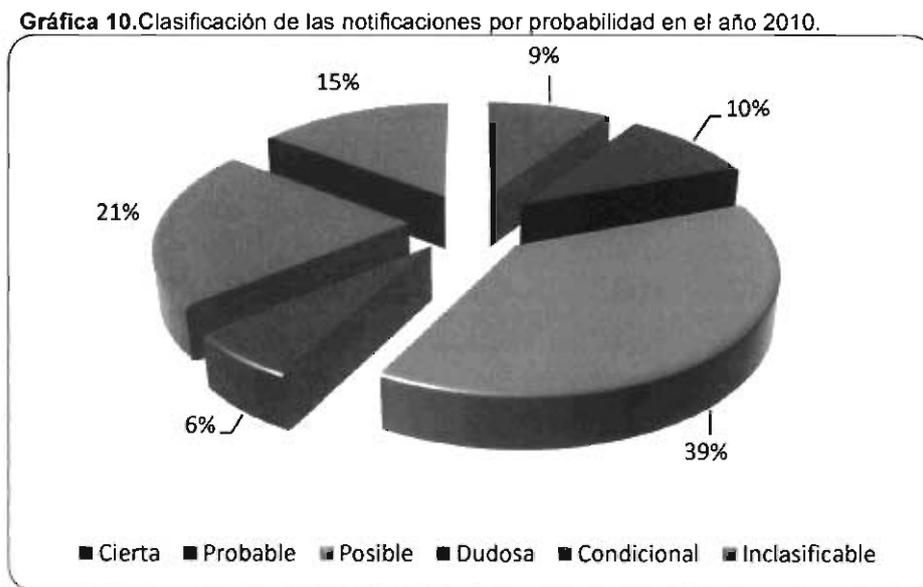
Fuente: Muestra representativa de la base de datos del CNFV.

El análisis situacional en esta investigación fue determinante y crucial para el planteamiento de la metodología para la generación de señales de alerta en el CNFV para la muestra de estudio de notificaciones del 2010, durante esta revisión y análisis se observó principalmente que los reportes de notificaciones de sospechas de reacciones adversas contienen de manera general más de una sospecha de reacción adversa (en promedio 2 por notificación) y la categorización de la intensidad de la manifestación clínica (gravedad) se realiza de forma global por caso, es decir, en un reporte de notificación donde se estuviera asentando como sospechas de reacciones adversas somnolencia y pancreatitis fulminante el reporte de notificación (caso) de acuerdo a su gravedad se categorizaba como "grave", atendiendo a la pancreatitis y descartando completamente a la somnolencia.

En consecuencia a estas limitaciones metodológicas en la valoración de las notificaciones restringe en gran manera generar señales de alerta y es complejo visualizar el comportamiento de los medicamentos con la metodología empleada hasta ese momento por el CNFV, dado que la detección de reacciones adversas por órganos y sistemas es uno de los principales objetivos de la generación de señales, sin embargo, al categorizar a cada sospecha de reacción adversas por gravedad y causalidad, permite identificar reacciones adversas de manera individualizada lo que ayuda a detectar con mayor claridad el riesgo de un medicamento y evitar sesgos en la generación de señales de alerta.

8.4 RESULTADO DE LA FASE 2

La distribución de la valoración de la causalidad (probabilidad) del total de notificaciones consideradas como reacción adversa se muestra en la gráfica 10.



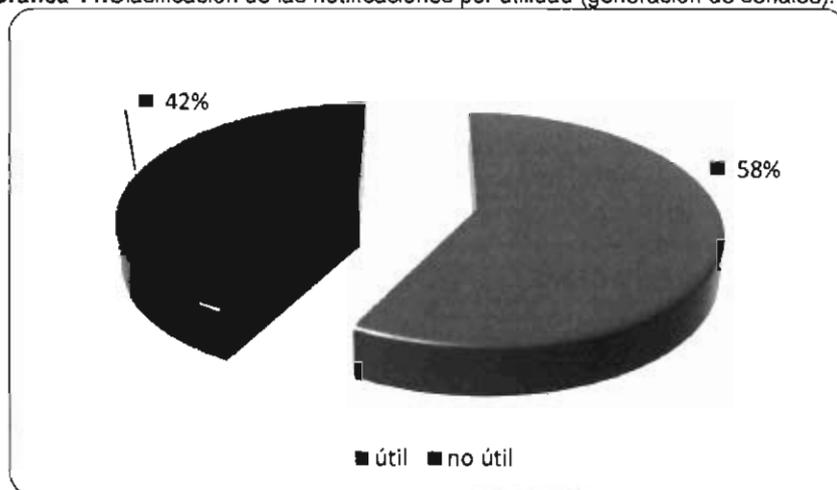
Fuente: Base de datos del CNFV.

Para la revisión y análisis de las reacciones adversas de Enero a Diciembre del 2010, se clasificaron notificaciones útiles y no útiles

UTILES Reacciones adversas con valoración de la causalidad (Ciertas, Probables y Posibles).

NO UTILES Reacciones adversas con valoración de causalidad (Dudosas, Condicional/Inclasificable, No evaluable/Inclasificable). Como se observa en la gráfica11.

Gráfica 11. Clasificación de las notificaciones por utilidad (generación de señales).

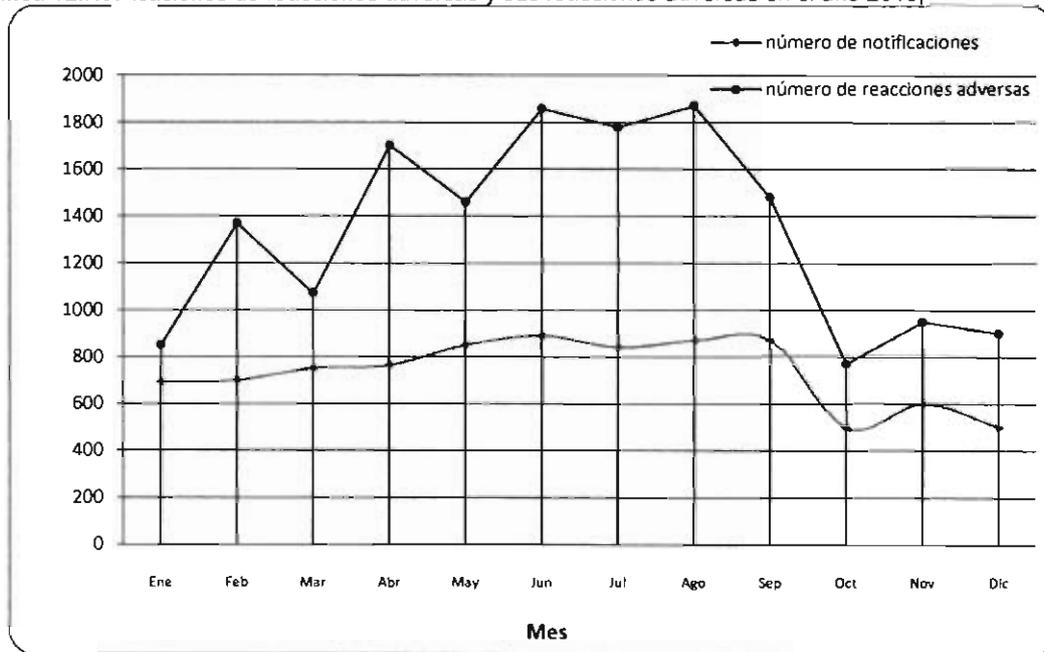


Fuente: Base de datos del CNFV.

Por tanto y aplicando los criterios de exclusión y eliminación, 3,135 notificaciones con valoración de la causalidad dudosa, condicionales e inclasificables fueron excluidas debido a que no contienen información suficiente para generar las señales con evidencia, así como 1,487 notificaciones dictaminadas como No RAM (Eventos que no están asociados directamente al medicamento), 4,788 notificaciones procedentes de Estudios clínicos fase I, II y III, 1,689 notificaciones de eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV's), 89 Incidentes adversos relacionados con dispositivos médicos y 120 notificaciones de Farmacovigilancia intensiva.

Con base en los resultados del diagnóstico situacional se concluyó reevaluar las notificaciones consideradas como útiles en el año 2010 con el formato propuesto. Teniendo en consideración la exclusión de las notificaciones mencionadas en el párrafo anterior se evaluaron un total de 8,821 notificaciones obteniendo un total de 17,780 reacciones adversas, en la gráfica 12, se puede observar el número de notificaciones ingresadas y el número de reacciones adversas detectadas de manera mensual.

Gráfica 12. Notificaciones de reacciones adversas y sus reacciones adversas en el año 2010.

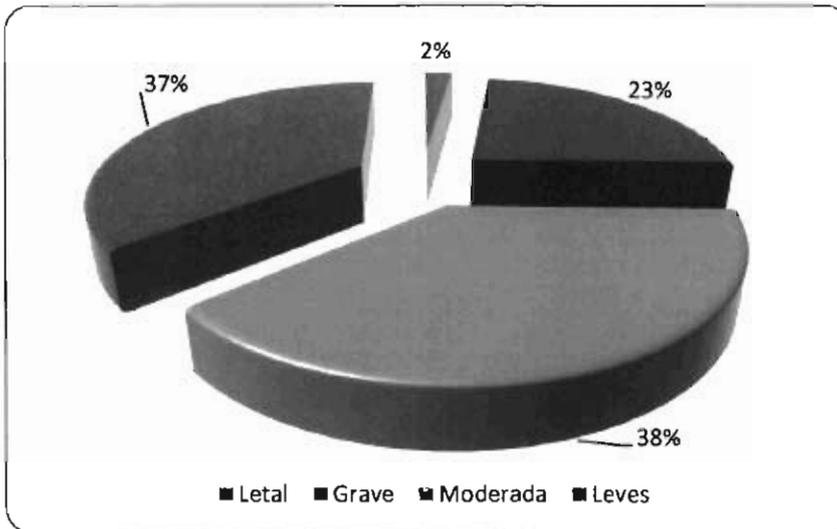


Fuente: Base de datos de datos del CNFV.

Aplicando el formato propuesto para determinar la gravedad y la valoración de causalidad por reacción adversa de manera independiente y habiendo validado dicho formato en la muestra del 2009 se obtuvieron los siguientes resultados:

De acuerdo a su gravedad se observó que el 2% fue de tipo letal, el 23% grave, 38% moderada, 37% leves como se muestra en la gráfica 13.

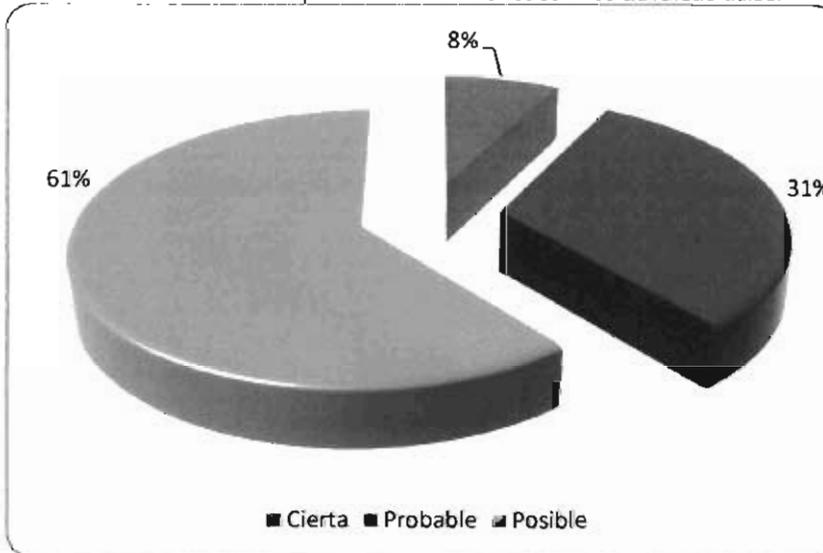
Gráfica 13. Gravedad de las reacciones adversas consideradas útiles (2010).



Fuente: Base de datos de datos del CNFV.

Bajo todos los criterios de utilidad de las reacciones adversas se entiende que únicamente se trabajó con un total de 17,780 reacciones adversas, es decir contienen información suficiente para generar las señales, obteniéndose la distribución por probabilidad como se observa en la gráfica 14, es importante resaltar que cuanto menos información contengan las notificaciones mayor será el número de casos necesarios para cumplir con los criterios de preselección en el método cualitativo.

Gráfica 14. Distribución de la probabilidad en las reacciones adversas útiles.



Fuente: Base de datos de datos del CNFV.

8.5 RESULTADOS DE LA FASE 3:

MÉTODO CUALITATIVO

Resultado de las líneas de investigación para el método cualitativo.

8.6 SEGUIMIENTO DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES A MEDICAMENTOS.

Reacciones documentadas y no documentadas.

Al realizar la búsqueda en la base de datos en Excel, sobre reacciones adversas graves, se muestran en la tabla 11, los medicamentos que cumplen con el mínimo número de reacciones necesarias para la identificación temprana de una señal (ver tabla 10).

Tabla 11 Resultados de la línea de investigación de reacciones adversas graves documentadas y no documentadas para el año 2010.

Ingrediente Activo	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Número de casos	Documentada	Genera método cuantitativo
Ketorolaco.	1030	Frecuencia y ritmos cardíacos	Hipotensión	Cierta	2	
				Probable	16	SI
				Posible	21	SI
Monstelukast sódico	0700	Hepático y biliar	Elevación de enzimas hepáticas., hepatotoxicidad.	Cierta	1	
				Probable	4	SI
				Posible.	0	SI
Mefloretato	100	Piel y apéndices	Síndrome de Steven Johnson.	Cierta	1	
				Probable	2	SI
				Posible.	1	SI
Acenocumarol	0600	Gastrointestinal	Sangrado G.I	Cierta	1	
				Probable	4	SI
				Posible	0	SI
Drotrecogin Alfa	0600	Gastrointestinal	Sangrado G.I.	Cierta	2	
				Probable	6	SI
				Posible	1	SI

Drotrecogin Alfa	1040	Vasculares (extracardíacos)	Hemorragia intracraneal*	Cierta	6	NO	SI
				Probable	0		
				Posible.	1		
Metoclopramida	0410	Nervioso central y periférico	Desorden extrapiramidal (hipercinesias- discinesias)	Cierta	2	SI	SI
				Probable	0		
				Posible.	8		
Sibutramina	1020	Mio, endo, pericardíacos y valvulares	Infarto al miocardio (No desenlace fatal)*	Cierta	2	SI	SI
				Probable	3		
				Posible.	1		
Sibutramina	1030	Frecuencia y ritmos cardíacos	Hipertensión, taquicardia y bradicardia.	Cierta	16	SI	SI
				Probable	8		
				Posible.	23		
Bupivacaina	1030	Frecuencia y ritmos cardíacos	Hipotensión, bradicardia	Cierta	4	SI	SI
				Probable	2		
				Posible.	1		
Trimetoprim/ Sulfametoxazol	100	Piel y apéndices	Síndrome de Steven Johnson.	Cierta	3	SI	SI
				Probable	3		
				Posible	6		

Fuente: Base de datos del CNFV.

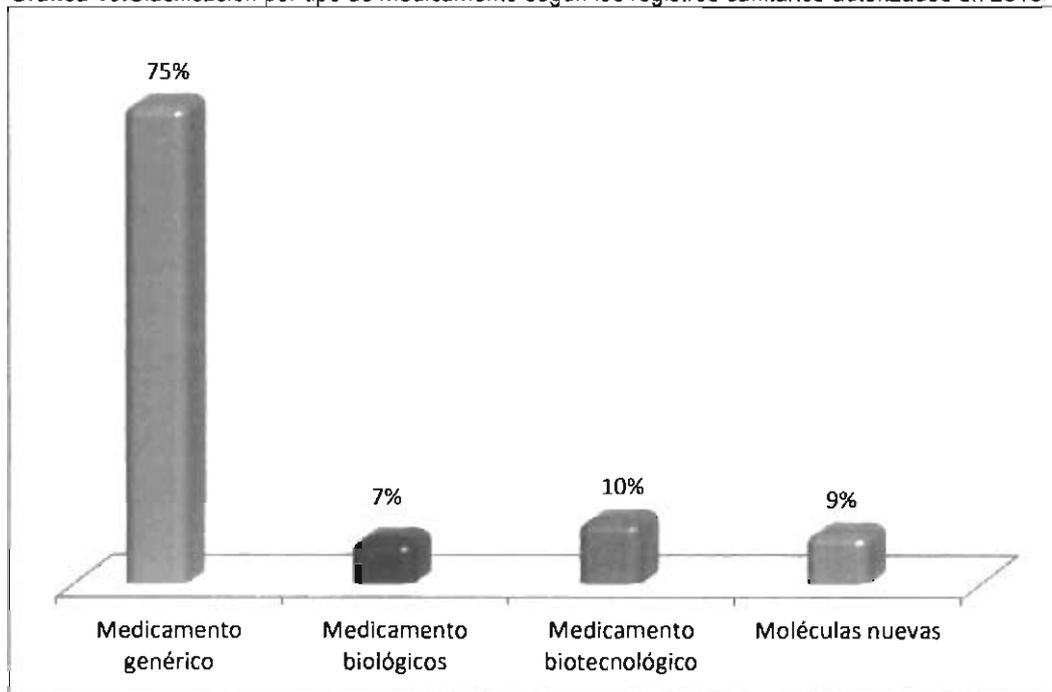
Sobre los resultados mostrados para esta línea de investigación, únicamente 9 medicamentos son los que generan una señal de alerta mediante el método cualitativo, por lo que estas señales fueron tomadas en cuenta para realizar el método cuantitativo.

Es importante resaltar que este procedimiento está dirigido a encontrar reacciones adversas graves, ya sean documentadas o no, sin embargo de las reacciones adversas ciertas 1,425 (8%), únicamente un 10% son de tipo grave, situación que limita esta línea de investigación.

8.7 SEGUIMIENTO A MOLÉCULAS DE RECIENTE INTRODUCCIÓN

Esta línea de investigación se efectuó considerando el listado oficial de los registros sanitarios autorizados a través de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) en el año 2010, la CAS otorgo 136 registros sanitarios, distribuidos por la misma de la siguiente manera:

Gráfica 15. Clasificación por tipo de medicamento según los registros sanitarios autorizados en 2010



Fuente: Página web de COFEPRIS,* clasificación manifestada por la Comisión de Autorización sanitaria.

Como se puede observar en el gráfico anterior solo el 9% de los registros otorgados se refieren a moléculas nuevas. En el 2010 se estableció como parte de la Comisión de Autorización Sanitaria la conformación del Comité de Moléculas Nuevas con la finalidad de regular este tipo de medicamentos.

Teniendo en consideración que se otorgaron 136 registros a medicamentos en el año 2010, de los cuales solo 12 (9%), corresponden a moléculas nuevas. Se realizó la línea básica "seguimiento a moléculas de reciente introducción".

Realizando la consulta en la página web de COFEPRIS en el año 2010, la tabla 12 muestra las moléculas nuevas autorizadas en dicho periodo.

Tabla 12 Moléculas nuevas autorizadas en 2010.

Principio (s) activos	Registro Sanitario	Nombre comercial	Forma farmacéutica
Tapentadol.	106M2010	Palexia®	Tabletas
Tapentadol.	066M2010	Palexia Retard®	Tabletas de Liberación Prolongada
Bromuro de Tiotropio	034M2010	Spiriva®	Solución
Everolimus	028M2010	Afinitor®	Comprimidos
Pasugrel	036M2010	Effient®	Cápsulas
Agomelatina.	081M2010	Valdoxa®	Comprimidos
Lacosamida	076M2010	Vimpat®	Jarabe
Lacosamida	096M2010	Vimpat®	Tabletas
Brinzolamida/Timolol.*	068M2010	Azarga®	Suspensión
Ibuprofeno/Difenhidramina*	058M2010	Eufenik® Nite	Cápsulas
Orlistat/Camilina*	145M2010	Aliduet®	Cápsulas
Vorinostat	063M2010	Zolinza®	Cápsulas
Enalapril / Nitrendipino	083M2010	Eneas®	Comprimidos
Fosaprepitant	140M2010	Emed IV®	Solución

Se excluyen del trabajo las vacunas.

Fuente: Página web de COFEPRIS* Consideradas como moléculas nuevas, debido a que la combinación de estos fármacos no existía en el mercado nacional

Posteriormente se realizó la búsqueda de reacciones adversas atribuidas a estas moléculas nuevas, sin importar la gravedad, es decir incluyendo las reacciones adversas (letales, graves, moderadas y leves), esta decisión se tomó considerando que al ser una molécula nueva es crucial conocer su comportamiento en nuestra población de forma general.

Tras la búsqueda realizada no se encontraron datos de reacciones adversas útiles en ninguno de los 10 medicamentos considerados moléculas nuevas por lo que se observa en la tabla 13, que al no existir una sola notificación de tipo útil el método cualitativo no puede ser aplicado, para esta los medicamentos de esta línea básica de investigación.

Tabla 13 Resultados de la línea de investigación seguimiento de moléculas nuevas en el año 2010.

Ingrediente Activo	Grupo terapéutico	Código	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Número de casos			
					leve	moderada	grave	
Tapentadol.	Analgésico				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Bromuro de Tiotropio	Broncodilatador, EPOC				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Everolimus	Antineoplásico				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Pasugrel.	Antiplaquetario.				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Agomelatina.	Antidepresivo.				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Lacosamida	Anticonvulsivo				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Brinzolamida/ Timolol.	Antihipertensivo ocular.				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Ibuprofeno Difenhidramina	Analgésico.				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Orlistat/Camitina	Medicamento para bajar de peso.				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Vorinostat	Tratamiento de linfoma cutáneo de células T				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Enalapril Nitrendipino	Antihipertensivo				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			
Fosaprepitant	Antiemético en quimioterapia				Cierta			
				NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Probable			
					Posible			

Para fines de esta tesis no fue de impacto, esto probablemente debido a diversos factores siendo uno de ellos, la fecha de otorgamiento del registro con relación al periodo de la consulta, por ejemplo un registro obtenido en noviembre o diciembre del 2010, difícilmente es comercializado en ese mismo periodo, por lo tanto no hay pacientes expuestos y por ende reacciones adversas reportadas al CNFV, otro

factor inminente es en ocasiones el retraso en el lanzamiento de estas moléculas al mercado, por parte del titular del registro.

Se encuentra documentado que en los primeros años de comercialización el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas se ve incrementado de manera exponencial y luego disminuye rápidamente, a este hecho se le denomina curva de Weber,¹⁰⁶ sin embargo, podemos observar que el Sistema de Farmacovigilancia en México no experimenta este suceso el cual se atribuye a la falta de participación activa por parte de los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia, otro factor importante es la no comunicación de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) al CNFV de manera expedita de la autorización de registros de nuevas moléculas, dejando la responsabilidad de la comunicación de su comercialización al titular del registro del medicamento.

Sin embargo pese al resultado de esta línea de investigación será crucial para la generación de señales de alerta de este tipo de medicamentos en un futuro inmediato debido a que la regulación en Farmacovigilancia próxima a aplicarse ha establecido, estudios de postcomercialización temprana, obligatorios para todos aquellos registros categorizados como moléculas nuevas, en dichos estudios se deberán realizar actividades encaminadas a identificar y caracterizar los riesgos potenciales de los medicamentos a través de una vigilancia activa, por un periodo de 2 a 3 años según la molécula.

8.8 BÚSQUEDA DE SEÑALES DE ALERTA PUBLICADAS POR AGENCIAS REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

Tras la búsqueda de señales de alerta publicadas por las Agencia reguladoras se detectaron 13 alertas de seguridad (asociación medicamento-reacción adversa) las cuales se pueden observar en la siguiente tabla 14.

Tabla 14 Resumen de alertas publicadas por Agencias reguladoras en el año 2010.

	Agencia Reguladora	Principio	Posible asociación medicamento-reacción adversa	Fecha de emisión
	Nacional	Activo		
1	FDA	Deferasirox	Insuficiencia renal y hepática.	18 Febrero 2010 (www.fda.gov).
2	Health Canada y MHRA	Isotretinoína	Reacción adversas severas en piel. (Síndrome de Stevens Johnson y Necrosis epidérmica tóxica).	Septiembre 2010 (www.mhra.gov.uk).
3	MHRA	Natalizumab	Leucoencefalopatía	Marzo 2010 (www.mhra.gov.uk).
4	FDA	Simvastatina	Incremento de riesgo de daño en el músculo con altas dosis.	19 Marzo 2010 (www.fda.gov).
5	MHRA	Drospirenona	Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)	Abril 2010 (www.mhra.gov.uk).
6	Health Canada y MHRA	Saquinavir.	Asociación de la prolongación del intervalo QT y Prolongación del PR.	20 April 2010 (www.hc-sc.gc.ca). Agosto 2010 (www.mhra.gov.uk).
7	FDA	Leflunomida.	Lesión hepática grave.	13 Julio 2010 (www.fda.gov).
8	Health Canada	Bevacizumab	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, a la infusión	(www.hc-sc.gc.ca).
9	FDA	Daptomicina.	neumonía eosinofílica	29 Julio 2010 (www.fda.gov).
10	Health Canada	Rosiglitazona	Riesgo cardiovascular	(www.hc-sc.gc.ca).
11	FDA	Pioglitazona	Riesgo de cáncer de vejiga con el uso prolongado del medicamento	17 Septiembre 2010 (www.fda.gov).
12	Health Canada	Atomoxetina.	Aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca	21 Octubre 2011 (www.hc-sc.gc.ca).
13	FDA y Health Canada	Drotrecogin alfa	Sangrado y efectos adversos trombóticos	FDA, 25 Octubre 2011 (www.fda.gov). Health Canada. 25 October 2011 (www.hc-sc.gc.ca).

La asociación medicamento reacción identificada relacionada con la alerta fue buscada en la base de datos (2010) correlacionándose con el WHO-ART, para identificar todas aquellas reacciones adversas que desde el término de alto nivel se agrupan en con la finalidad de captar las reacciones que afectaran a este órgano y sistema, posteriormente se aplicó el método cualitativo y bajo estos criterios únicamente se identificó un medicamento, como se observa en la tabla 15.

Tabla 15 Asociación medicamento-reacción adversa detectadas por las alertas emitidas por Agencias reguladoras.

Ingrediente Activo	Grupo terapéutico	Código	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Número de casos			
					leves	moderada	grave	
Deferasirox	Quelante de metales pesados			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Isotretinoína	Agente dermatológico			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Natalizumab	Agente inmunológico.			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Simvastatina	Hipocolesterolemizante			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Drospirenona	Agente endócrino metabólico			Vasculares.1040 (Flebitis, trastorno venoso, trombosis, venas varicosas)	Cierta			
					Probable	2	1	1
					Posible			
Saquinavir.	Antiviral			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Lefunomida.	Agente inmunológico.			Hepáticos y biliares 0700 (Enzimas hepáticas aumentadas)	Cierta			
					Probable			1
					Posible		3	
Bevacizumab.	Anticuerpo monoclonal			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Daptomicina.	Antibiótico			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Rosiglitazona.	Antidiabético			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			
Pioglitazona.	Antidiabético			NINGUNA REACCIÓN ADVERSA DE TIPO ÚTIL.	Cierta			
					Probable			
					Posible			

Atomoxetina.	Agente del Sistema Nervioso Central	NINGUNA REACCION ADVERSA DE TIPO ÚTIL			Cierta	Probable	Possible			
Drotrecogin alfa Activado.					Cierta					8
					Probable			6		
					Possible		2			

Sobre esta línea de investigación, “*búsqueda de señales de alertas publicadas por agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria*”, se identificó una asociación medicamento- reacción adversa para un medicamento (Drotrecogin Alfa activado), la alerta publicada de este medicamento hace referencia a Sangrado y efectos adversos trombóticos, las reacciones adversas reportadas e identificadas en el CNFV fueron 17 en total entre ellas sangrados a nivel gastrointestinal, tiempo de coagulación aumentada incluso derrames intracraneales con desenlace fatal posterior a la administración del medicamento, para esta consulta se correlaciono el WHO-ART para todos los niveles de desórdenes de sangrado con la finalidad de captar todas las reacciones adversas a este nivel.

Si bien es cierto que Drotrecogin alfa es un medicamento el cual tiene una indicación aprobada para el tratamiento de pacientes con sepsis asociada con disfunción orgánica aguda (sepsis severa) que tienen un alto riesgo de muerte, tiene como función principal reducir la mortalidad en estos pacientes, por lo que es importante medir la desproporcionalidad cuantitativamente en relación con otros medicamentos, es importante mencionar que también se pudo observar que para este medicamento ya se había generado una alerta de seguridad tras la primera línea de investigación lo cual nos deja ver que es inminente la generación de la señal cualitativa.

Se observa que para Drospirenona/Etinilestradiol no se genera una señal cualitativamente y esto se relaciona directamente con la no existencia de al menos un caso cierto, a pesar de que este fue el medicamento más reportado en el 2010 esto quizá tenga que ver que al ser un anticonceptivo la población expuesta es alta, por lo que el reporte puede incrementarse considerablemente.

Para el caso de Leflunomida tampoco se generó una señal de alerta puesto que solo se encontró 3 reacciones adversas posibles de intensidad moderada y una reacción adversa con valoración de la causalidad probable de intensidad grave, aun cuando este medicamento cuenta con un alerta de seguridad publicada por la FDA, con los datos de reacciones adversas útiles analizadas no se generó ninguna señal a través del método cualitativo.

Es importante resaltar que las asociaciones medicamento-reacción adversa detectadas por las agencias reguladoras internacionales de otros países, difícilmente son detectadas de manera oportuna por la agencia reguladora en nuestro país (CNFV/COFEPRIS), esto es debido a la pobre cultura de la notificación de las sospechas de reacciones adversas por parte de los integrantes del PPFV, de tal manera que aún cuando existan alertas de seguridad publicadas, el CNFV/COFEPRIS no cuenta con reportes útiles en la mayoría de los casos, lo que limita el análisis de desproporcionalidad con un sustento científico que soporte la toma de decisiones.

8.9 RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO CUANTITATIVO

Una vez realizadas las tres líneas de investigación y habiéndose aplicado el método cualitativo se identificaron posibles señales a los medicamentos que se enlistan y a los cuales se aplicó el método cuantitativo.

1	Ketorolaco.
2	Montelukast.
3	Metotrexato.
4	Acenocumarol.
5	Drotrecogin alfa.
6	Metoclopramida.
7	Sibutramina.
8	Bupivacaina.
9	Trimetoprima / Sulfametexazol.

Aplicación del método cuantitativo:

Se calculó el *odds ratio* [OR] través de programa Statistics/Data Analysis (STATA[®]), versión 10.0 para Mac[®], considerando únicamente un 5% de falso positivos es decir asumiendo el IC_{95%}.

Es importante recordar que en el presente estudio para el método cuantitativo se realizó un tamizaje específico ya que si bien es cierto que estadísticamente los resultados presentados sobre las señales para el método cuantitativo puedan ser estadísticamente representativos, nunca deberán asumirse como la prueba de asociación causal, ya que es de suma importancia considerar los factores de riesgo de la validez interna como la información clínica y farmacológica.

Nunca perdiendo de vista que la generación de señales de alerta es uno de los puntos más importantes para generar más hipótesis que se tendrán que refutar, ya que existen múltiples factores, uno de ellos, la carencia de un denominador estándar, a lo cual afortunadamente el CNFV comienza a regular de manera más estricta a partir de 2010, solicitando información a todos los titulares del registro sanitario, a través los Reportes Periódicos de seguridad (RPS) e Informes de seguridad en México (ISM), con lo cual ha permitido que de manera interna en el Centro Nacional de Farmacovigilancia se construyan denominadores a través de modelos independientes, basados en unidades vendidas y cálculo estimado de pacientes expuestos por presentación, lo cual permitirá tomar acciones más contundentes en la gestión del riesgo.

Así mismo es importante mencionar que al realizar tamizajes, es decir llevar a cabo agrupaciones por términos preferidos de WHO-ART, restringir por género, por edad, y otras variables aplicativas a cada caso en concreto, se corre el riesgo de generar menos señales de alerta, pero como beneficio se generan alertas de seguridad de medicamentos que muestran una mayor sensibilidad.

A continuación se describen cada uno de los medicamentos que generó una señal a través del método cualitativo.

	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odds ratio	IC 95%
1	Ketorolaco.	Analgésicos (Paracetamol, Metamizol, Dexketoprofeno Diclofenaco sódico)	1030	Frecuencia y ritmos cardíacos	Hipotensión	1.44	0.42-2.45

Este medicamento pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales constituyen los medicamentos fundamentales para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa así mismo es el medicamento de primera elección para pacientes con dolor agudo.

De acuerdo a la metodología empleada en esta investigación se generó una alerta confirmada cuantitativamente observándose un valor $>$ a 1 por lo que se podría asumir que es 1.44 veces más probable que se presente hipotensión tras la administración de Ketorolaco vía intravenosa que con el resto de los otros analgésicos es importante resaltar que el Intervalo de confianza es un poco amplio, con un límite inferior de 0.42 a un margen superior de 2.45, con un error del 5% (ver gráfica 16), la hipotensión es una reacción adversa documentada y esperada para Ketorolaco, por lo tanto aun cuando se obtuvo un resultado estadísticamente significativo deberá considerarse la gravedad (criterio de seriedad) o la intensidad de la manifestación clínica (severidad), ya que de ambos criterios depende la toma de decisiones del Comité Técnico Científico.

Gráfica 16. OR con barras de error para Ketorolaco e Hipotensión.



	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odds ratio	IC 95%
2	Montelukast sodico.	Broncodilatadores antileucotrienos (Zafirlukast, Pranlukast)	0700	Hepático y biliar	Elevación de enzimas hepáticas Hepatotoxicidad	0.21	0.10-1.36

Montelukast es un medicamento denominado antileucotrienos, los cuales se unen a los receptores de los leucotrienos situados en las células de las vías respiratorias, impidiendo su unión y bloqueando así todas sus acciones. Se utilizan en el asma persistente leve y moderado, como medicamento complementario de los inhaladores y posible ahorrador de corticosteroides, tras aplicar el método cualitativo se generó una señal de alerta de seguridad, sin embargo cuantitativamente el Odds ratio es < 1 , por lo que no es representativo y el IC va de 0.10-1.36 sin embargo, considerando la reacción adversa con relación al medicamento es importante considerar el seguimiento de este medicamento mediante barridos trimestrales.

	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odds ratio	IC 95%
3	Metotrexato	Antineoplásicos	0100	Piel y apéndices	Síndrome de Steven Johnson.	0.30	0.22-2.18

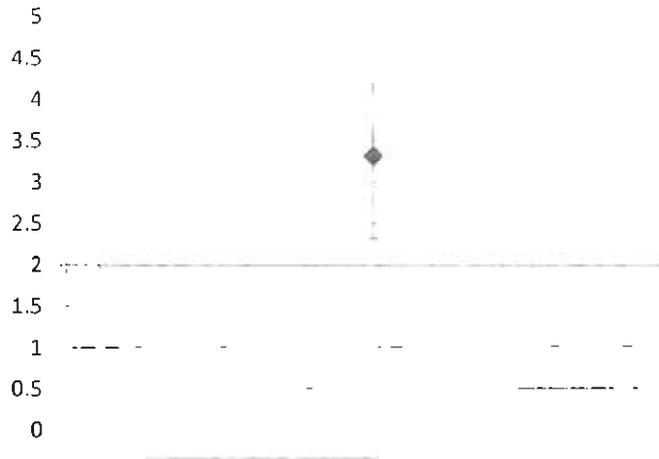
El metotrexato es un medicamento que está indicado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, principalmente de mama, sin embargo el metotrexato a dosis bajas también se indica para algunas enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y psoriasis, lo que limitó en gran manera el tamizaje en este medicamento ya que no siempre se describe en el formato la indicación del medicamento para poder acotar aún más la búsqueda, sin embargo solo se consideraron aquellas que tenía prescripción para cáncer de mama y tras aplicar el método cualitativo se generó una señal de alerta de seguridad, sin embargo

cuantitativamente el Odds ratio es < 1 (0.30), por lo que no es representativo y el IC corre de 0.22-2.18 considerándose amplio, sin embargo, previendo que la reacción adversa es Steven Johnson se considera importante llevar a cabo seguimiento de este medicamento mediante barridos trimestrales.

	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odd ratio	IC 95%
4	Acenocumarol	Anticoagulantes orales (Warfarina, Dabigatran, Rivaroxaban)	0600	Gastrointestinal	Sangrado Gastrointestinal	3.31	2.33-4.25

De acuerdo a la metodología empleada en esta investigación se generó una alerta confirmada cuantitativamente observándose un valor > 1 (3.31) por lo que se podría asumir que es 3.31 veces más probable que se presente sangrado gastrointestinal tras la administración de acenocumarol vía oral que con el resto de los otros anticoagulantes, es importante resaltar que el Intervalo de confianza es aceptable a, con un límite inferior de 2.33 a un margen superior de 4.25, con un error del 5% (ver gráfica 17), el sangrado gastrointestinal es una reacción adversa documentada y esperada para acenocumarol, y en general para todos los anticoagulantes, sin embargo aunque cada día la especificidad de la terapia de los anticoagulantes ha mejorado, la falta de estudios comparativos entre ellos no permite saber si un anticoagulante es superior al otro, por lo que solo los datos obtenidos a partir de Farmacovigilancia, bajo las condiciones de uso real permitirá definir el papel de estos nuevos anticoagulantes en la terapéutica, para el caso de Acenocumarol se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, sin embargo es importante resaltar que deberá considerarse la gravedad (criterio de seriedad) o la intensidad de la manifestación clínica (severidad), ya que de ambos criterios depende la toma de decisiones del Comité Técnico Científico.

Gráfica 17. OR con barras de error para Acenocumarol y sangrado GI.



Drotrecogin alfa.

5	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odd ratio	IC 95%
	Drotrecogin Alfa	Heparina	0600	Gastrointestinal	Sangrado Gastrointestinal	2.86	1.85-3.75

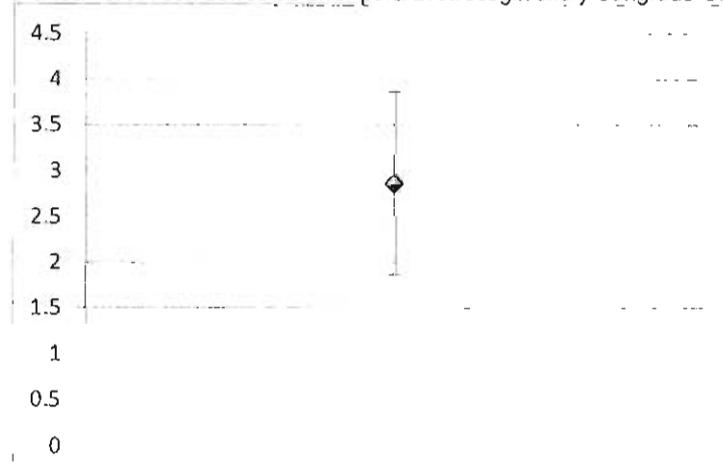
Drotrecogin alfa es un medicamento indicado para pacientes con sepsis asociada con disfunción orgánica aguda (sepsis severa) que tienen un alto riesgo de muerte, tiene como función principal reducir la mortalidad en estos pacientes.

Se generó una alerta confirmada cuantitativamente para la asociación Drotrecogin Alfa con Sangrado Gastrointestinal observándose un valor > 1 , por lo que se podría asumir que es 2.86 veces más probable que se presente sangrado gastrointestinal con Drotrecogin alfa que con el resto de anticoagulantes, es importante resaltar que el Intervalo de confianza es aceptable, con un límite inferior de 1.85 a un margen superior de 3.75, con un error del 5% (ver gráfica 18), lo cual indica tendencia al riesgo, el sangrado gastrointestinal es una reacción adversa documentada.

En los principales ensayos clínicos encontrados en la literatura^{107, 108} la administración de Drotrecogin Alfa en pacientes con sepsis queda demostrado que aumenta el riesgo de sangrado, principalmente durante el periodo de perfusión. Durante los 28 días que duró el estudio, la aparición de hemorragia grave a menudo se correlacionó con la mayor gravedad de la sepsis en su inicio y con un recuento de plaquetas <30.000/ml³ durante el periodo de infusión y se observó en el 3,5 al 6,5% de los pacientes que recibieron Drotrecogin Alfa en comparación con 2,0 a 5,0% de los pacientes que recibieron placebo.¹⁰⁹

En los estudios de Canadá e Italia, se hallaron tasas de hemorragias graves de 10% y 10,9%, respectivamente.^{110,111} En el estudio canadiense, los factores de riesgo de sangrado incluyen el fracaso de 4 o más órganos y la presencia de contraindicaciones en el paciente para ser tratado con Drotrecogin Alfa.

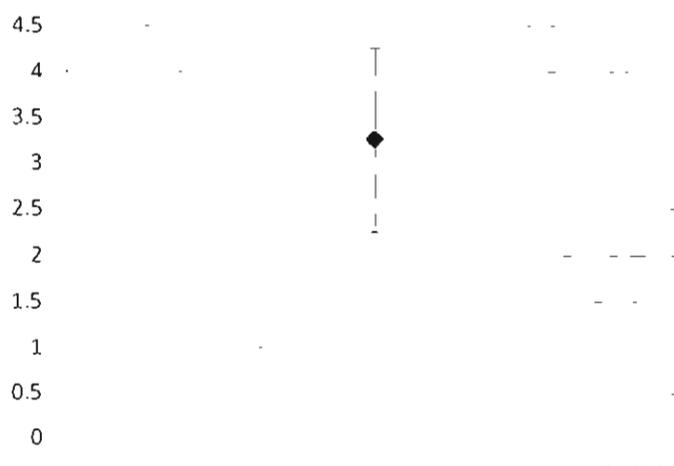
Gráfica 18. OR con barras de error para Drotrecogin alfa y Sangrado GI.



5	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odd ratio	IC 95%
	Drotrecogin Alfa	Heparina.	1040	Vasculares (extracardiacos)	Hemorragia intracraneal*	3.25	2.33-4.25

Para el caso de desórdenes vasculares (Hemorragia Intracraneal) el valor estadístico del OR fue > 1 (3.25), es importante resaltar que el Intervalo de confianza es aceptable, con un límite inferior de 2.33 a un margen superior de 4.25, con un error del 5% (ver gráfica 19), lo cual indica tendencia al riesgo, la hemorragia intracraneal no es una reacción adversa documentada ni esperada, por lo anterior resulta inminente que estas señales generadas para Drotrecogin alfa activado (hemorragia intracraneal y hemorragia Gi), con la información reportada en el CNFV, se ponga sobre la mesa para ser discutida por el Comité técnico científico de la COFEPRIS y con ello determinar las estrategias de seguridad sobre este medicamento.

Gráfica 19. OR con barras de error para Drotrecogin alfa y hemorragia Intracraneal.



	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odds ratio	IC 95%
6	Metoclopramida	medicamentos gastrointestinales. (Ondasetron, Ganisetron, Metoclopramida/Ondasetron, Tropisetron)	0410	Nervioso central y periférico	Desorden extrapiramidal	0.62	0,19-1.80

La metoclopramida es un antiemético clásico, actúa como antagonista dopaminérgico y disminuye la presión del esfínter esofágico inferior, acelerando el vaciamiento gástrico. Las reacciones adversas asociadas a este medicamento fue el desorden extrapiramidal está caracterizado por un movimiento involuntario, breve, irregular y carente de intención que afecta predominantemente el segmento distal de las extremidades, y está incluido dentro de las denominadas patologías del movimiento (hipercinesias y discinesias), pueden ser focales (discinesias buco lingual masticatoria) o afectar grupos musculares específicos (discinesias respiratorias). En casos extremos generalizados comprometiendo la postura y la marcha, de ahí la severidad de esta reacción, tras aplicar el método cualitativo se generó una señal de alerta de seguridad, sin embargo cuantitativamente el Odds ratio es < 1 (0.62), por lo que no es representativo y el IC va de 0.19-1.80 considerándose amplio, sin embargo, previendo que la reacción adversa se considera importante llevar a cabo seguimiento de este medicamento mediante barridos trimestrales para poder seguir monitoreando la desproporcionalidad con relación a la tasa de reporte de este medicamento.

	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odds ratio	IC 95%
7	Sibutramina	medicamentos para bajar de peso Amfepramona, Clobenzorex, Dietilpropiona, Fentermina, Mazindol, Fenproporex, Clorhidrato de Norpseudoefedrina / atropina / aloina, Orlistat, Sibutramina/Carnitina	1020	Mio, endo pericardiacos y valvulares	Infarto al miocardio.	2.92	2.45-3.40

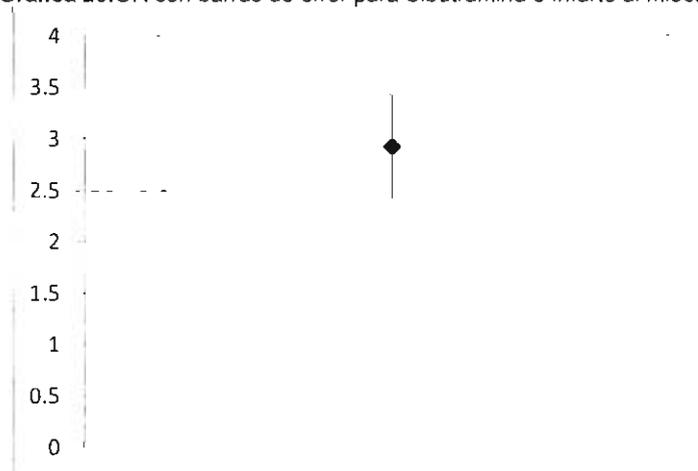
Sibutramina es un medicamento indicado para el tratamiento de la obesidad y sobrepeso cuando la pérdida de peso está indicada médicamente; obesidad y sobrepeso relacionados con complicaciones médicas tales como diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, artrosis, así como para el mantenimiento de la pérdida de peso cuando esté indicado médicamente.

Se generó una alerta confirmada cuantitativamente para la asociación Sibutramina-Infarto al miocardio observándose un valor > 1 (2.92), es importante resaltar que el Intervalo de confianza es aceptable, con un límite inferior de 2.45 a un margen superior de 3.40, con un error del 5% (ver gráfica 20), lo cual indica tendencia al riesgo, el Infarto al miocardio es una reacción adversa no documentada hasta el momento del análisis.

En el principal ensayo clínico para determinar la seguridad, denominado SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome trial), el beneficio a largo plazo observado en términos de pérdida media de peso fue muy modesto en relación a placebo (3,6 kg vs 1,6 kg). Por otra parte, los resultados mostraron un incremento del riesgo cardiovascular de sibutramina (561/4906, 11,4%) en comparación con placebo

(490/4898, 10%) en la variable principal (infarto de miocardio, ictus, o parada cardíaca no mortal y muerte de origen cardiovascular) con un incremento de riesgo del 16% (Hazard Ratio 1.161; IC 95% 1,029-1,311), a expensas de un aumento de la incidencia de infarto de miocardio e ictus no mortales. No se observaron diferencias significativas entre sibutramina y placebo en cuanto a mortalidad global.^{112,113,114}

Gráfica 20. OR con barras de error para Sibutramina e Infarto al miocardio.

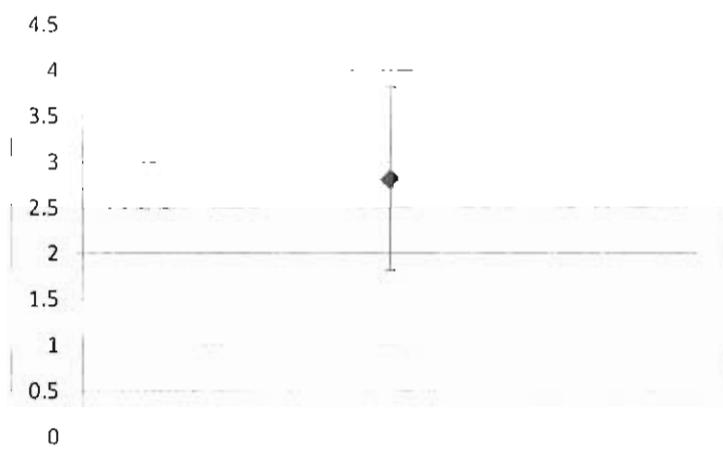


	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odd ratio	IC 95%
7	Sibutramina	medicamento para bajar de peso	1030	Frecuencia y ritmos cardíacos	Hipertensión, Taquicardia, Bradicardia.	2.81	1.75-3.68

Para el caso de desórdenes Frecuencia y ritmos cardíacos (Hipertensión, Taquicardia y bradicardia), el valor de OR fue > 1 (2.81), es importante resaltar que el Intervalo de confianza es aceptable, con un límite inferior de 1.75 a un margen superior de 3.68, con un error del 5% (ver gráfica 21), lo cual indica tendencia al riesgo, los desórdenes en Frecuencias y ritmos cardíacos están documentadas, por lo anterior resulta inminente que estas señales generadas para Sibutramina con la información reportada en el CNFV, se ponga sobre la mesa

para ser discutida por el Comité técnico científico de la COFEPRIS y con ello determinar las estrategias de seguridad sobre este medicamento.

Gráfica 21. OR con barras de error para Sibutramina y desórdenes cardíacos.



	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odd ratio	IC 95%
8	Bupivacaina	Anestésicos. (Fentanilo, Sevoflurano, Ropivacaina, Isoflurano)	1030	Frecuencia y ritmos cardíacos.	Hipotensión.	0.91	0.40-2.17

Bupivacaina es un anestésico local de acción lenta y duración de prolongada, con duración del efecto de 2 a 4 horas o mayor. Hay considerable variabilidad en la calidad del bloqueo motor logrado, con bloqueo completo solo a dosis altas, tras aplicar el método cualitativo se generó una señal de alerta de seguridad, sin embargo cuantitativamente el Odds ratio es < 1 (0.91), por lo que no es representativo y el IC va de 0.40-2.17 es muy amplio lo cual se considera poco confiable.

Sin embargo, considerando que la reacción adversa reportadas son graves con relación a la administración de la Bupivacaina, es importante considerar dentro de las actividades de gestión del riesgo la comunicación a los integrantes del

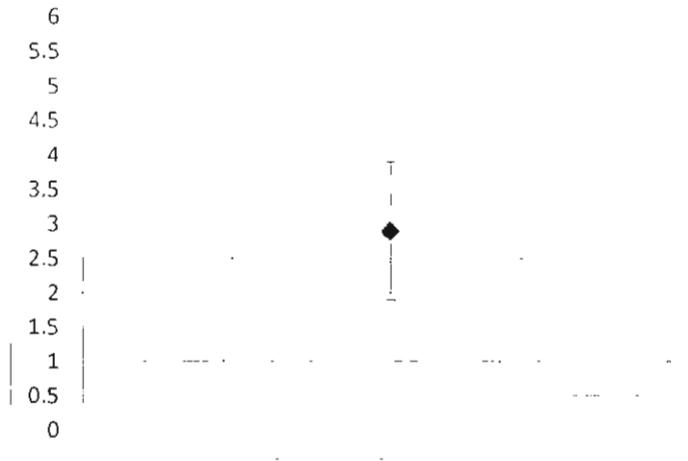
Programa Permanente de Farmacovigilancia sobre lo acontecido, con la finalidad de recibir más reportes que pudieran fortalecer la toma de decisiones.

	Activo	Grupo terapéutico comparador	Código WHO-ART	Órgano/Sistema	Reacción (es) adversas relevante(s).	Odd ratio	IC 95%
9	Trimetoprima/ Sulfametoxazol	Antibióticos.	0100	Piel y apéndices.	Síndrome de Steven Johnson.	2.89	1.87-3.90

La Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/SMX), es un bactericida de amplio espectro, Se generó una alerta confirmada cuantitativamente para la asociación Trimetoprim/Sulfametoxazol(TMP/SMX) con Síndrome Steven Johnson (SSJ), e cual de manera típica incluye lesiones en piel y membranas mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa nasal, vaginal, uretral y área perianal, en las manifestaciones más graves se afecta tracto respiratorio, con lesión del epitelio traqueobronquial y menos frecuentemente del epitelio intersticial; la variante conocida como necrólisis tóxica epidérmica (NTE), que es expresión más severa del mismo SSJ y constituye la forma más grave, con evolución a zonas de necrosis tanto en piel como en epitelio respiratorio, y se le asocia con mortalidad hasta de 30%.

En este estudio se observó un valor > 1 , por lo que se podría asumir que es 2.89 veces más probable que se presente Síndrome de Steven Johnson asociado a TMP/SMX, que con el resto de los antibióticos, es importante resaltar que el Intervalo de confianza es aceptable, con un límite inferior de 1.87 a un margen superior de 3.90, con un error del 5% (ver gráfica 22), lo cual indica tendencia al riesgo, el Síndrome de Stevens Johnson es una reacción adversa documentada para este antibiótico, sin embargo se deberán tomar acciones para minimizar el riesgo asociado a este antibiótico.

Gráfica 22. OR con barras de error para TMP/SMX y Síndrome de Stevens Johnson.



Es importante mencionar que para cada una de las señales generadas en la presente investigación fueron turnadas ante el Comité técnico científico de la COFEPRIS, con la finalidad de realizar medidas regulatorias con la metodología expuesta anteriormente, y entonces sea quien considere las señales que deberán ser investigadas de manera adicional o en un periodo mayor y con ellos pueda realizar las actividades de gestión del riesgo, con la finalidad de evitar o minimizar riesgos en pacientes mexicanos.

Como parte de la implementación se elaboró un Procedimiento Normalizado de Trabajo, adaptado al Centro Nacional de Farmacovigilancia lineamientos de la COFEPRIS para la elaboración y codificación de procedimientos y documentos inherentes a los mismos.

CONCLUSIONES

La metodología empleada para la generación de señales de alerta de seguridad de los medicamentos debe ser parte de los procesos rutinarios en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, por lo tanto es recomendable tener esta metodología como parte de los Procedimientos Normalizados de Trabajo. Por otro lado los ajustes realizados debido a las limitaciones metodológicas en la valoración de la causalidad con base en su gravedad y probabilidad resultó ser eficaz para disminuir el sesgo durante la valoración de las notificaciones, ya que se comprobó que hay cambios sustanciales cuando se realiza la valoración de la causalidad por caso, comparado cuando se realiza la valoración de la causalidad por sospecha de reacción adversa contenida en la notificación, esta última permite visualizar claramente el órgano y sistema afectado y con ello generar señales de alerta cualitativamente, el identificar el grupo terapéutico del medicamento sospechoso y compararlo con el resto de los medicamentos del mismo grupo terapéutico permite comparar y valorar el beneficio/riesgo del medicamento sospechoso en condiciones más acercadas a las reales y favorecer la toma de decisiones en pro de la población mexicana, al no tener un grupo comparador y clasificación con base al WHO-ART, el análisis de las sospechas de reacciones adversas se vuelve complejo, pues se está comparando todos los grupos terapéuticos contra todos los grupos y todas las reacciones adversas sucedidas a todos los niveles lo que sesga directamente la generación de señales de alerta.

El método cuantitativo es sin duda parte angular de la identificación del riesgo y método determinante para la toma de decisiones ya que el método cualitativo genera hipótesis de riesgo con relación a medicamentos y el método cuantitativo genera una señal de alerta debido a que cuantifica dicho riesgo, ésta cuantificación es más sólida cuanto mayor es el tamaño de muestra.

Con los resultados obtenidos en esta investigación se concluye que no existen más de 10 medicamentos que hayan generado señales de alerta con un impacto en la salud pública con los reportes recibidos en el CNFV, situación que debe ser

de interés ya que los análisis de riesgo generados, difícilmente pueden ser comparados con las señales de alertas generadas con las de otros países, en el periodo de estudio por lo que se rechaza la hipótesis.

Es inminente que el CNFV debe favorecer y fomentar la notificación de reacciones adversas con alta calidad de la información ya que se observó que casi la mitad de las reacciones adversas para esta investigación resultaron ser no útiles, por lo que la segunda hipótesis se acepta, dado que se está perdiendo un número importante de reacciones adversas que pudieran generar una señal de alerta de seguridad, las tres líneas de investigación demostraron ser eficientes debido a que se logró identificar posibles señales de alerta, la línea de investigación "seguimiento de moléculas de reciente introducción" deberá ser modificada en cuanto al periodo de consulta debido a que no se logró tener datos que permitiera un análisis mucho más completo.

El análisis del riesgo es sin duda la parte medular de cualquier sistema de Farmacovigilancia efectivo, por lo que conociendo las debilidades de nuestro Sistema y tomando acciones, se puede crecer, particularmente considero que el CNFV se está consolidando en este importante proceso, para poder orientar los resultados de la Farmacovigilancia para la toma de decisiones en beneficio de los pacientes mexicanos.

RECOMENDACIONES

A pesar de que ha sido adoptado el formato propuesto para la evaluación de las sospechas de reacciones adversas, que cubre los aspectos de causalidad y gravedad por reacción adversas contenidas en la notificación y actualmente se utiliza de forma permanente de manera digitalizada en la base de datos del CNFV, esto a través de la aprobación del procedimiento Normalizado de Operación para la evaluación de sospechas de reacciones adversas de medicamentos y vacunas, por directora del área y del Sistema de gestión de calidad recientemente implementado en COFEPRIS, con codificación CEMAR-DEFFV-P-01-POI-05, Anexo 4 se recomienda, que los Procedimientos Normalizados de Trabajo para la Generación de señales (cualitativo y cuantitativo), sean autorizados por las áreas correspondientes considerando lo importante que es validar el sistema de manera prospectiva.

Una vez autorizados se recomienda una capacitación adecuada a los integrantes del CNFV para la implementación de estos Procedimientos.

Implementar las 3 líneas de investigación como consultas aplicables en la Base de Datos del CNFV de manera automatizada, lo que simplificará aún más el proceso.

Adicionar líneas de investigación generales de forma rutinaria a todos los grupos terapéuticos con base en la gravedad y frecuencia con base a la tasa de reporte de las reacciones adversas (leves, moderadas y graves), con la finalidad de poder tomar medidas oportunas en caso de ser necesario, por ejemplo el reporte de una sospecha de reacción adversa como la somnolencia puede categorizarse de acuerdo a gravedad según sea el caso en leve o moderada, si incrementa el número de casos reportados se podrán sugerir en cambios en la Información para prescribir del producto, en el rubro de precauciones como por ejemplo “no se consume, a la hora de conducir o manejar maquinaria peligrosa”. Sin embargo al no realizar estas consultas estaríamos perdiendo de vista estas situaciones que pueden ser trascendentes.

Por otro lado es crucial que el Centro Nacional de Farmacovigilancia fortalezca su toma de decisiones basados en estudios Farmacoepidemiológicos

Fortalecer los Centros Estatales de Farmacovigilancia con la finalidad de descentralizar la evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas y generación de señales por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y así cada entidad federativa tenga Procedimientos Normalizados de Trabajo que le permitan identificar señales y retroalimentar al CNFV para que a éste a su vez tome las medidas de gestión del riesgo que sean necesarias de manera centralizada.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- ¹Boussel. P., Bonnemain. H., Bové. J. (1982) *History of Pharmacy and Pharmaceutical Industry*. Asclepios Press, Paris. France.
- ²Lenz., W., (1980) Thalidomide: Facts and inferences. en: Soda T, ed. Drug induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Medica; pp.103.
- ³ Lenz.,W., (1987) The Thalidomide hypothesis: how it was found and tested. En: Kewitz H. RootsL. Voigt K. Editores. *Epidemiological Concepts in Clinical Pharmacology*. Berlin: Spinger-Verlag.; 3-10
- ⁴ Herbst, A.L; Ulfelder., H.; Poskanzer, D.C. (1981); Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women.*N. Engl. J. Med.* 284:878-881
- ⁵ Agence France Press, Diethylbène: 344,000 euros pour la famille d'une jeune femme morte du cancer. Press agency report, 23 October 2006
- ⁶ Lazarus K.H (1984); Maternal diethylstilbestrol and ovarian malignancy in offspring (letter), *Lancet* 1;8367:53
- ⁷Giusti RM. Iwamoto. K., Hatch EE, (1995); Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med* 122:788-88
- ⁸Martino 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.
- ⁹Fickling D. (2004). Australia recognizes cancer risk for "DES daughters". *The Lancet*, 363:2059.
- ¹⁰ Hatch EE. Palmer JR, Titus-Ernstoff L. Noller KL. Kaufman RH. Mittendorf R et al. (1998) Cancer risk in women's exposed to diethylstilbestrol in utero *JAMA* 280:630-4
- ¹¹ Henderson BE. Benton BD, Weaver PT, Linden G. Nolan JF.(1973); Diethylstilbestrol and urogenital-tract cancer in adolescents and young adults.*N.Engl. J. Med.* 288:354
- ¹² E.E. Hatch, R.M. Troisi L.A Wise et al, (2006) Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol *in utero*. *Am. J. Epidemiol.* 164:682-688.
- ¹³ Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 23 N0 3, June 2004. Disponible en internet en www.tga.gov.au. [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ¹⁴ Jackson, R. T., Beaglehole, R; Rea, H.L-L; Sutherland, D.C (1982), Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br. Med. J.*;285:771 -4.

-
- ¹⁵ Smith K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Culling C, 1990 Trends in asthma mortality in New Zealand, 1908-1986. *Med J Aust.*;152:572-3
- ¹⁶ Spflzer. Wo., Suissa. S.: Ernst. P. (1992) The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N. Engl. J. Med.*; 326:501-6
- ¹⁷ Mc. Bride W. G. (1961)Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.*;278:1358
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ Nicholls A. W., Wilson I.D., Johann G.M., Nicholson J.K., Shockcor J.P. 2006. Identification of phenacitin 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 Disponible en internet en:http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert-113_Nimesulid.pdf. [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ²² Retiros del mercado, Revista Panamericana de la salud(on line), 2000, vol 7, num 4 pp.269-270 http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1020-49892000000400015&lng=en&nrm=iso&tlng=es [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ²⁴ US FDA Public Health Advisory, 9 de June 2004, Disponible en internet en www.fda.gov. [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ²⁵ “Dear Healthcare Professional” letter from AstraZeneca, 15 June 2004. Disponible en: www.hc-sc.gc.ca. [Accesado el 28 de Junio de 2011]
- ²⁶ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency News 9 June 2004. Disponible en: www.mhra.gov.uk/news. [Accesado el 28 de Junio de 2011]
- ²⁷ FDA letter, 19 Diciembre 2001 Disponible en <http://www.fda.gov/medwatch/safety>. [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ²⁸ MCA pressreleases, 21 Diciembre 2001 Disponible en <http://www.mca.gov.uk>. [Accesado el 04 de Julio de 2011]
- ²⁹ Looand-Stiver. L., Murty. M. Leflunomide. (Arava[®]): haemotologic, hepatic and respiratory reactions. Canadian Adverse Reaction Newsletter 12: 2-3, Oct 2002.
- ³⁰ McMorrán M. Adverse reactions to natural health products. Canadian Adverse Reaction Newsletter 12: 1-, Oct, 2002

-
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ Propuesta de suspensión de comercialización Dextropropoxifeno (DEPRANCOL®) Europa de la página web: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NIP_2009-02_deprancol.htm: [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ³⁴ OMS. 2004. La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos. *Perspectivas Políticas de la OMS sobre Medicamentos*, pp. 1-5.
- ³⁵ La Farmacovigilancia: Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamento OMS. 2004 pp.35
- ³⁶ Becerril M, Díaz A, Bondani A. Introducción a la Farmacovigilancia. Centro Nacional de Farmacovigilancia, México, 2003.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ <http://www.who-umc.org>. [Accesado el 28 de julio de 2011]
- ⁴⁰ World Health Organization (on line) Julio 2010 <http://www.who-umc.org/graphics/24351.pdf>. [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ⁴¹ OMS. 2008. *The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* (sitio web). Uppsala, Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional (<http://www.who-umc.org>, consultado en enero de 2011)
- ⁴² Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- ⁴³ Ley General de Salud, Diario Oficial de la Federación. 1987. En: Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Secretaria de Salud. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rfgsis.html> [Accesado 28 de julio 2011]
- ⁴⁴ Edwards R, Olsson S. (2003) The WHO International Drug Monitoring Programme. Side Effects of Drugs, Annual J.K. Aronson, ed; (26) 548-557. Tomado el día 25/11/2011 de la página web: <http://www.geth-sida.org/farmacovigilancia.htm>

-
- ⁴⁵ Edwards I.R., Aronson J.K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*, 356: 1255-1259.
- ⁴⁶ Stephens M.D.B. (2000). Introduction. Methodology for the collection of adverse event data in clinical trials. En: Stephens 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.
- ⁴⁷ The Uppsala Monitoring Centre. (2001). La importancia de los medicamentos: Guía para la instalación de un Centro de Farmacovigilancia. *World Health Organization Sweden*, pp. 1-5.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Baños-Diez J, Farré-Albaladejo M. Principios de Farmacopidemiología y estudios de utilización de medicamentos Libro electrónico.
<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf> [Accesado el 04 de Mayo de 2011]
- ⁵⁰ Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. En: DM Davis (eds). *Textbook of adverse drug reactions*. 4th edit. Oxford University press. 1991: 16-38
- ⁵¹ 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.
- ⁵² Stephens M.B.D., Talbot, J.C.C., Routledge, P.A 1999, Methodology for the collection of adverse events data in clinical trials, En: Stephens M.B.D Talbot J.C.(eds) , *Detection of new adverse drugs reactions 4 th Ed*. McMillan, London pp1-57.
- ⁵³ Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G, Imputabilité des effets in attendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la method utilisée en France *Therapie* 1998; 40:114-8
- ⁵⁴ Stephenb,M.D.B.: 1985. The detection of new adverse drug reactions. The Macmillan Press Ltd, Londres Stolley, P.D.
- ⁵⁵ Irey,N.S.:(1984) Case report methods for assessing causality.*Drug Information Journal*. 18:241-9
- ⁵⁶ Irey, N.S. (1976) Adverse Drug Reactions and Death: A review of 827 cases. *J. Amer. Med. Assoc.*; 236:575-8.
- ⁵⁷ Karch FE, Lasagna L. (1999) Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther.* 21:247-54.
- ⁵⁸ Dangoumau.J.; Evreux. C.;Jouglard. J.:(1978) Méthode dimputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie*; 33:373-81.

- ⁵⁹ Blank S, Leuenberger R, Berger J.P, Brooke E, Scheilung J. L. (1979) Judgments of trained observers on adverse drug reactions *Clinical Pharmacology*, 25: 493-498.
- ⁶⁰ Kramer M. S, Leventhal J.M, Hutchinson T. A., Feinstein A.R. (1979) Judgments of trained observers on adverse reactions *Clinical Pharmacology*, An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions background, description, and instructions for use, *Journal of American Medicine Association*, 242:623-32.
- ⁶¹ Naranjo,C.A.; Busto,U.; Mardonics,R.: Adverse Drug Reactions In Liver Cirrhosis. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1978;13:429
- ⁶² Naranjo,C.A.; Busto,U.; Sellers,E.M.; Sandor,P.; Ruiz,I; Roberts,E.A.; Janeck, E.;Domecq, C.; Greenblatt ,DJ: (1981)A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin.Pharmacol.Theor.*, 30:239-45.
- ⁶³ Spector R., Park G.D. (1985) Regression to the mean: a potential source of error clinical pharmacological studies. *Drug Intelligent Pharmacology*, , 19:916-919.
- ⁶⁴ Lagier G., Vincens M., Castot. A. (1983)Imputabilité en pharmacovigilance. Principies de la méthode appréciative ponderée (M.A.P) et principales erreurs évité. *Therapies*, 38:303-18.
- ⁶⁵ Laredo V.L.M. 1994. Tesis Doctoral. Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por medicamentos cardiovasculares en el medio hospitalario. Universidad Complutense de Madrid, pp.8-36.
- ⁶⁶<http://www.mhra.gov.uk/index.htm>[Accesado el 15 de julio de 2011]
- ⁶⁷ Davies DM, editor Textbook of adverse drug reactions, 4th ed. Oxford: Oxford University;1991
- ⁶⁸ Hartzema AG, Porta MS. Tilson Pharmacoepidemiology An Introduction 3 ed. Harvey Whitney Books Cincinnatiyu 1998
- ⁶⁹ UMC, MedDRA and ICH Magament board announce MedDRAs implementation in vigibase Uppsala March 17, 2008 en linea <http://www.ich.org> [acceso en Febrero del 2010]
- ⁷⁰ Bate A, et al. (1998) A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacology*; 54: 315-321.
- ⁷¹ Van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Meyboom RHB, Leufkens HGM. (1999) Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *Br. J. Clin. Pharmacology*;: 689-693.
- ⁷² Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y Farmacovigilancia en: Laporte JR, Tognoni G (eds.). Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y técnicas. S.A., 1996:1-24.
- ⁷³ Meyboom.RHB, Egberts ACG, Edwars IR et al. (1997) Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug Safety*; 16(6): 355-65

-
- ⁷⁴ Venning GR. Identification of adverse reactions to new drugs III(1983) alerting processes and early warning systems. *BMJ*; 286: 458-60.
- ⁷⁵ Amaiz JA, Carné X, Riba N, Codina C, Ribas J, Trilla A. (2001) The use of evidence in pharmacovigilance. Case reports as the reference source for drugs withdrawals *Eur J. Clin Pharmacol*; 57:89-91.
- ⁷⁶ WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Definitions. <http://www.who-umc.org/> [Accesado el 04 de julio de 2011]
- ⁷⁷ Buenas prácticas del sistema Español de Farmacovigilancia Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones 2000, actualización 2010: 3-45
- ⁷⁸ Ralph E., Lindquist M., First, (2010), Catch Your Signal! *Drug Safety*, 33(4)257-260.
- ⁷⁹ Bailey S, Singh A, Azadian R, et al. (2010) Prospective data mining of six products in the US FDA Adverse Event Reporting System: disposition of events identified and impact on product safety profiles. *Drug Saf*; 33 (2): 139-46
- ⁸⁰ Had DJ. Datamining: Statics and more? (1998) *The American Statistician*, 2:112
- ⁸¹ Louis TA, Shen W. (1999) Discussion: *The American Statistician*. 53:196-8,
- ⁸² DuMouchel W. (1999) Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, With an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *The American Statistician*. 53:177-90.
- ⁸³ Noren NG, Bate A, Orre R, Edwards R. (2006) Extending the methods used to screen the WHO drugsafety database towards analysis of complex associations and improved accuracy for rare events. *Statist. Med.*; 25:3740-3757
- ⁸⁴ O'Neill, R.T, Szarfman, A. (1999) Discussion: Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, With an Application to the FDA Spontaneous Reporting System by William DuMouchel. *The American Statistician*. 53:190-6,
- ⁸⁵ Curtis JR, Cheng H, Delzell E, Fram D, Kilgore M, Sag K, Yun H, DuMouchel W. (2008) of Bayesian data mining algorithms to longitudinal claims data. Cox safety as an example. *Med Care*; 46: 969-975.
- ⁸⁶ Colman E, Szarfman A, Wyeth J, Mosholder A, Jilapalli D, & Levine J. (2008) An evaluation of data mining signals for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. *Pharmacoepi Drug Safety*; 17: 1068-1076.
- ⁸⁷ Bates A, Edwards E. Datamining techniques. In AG Hartzema, HH Tilson, A Chan, editors. *Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*. Harvey Whitney Book Publishers, Cincinnati, 2008. pp 456

-
- ⁸⁸ Bate A, Lindquist M, Edwards IR. Pattern recognition using a recurrent neural network and its application to the WHO database [abstract] 17 the International Society for Pharmacoepidemiology; 2001 Aug 23-26; Toronto, Canada.
- ⁸⁹ DuMouchel W (1999) Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat* 53: 177-90.
- ⁹⁰ Wood SM, Coulson R, Eccles S. (1994) Signal generation in the UK. In: Fracchia GN, ed., *European Medicines Research*. Amsterdam: IOS Press pp. 360-3.
- ⁹¹ A View from regulatory agencies In Graham DJ., Waller P, Kurz X, Strom BL. (eds) *Pharmacoepidemiology* New York: John Wiley & Sons ITD, 2000:109-24
- ⁹² Aide Meoraire.(1972), Drug Safety Pharmacovigilance. World Health Organization. WHO Technical Report N° 4998.
- ⁹³ Lindquist ML, (2007) The need for definitions in pharmacovigilance *Drug Saf*;30(10):825-30
- ⁹⁴ Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la federación 15 de noviembre de 2004.
- ⁹⁵ <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx> [Accesado el 05 de Septiembre de 2011]
- ⁹⁶ Reglamento de Insumos para la Salud (versión publicada en la página web de la Suprema Corte de Justicia de la Nación, última reforma publicada en el DOF19 de Octubre de 2011
- ⁹⁷ Edwards IR, Lindquist M, Wilholm BE, Napke E. (1990) Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*; 336: 156-8.
- ⁹⁸ Wood SM., Coulson R, Eccles S. (1994) Signal generation in the UK. In Fracchia GN, ed., *European Medicines Research*, Amsterdam: IOS Press pp. 360-3
- ⁹⁹ Evans SJW, Waller P, Davis S (1998) Proportional reporting ratios: the uses of epidemiological methods for signals generation, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 7:S102
- ¹⁰⁰ Evans SJW, Waller PC, Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRR's) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10: 483-6.
- ¹⁰¹ Finney DJ (1974) Systematic signalling of adverse reactions to drugs, *Meth Inf Med* 13: 1-10

-
- ¹⁰² Presentación Expectativas de la OMS sobre Centros Nacionales, León Guanajuato México IV Congreso de Farmacovigilancia. Elki Sollenbring, 24 Noviembre de 2010.
- ¹⁰³ <http://www.inegi.org.mx/> [Accesado el 04 de Septiembre de 2011]
- ¹⁰⁴ Vigisearch un herramienta de su exclusivo de los países miembros.
- ¹⁰⁵ <http://www.aemps.gob.es/>[Accesado el 05 de Septiembre de 2011]
- ¹⁰⁶ Griffin JP., Voluntary system of adverse reaction reporting Part II Adverse Drug Reac Acute Poisoning Rev. 1986;5 23-55
- ¹⁰⁷ Sadaka F, O'Brien J, Migneron M, Stortz J, Vanston A, Taylor RW. (2011) Activated protein C in septic shock: A propensity-matched analysis. *Critical Care.*;15(2). Article Number: R89. Date of Publication: 08 Mar 2011.
- ¹⁰⁸ Short AF, Janes JM, Artigas A, Tenhunen J, Wyncoll DLA, Mercier E, Francois B, Vincent J, Vangerow B, Heiselman D, Leishman AG, Zhu YE, Reinhart K. (2010); Randomized trial evaluating serial protein C levels in severe sepsis patients treated with variable doses of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care.* 14(6). Article Number: R229. Date of Publication: 21 Dec 2010
- ¹⁰⁹ Abuhasna S, Harb ZH, Al Jundi AH. (2011) Assessment of utilization and outcomes of drotrecoginalpha (activated) for critically ill patients with sepsis at a government acute care hospital:a retrospective study. *Anaesth Pain Intensive Care*;15(2):102-105.
- ¹¹⁰ Benefield RJ, Gentry CA, Huycke MM, Drevets DA. (2010) Multicenter evaluation of drotrecogin alfa in patients with bleeding precautions.*Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemo.*:50.
- ¹¹¹ Mirea L, Luca Vasiliu I, Ungureanu R, Balanescu A, Grintescu I. (2011) Safety of drotrecogin alfa (activated) treatment in patients with severe sepsis on renal replacement therapy without additional anticoagulation (abstract P124). *Critical Care.*;15 (Suppl 1):S45.
- ¹¹² Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. (2008) Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes Rev*;9:378-387
- ¹¹³ Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho C, et al. (2007) Cardiovascular responses to weight management and Sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J*;28:2915-2923
- ¹¹⁴ Halford JCG, Boyland EJ, Cooper SJ, et al. (2010) The effects of Sibutramine on the microstructure of eating behaviour and energy expenditure in obese women. *J Psychopharmacol*;24:99-109

ANEXO 1

Nombre del PA :										EVALUACION DE CAUSALIDAD			
Grupo terapéutico													
RAM		FORMA		GRAVEDAD				PROBABILIDAD					
		SI	NO	LEVE	MODERADA	GRAVE	LETAL	CIERTA	PROBABLE	POSSIBLE	DUDDIA		
Requiere hospitalización		SI	NO	NO APLICA				RAM POR INTERACCION		NO	SI	DUDDIA	
Se suspende la administración		SI	NO	NO APLICA				MOTIVO DE LA PRESCRIPCION					
Administración en el embarazo		SI	NO	NO APLICA									
Administración en lactancia		SI	NO	NO APLICA									
DESEÑE INTERVALO DE DOSIFICACION:													
DESEÑE LA DURACION DE LA REACCION													
A RECUPERADO SIN SEQUELA		C MUERTE-EL FARMACO PUEDE HABER CONTRIBUIDO											
B RECUPERADO CON SEQUELA		N MUERTE-NO RELACIONADA CON EL FARMACO											
F NO RECUPERADO		U DESCONOCIDO											
D MUERTE- DEBIDO A UNA REACCION ADVERSA													
INTERRUPCION				SUPER MEDICAMENTO PRESCRIPCIÓN ES CODIFICADO				RELACION FARMACO-REACCION (IMPUTABLE)					
1	MEJORA							CIERTA	PROBABLE	POSSIBLE	DUDDIA		
2	SIN MEJORA							CODIFICACION DEL CASO					
3	EL MEDICAMENTO CONTINUO												
4	SE DESCONOCE												
READMINISTRACION													
1	RECURRENCIA DE SINTOMAS												
2	SIN RECURRENCIA												
3	NO SE READMINISTRO												
4	SE DESCONOCE												
EN CASO DE MUERTE													
OBSERVACIONES OMS MAXIMO 75 CARACTERES													
OBSERVACIONES CIV													
CALIDAD DE LA INFORMACION				GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3						
				INICIAL									

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

Fecha de la elaboración del informe:

Fecha de la búsqueda:

Medicamento y/o principio activo.

Número total de casos:

Órgano/Sistema:

Reacción(es):

¿Se inicia Procedimiento Cuantitativo con alguna asociación fármaco-reacción?

Sí

NO

Gravedad / Conocimiento previo.

	GRAVEDAD		
	no grave	grave	total
conocida			
poco conocida			
desconocida			
TOTAL			

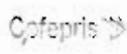
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Grupo terapéutico:	Fármaco:
Fecha de la elaboración del informe:	
Fecha de la búsqueda:	
Número total de notificaciones con exposiciones sospechosas:	
Número total de notificaciones con exposiciones no sospechosas:	
¿Comercialización < 1 año?	Sí NO
	Fecha de comercialización:
¿Se inicia Procedimiento Cuantitativo con alguna asociación fármaco-reacción?	
Sí	<input type="checkbox"/>
NO	<input type="checkbox"/>

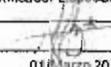
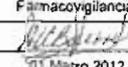
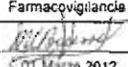
Gravedad / Conocimiento previo.

		GRAVEDAD		
		no grave	grave	total
conocimiento previo	conocida			
	poco conocida			
	desconocida			
	TOTAL			

ANEXO 4

	COMISIÓN DE EVIDENCIA Y MANEJO DE RIESGOS	Código:
	DIRECCIÓN DE EJECUTIVA DE FARMACOPEA Y FARCOVIGILANCIA	CEMAR-DEFFV-P-01-POI-05
	PROCEDIMIENTO OPERATIVO INTERNO PARA EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS	Rev.: 0
		Hoja: 1 de 43

CEMAR-DEFFV-P-01-POI-05
PROCEDIMIENTO OPERATIVO INTERNO
EVALUACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

CONTROL DE EMISIÓN			
	Elaboró :	Revisó :	Autorizó :
Nombre	Q.F.B César Alk Pedrajo Zenteno	Q. María del Carmen Becerril Martínez	Q. María del Carmen Becerril Martínez
Cargo-Puesto	Verificador Especializado "D"	Directora Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia.	Directora Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia.
Firma			
Fecha	01 Marzo 2012	01 Marzo 2012	01 Marzo 2012