



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

41
2

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

"EVALUACION DE LA NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Y FOMENTO DE LA NOTIFICACION VOLUNTARIA A PROFESIONALES DE LA SALUD"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A N :
ALICIA MENA LOPEZ
GUADALUPE MIRIAM PEREZ GOMEZ

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO MURADO 111
DE MURTIYA RELEICION

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO:

PRESIDENTE: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ
VOCAL: Q.F.B. ANGÉLICA DÍAZ MARTÍNEZ
SECRETARIO: Q. CARLOS LARIOS CÁRDENAS
SUPLENTE: M. en C. BENITA MENDIOLA GARCÍA
SUPLENTE: Q.F.B. VALENTÍN ISLAS PÉREZ



SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD



SUSTENTANTES:

ALICIA MENA LÓPEZ
GUADALUPE MIRIAM PÉREZ GÓMEZ



ASESORES:

QFB. ANGÉLICA DÍAZ MARTÍNEZ

Q. CARLOS LARIOS CÁRDENAS

AGRADECIMIENTOS

SECRETARÍA DE SALUD

DIRECCIÓN GENERAL DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD

DIRECCIÓN DE REGULACIÓN SANITARIA DE ESTABLECIMIENTOS

**SUBDIRECCIÓN DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y
NORMAS**

A TODO EL PERSONAL QUE EN ELLA LABORA Y ESPECIALMENTE A:

Q. CARLOS LARIOS CÁRDENAS

QFB. ANGÉLICA DÍAZ MARTÍNEZ

**POR TODO EL APOYO RECIBIDO Y LA ORIENTACIÓN RECIBIDA
DURANTE LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.**

A DIOS

Por haber permitido que
se cumpliera esta meta.

A MIS PADRES

Porque gracias a su cariño, comprensión
y apoyo alcance esta meta.
Gracias por lo que hemos logrado.

A MIS HERMANAS

Porque espero algún día, no muy lejano,
ver una dedicación igual de ellas hacia mí.

A MI TÍA ELMIRA

Por el gran apoyo recibido.

A MIS AMIGAS

**Olivia, Imelda y Verónica,
porque siempre estuvieron conmigo
en los momentos más difíciles,
enseñándome el verdadero significado
de la amistad.**

**A todas aquellas personas que me ayudaron y/o que me dieron una palabra de
aliento.**

GRACIAS, MIL GRACIAS.

ERIC

**Porque los ideales que han
iluminado mi camino,
y que una y otra vez
me han infundido valor para
enfrentarme a la vida
con buen ánimo,
han sido tu amor y tu apoyo.**

**Gracias por estar siempre a mi
lado, apoyándome en todo lo
que he hecho.**

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I. ANTECEDENTES	5
A. Desarrollo de un Medicamento	5
1. Estudios Preclínicos (Eficacia y Toxicidad en Animales)	6
2. Estudios Clínicos	6
a. Fase I (Farmacología en humanos)	6
b. Fase II (Ensayos clínicos iniciales)	7
c. Fase III (Ensayos clínicos comparativos)	7
d. Fase IV (Farmacovigilancia. Seguridad)	8
B. Farmacovigilancia	10
1. Definición	10
2. Historia	10
3. Objetivos	11
C. Reacciones Adversas de los Medicamentos	12
1. Definición	12
2. Clasificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos	12
a. Previsibles	13
1) Sobredosificación o Intoxicación	13
2) Efectos Colaterales	13
3) Efectos Secundarios	13
4) Interacción Medicamentosa	13
b. Imprevisibles	14
1) Intolerancia	14
2) Idiosincracia	14
3) Reacciones Alérgicas y Seudoalérgicas	14
3. Clasificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos según su causa	15
a. Mecanismos de Hipersensibilidad	15
1) Tipo I	15
2) Tipo II	15
4. Clasificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos según su gravedad	16
5. Factores de riesgo para desarrollar Reacciones Adversas de los Medicamentos	16

D. Métodos de Detección de Reacciones Adversas de los Medicamentos	18
1. Sistema de Notificación Voluntaria	18
a. Información que se debe notificar	19
b. Origen de las Notificaciones	20
1) Profesionales de la Salud	20
a) Atención Primaria	20
b) Atención Hospitalaria	20
2) Industria Químico Farmacéutica	21
c. Formato para Notificar Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos	22
2. Sistema de Vigilancia Intensiva	23
a. Sistema de Ámbito Total	23
b. Sistemas de Ámbito Limitado	24
E. Evaluación de Reacciones Adversas de los Medicamentos	26
1. Información Necesaria para Evaluar la Probabilidad de que un Medicamento ha Provocado una Sospecha de Reacción Adversa	26
a. Información del Paciente	26
b. Detalles de la Farmacoterapia	26
c. La relación temporal entre la administración del Medicamento Sospechoso y el Evento Clínico	26
1) La suspensión del medicamento sospechoso	27
2) La reexposición	27
3) La relación con la Patología	28
 II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	 29
 III. OBJETIVOS	 31
A. Objetivo General	31
B. Objetivos Específicos	31
 IV. HIPÓTESIS	 32
 V. DISEÑO EXPERIMENTAL	 33
A. Evaluación de Reacciones Adversas de los Medicamentos	33
B. Fomento a la Notificación Voluntaria	34
 VI. MATERIAL Y MÉTODO	 35
A. Evaluación de los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos	36
B. Fomento a la Notificación Voluntaria	37

	<i>Contenido</i>
VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS	38
A. Evaluación de los Informes de las Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos	38
B. Fomento a la Notificación Voluntaria	41
1. Material Impreso	41
a. Evaluación de los Aspectos Establecidos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)	41
2. Evaluación de la Plática	43
3. Resultados del Estudio Comparativo.	44
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES	56
ANEXOS	57
BIBLIOGRAFÍA	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evaluación de los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos Recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia	38
Tabla 2. Evaluación de los Aspectos del Material Impreso	41
Tabla 3. Cédula 1	42
Tabla 4. Cédula 2	43
Tabla 5. Cuestión ¿Qué es una Reacción Adversa de un Medicamento?	44
Tabla 6. Cuestión: ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una Reacción Adversa de un Medicamento?	46
Tabla 7. Cuestión: ¿Qué es Farmacovigilancia?	48
Tabla 8. Cuestión: ¿Qué actividades realiza un Sistema de Farmacovigilancia?	50
Tabla 9. Cuestión: ¿En qué consiste el Sistema de Notificación Voluntaria?	52
Tabla 10. Cuestión: ¿Conoce el procedimiento de como Notificar las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos?	52

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Cuestión ¿Qué es una Reacción Adversa a un Medicamento?	45
Gráfica 2. Cuestión: ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una Reacción Adversa a un Medicamento?	47
Gráfica 3. Cuestión: ¿Qué es Farmacovigilancia?	49
Gráfica 4. Cuestión: ¿Qué actividades realiza un Sistema de Farmacovigilancia?	51
Gráfica 5. Cuestión: ¿En qué consiste el Sistema de Notificación Voluntaria?	53
Gráfica 6. Cuestión: ¿Conoce el procedimiento de como Notificar las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos?	54

RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la Evaluación de Informes de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM), que fueron enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia de septiembre de 1989a julio de 1995. Así mismo se participó en el Fomento de la Notificación Voluntaria de Sospechas de RAM, a los Profesionales de la Salud de las instituciones: Hospital "José Ma. Rodríguez", Clínicas No. 42 y No. 1 de IMSS y Centro Médico Nacional Siglo XXI (Oncología).

La Evaluación de los informes de Sospechas de RAM, se realizó analizando diversos puntos, encontrándose que de 2,502 informes que llegaron al Centro Nacional de Farmacovigilancia, en únicamente 19 se podía continuar con la valoración, por lo que fue necesario el fomento de la Notificación Voluntaria de Sospechas de RAM.

Las pláticas del fomento para la Notificación Voluntaria se dirigieron a 179 Profesionales de la Salud. Encontrándose que menos del 50% de los Profesionales de la Salud conocían los aspectos relacionados a la Farmacovigilancia antes del fomento y después de realizar el fomento, el 60.61% de los Profesionales cuentan con los conocimientos básicos para poder notificar sospechas de RAM.

El material de apoyo para realizar el fomento fueron pláticas y trípticos, y estos a su vez fueron evaluados con Cédulas establecidas por la Organización Panamericana de la Salud. Los resultados de estas evaluaciones fueron de 43 puntos para la plática y de 39 para los trípticos, lo cual indicó que el material se podía usar tal y como fue elaborado.

INTRODUCCIÓN

Con el desarrollo de medicamentos sintéticos específicos y potentes, se ha tenido que ampliar la responsabilidad del Profesional Farmacéutico hacia la aplicación de conocimientos científicos sobre el uso apropiado de los mismos, con el fin de proteger al público de los peligros inherentes a su uso. Siendo responsabilidad del Gobierno el garantizar la seguridad de los medicamentos mediante la vigilancia de éstos una vez que salen al mercado.

Una de las actividades que el Profesional Farmacéutico debe desarrollar, se refiere a su preparación para participar en los programas de Farmacovigilancia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Farmacovigilancia como *"la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos"*. [1]

La Farmacovigilancia mediante la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos en el estudio de Reacciones Adversas de los Medicamentos en la población humana, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a Reacciones Adversas de los Medicamentos, precisamente cuando el medicamento es usado en la etapa de postcomercialización (fase IV) por un gran número de población en condiciones naturales. De la misma manera la OMS, define a la Reacción Adversa de un Medicamento como *"aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica"*. [1]

En los años 60's con el llamado desastre de la Talidomida, los gobiernos de algunos países establecieron procedimientos para la recolección sistemática de información sobre las Reacciones Adversas que podían producirse después de la administración de un medicamento.

Alcira Elena López

La Asamblea Mundial de la Salud a principios de 1960 estableció en sus resoluciones la creación de un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos.

En 1968 la OMS, inició su proyecto piloto de recolección de notificación voluntaria de informes sobre Reacciones Adversas en diez países. La evaluación de esta experiencia llevó a la OMS a la conclusión de establecer un sistema de vigilancia permanente.

Para que la Notificación Voluntaria se lleve a cabo en condiciones adecuadas se deben notificar todas las Reacciones Adversas observadas tras la administración de un medicamento en la asistencia hospitalaria y extra hospitalaria. Las Reacciones Adversas graves y las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado son de especial interés.

No hay que olvidar que lo que se notifica son sospechas de Reacciones Adversas. Siempre que el médico haya manejado la hipótesis del medicamento como explicación a la aparición de una alteración, esta posibilidad puede notificarse. Es la manera de descubrir reacciones adversas previamente desconocidas.

El hecho de que una Reacción Adversa se notifique, depende de la sospecha por parte del médico prescriptor de la existencia de una relación entre la administración de un medicamento, la aparición de la reacción y su posterior comunicación a través del formato dirigido al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

La Organización de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia determina que la notificación es de diferentes fuentes como: profesionales de la salud tanto del sector público como privado y de la Industria Químico Farmacéutica.

Se debe tener en cuenta que la industria puede recolectar una gran cantidad de datos gracias a la red de visitadores médicos que disponen y que mantienen contacto periódico y directo con el médico. [2,3]

Por todo lo anterior se puede apreciar la importancia que tiene la Notificación Voluntaria, por parte de los usuarios de medicamentos, y la no menos importante y fundamental, el desarrollo del fomento a dicha notificación.

I. ANTECEDENTES

A. DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Siempre que se quiera lanzar un nuevo medicamento al mercado se debe tener en cuenta que no sólo se tienen que sintetizar el principio activo y producir el medicamento, sino que se deben llevar a cabo estudios para conocer si posee la acción farmacológica apropiada, y luego corroborar que sea seguro y eficaz en el hombre. Aunque esto aparentemente es fácil puede llevar hasta 10 años o más.

Durante la fase de investigación, previa a la autorización del uso de un medicamento, los Ensayos Clínicos controlados constituyen la herramienta fundamental para establecer la eficacia y el perfil de Reacciones Adversas de un Medicamento. Entendiéndose por Ensayo Clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos orientada hacia alguno de los siguientes fines [4]:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus Reacciones Adversas y establecer su seguridad.

El recorrido de las etapas del desarrollo de un medicamento, nos permite identificar cuáles son las insuficiencias inherentes a este proceso y como pueden condicionar su posterior desarrollo del fármaco. Para hacer este recorrido, podemos considerar a grandes rasgos dos etapas distintas [5]:

El Desarrollo Preclínico, donde el medicamento se valora en animales de laboratorio.

El Desarrollo Clínico donde se valora y se realiza en humanos.

1. Estudios Preclínicos (Eficacia y Toxicidad en Animales).

En esta fase se realizan diferentes valoraciones encaminadas a tener un producto con características fisicoquímicas acordes con el destino para el que ha sido concebido. Por lo que respecta a la seguridad de los medicamentos, durante este periodo se realizan estudios de toxicidad en animales. Con los estudios de toxicidad aguda se valoran los efectos de dosis crecientes y únicas en los diferentes órganos, de esta manera se determina la frontera entre dosis efectivas y dosis tóxicas.

Los resultados positivos en los estudios de mutagenicidad, valoración de cambios en el material genético de la progenie, rápidos de hacer en bacteria o en células humanas, pueden tenerse en cuenta como alertas tempranas de carcinogénesis incluyendo al menos dos especies, ratas y ratones, y la administración a dosis siempre superiores a las que producen efectos farmacológicos. La administración del fármaco se prolonga durante toda la vida de los animales. Sin embargo, no existe evidencia clara de que la ausencia de potencial carcinogénico en animales signifique lo mismo en humanos.

2. Estudios Clínicos.

Cuando los estudios clínicos en animales han demostrado la eficacia del producto y la falta relativa de toxicidad, puede pensarse hasta entonces en la valoración en humanos.

Se distinguen clínicamente cuatro fases del desarrollo de un medicamento en la etapa clínica, tres anteriores a la comercialización y una cuarta posterior a ésta.

a. Fase I (Farmacología en humanos).

Los estudios de Fase I se diseñan principalmente para evaluar *la seguridad*. La fase I consiste en una prueba inicial del medicamento que se hace en voluntarios sanos jóvenes y viejos, aunque en ocasiones en personas que presentan alguna patología, y se utilizan fracciones mucho más bajas (1/100 a 1/64) de las consideradas activas. Cuando se trata de sustancias que

van a ser usadas como antitumorales o en el tratamiento de SIDA, la valoración se hace directamente en personas enfermas.

De esta evaluación preliminar derivará información sobre la naturaleza y gravedad de las Reacciones Adversas farmacológicamente previsibles.

El objetivo de esta fase es tener conocimiento de los parámetros farmacocinéticos y de la actividad farmacológica del nuevo producto, así como conocer las dosis activas en humanos.

b. Fase II (*Ensayos clínicos iniciales*).

Los estudios clínicos de Fase II determinan la *dosis eficaz* del nuevo fármaco bajo una monitorización y control riguroso. El objetivo principal de la Fase II es establecer la eficacia del fármaco en una población de pacientes y permitir la elección de la dosis adecuada.

Durante esta fase el producto se ensaya en personas que presentan alguna patología buscando confirmar el beneficio que se pretende obtener, se estudian igualmente las dosis más adecuadas y sus variaciones. En esta fase se han distinguido dos partes, una FASE II INICIAL y otra TARDÍA, que de forma arbitraria están separadas por la revisión de los estudios de toxicidad crónica iniciados con antelación en animales. Si durante la fase II inicial se ha observado que el producto es eficaz y la revisión de los estudios de toxicidad en animales lo aconseja se continuará el ensayo con más pacientes (Fase II tardía).

La información que se obtiene en la Fase II se utiliza para diseñar los estudios de Fase III que son a mayor escala y de mayor duración. Los objetivos de la evaluación de la Fase II constituye la fuente principal de los datos para la información básica del producto.

c. Fase III (*Ensayos clínicos comparativos*).

Los estudios en fase III, constituidos por los ensayos clínicos controlados, tratan de confirmar la *eficacia* en muestras representativas de las poblaciones en la cual el nuevo producto va a ser usado, y es el requisito previo para que éste sea comercializado. Se pretende

sobre todo con estos estudios conocer la eficacia del producto y en parte la toxicidad que se puede presentar.

Los ensayos clínicos durante ésta fase suelen llevarse a cabo en un número de pacientes que rara vez supera los 3000. Se trata de pacientes que generalmente no presentan otras patologías salvo la que se pretende aliviar o atenuar con el fármaco que se ensaya y, no suelen tomar, por tanto, otros medicamentos. También, y por lo general, son excluidos niños, personas ancianas y mujeres embarazadas. Quizás las características que mejor subrayan las limitaciones de estos ensayos son las condiciones en las que se llevan a cabo estos estudios y que no son similares a las futuras condiciones del uso real de los medicamentos.

Como ya se mencionó, el empleo de niños, ancianos, mujeres embarazadas o personas con tratamiento o patología concomitantes, es limitado y el conocimiento de sus efectos a largo plazo es escaso. Todo ello hace que la información disponible en el momento de su comercialización sea insuficiente para poder asegurar categóricamente que no existirán riesgos adicionales en la población de pacientes que la utilizaran a partir de ese momento. De aquí nace la necesidad de una actividad continua de valoración de la seguridad de los medicamentos, la cual integra la Fase IV de los estudios clínicos. [6, 7, 8, 9]

d. Fase IV (Seguridad. Farmacovigilancia).

Aunque todo el desarrollo preclínico y clínico hasta la comercialización tiene como objetivo introducir en la terapéutica un producto eficaz y seguro, existirán interrogantes que serán activadas con el uso en una mayor escala del nuevo producto.

La Farmacovigilancia es una tarea absolutamente necesaria, ya que los ensayos clínicos en las Fases II y III no permiten detectar una serie de Reacciones Adversas que pueden producirse una vez que el medicamento está comercializado y es utilizado por una gran parte de la población. [10]

Los estudios toxicológicos en animales excluyen a veces del ensayo clínico en el hombre medicamentos que en un principio parecían prometedores, pero puede ocurrir que los ensayos clínicos no permitan detectar todas las Reacciones Adversas de un Medicamento, por las siguientes razones:

- Los ensayos clínicos se realizan en un número limitado de enfermos, el cual depende de la fase que se está estudiando, y por lo tanto pueden no detectarse aquellas Reacciones Adversas que sean poco frecuentes.
- Se realizan con unos criterios estrictos de selección de los pacientes, que generalmente excluyen a mujeres embarazadas, ancianos, niños, pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es decir, la población en que se ensaya el medicamento es muy restringida y en general no abarca a aquellos grupos particularmente susceptibles a ciertas Reacciones Adversas.
- Asimismo, durante los ensayos clínicos el medicamento se utiliza de acuerdo con protocolos de tratamiento muy concretos y definidos, a los que no siempre se ajusta la práctica asistencial posterior.
- Por último, tampoco pueden detectarse previamente al registro del medicamento las Reacciones Adversas a largo plazo, es decir, que aparecen largo tiempo después de la administración del medicamento, a veces incluso después de varios años. [11, 12]

B. FARMACOVIGILANCIA

1. Definición.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como "la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos", la cual se realiza en la etapa de postcomercialización (fase IV de los estudios clínicos). [1]

2. Historia.

El sentido actual de la Farmacovigilancia tiene su origen en la desgracia provocada tras el uso de la Talidomida, cuando al inicio de los años sesenta se presentó en Alemania Federal un brote de Focomelia, grave deformación congénita hasta entonces extremadamente rara. Pronto se describió la relación causal entre la ingesta de la Talidomida en los primeros meses del embarazo y la aparición de malformaciones en las extremidades.

A partir de ese momento la OMS organizó una reunión sobre Vigilancia Farmacológica Internacional, en Ginebra Suiza en 1968, iniciando un proyecto piloto de recolección de notificaciones sobre Reacciones Adversas en diez países. La evaluación de esta experiencia llevó a la conclusión de establecer un Sistema de Vigilancia Permanente. [13]

En Estados Unidos de Norteamérica, la Agencia Reguladora (Food and Drug Administration, FDA) es la responsable de la detección, análisis y seguimiento de las Reacciones Adversas de los Medicamentos con la finalidad de regular y controlar los medicamentos. Desde 1962 se creó el primer Centro de Información de Medicamentos y a la fecha están funcionando más de 100. [14]

Para España el Centro de Información de Medicamentos se comporta como una verdadera unidad de educación e información y juega un papel especial al actuar como núcleo, suministrando información y llevando a cabo un programa de educación continua para médicos, farmacéuticos, enfermeras y auxiliares en lo que respecta a la Farmacovigilancia. [15]

En 1978, el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y coordinación del programa Internacional de Notificación Voluntaria, estableciendo su sede definitiva en Uppsala. [13]

En 1990 Francia contaba con 30 Centros de Farmacovigilancia regionales. Cuyo personal esta constituido principalmente por médicos aunque también incluye farmacéuticos clínicos y estudiantes médicos residentes. [13]

3. Objetivos.

La Farmacovigilancia tiene como objetivo detectar los efectos adversos de los medicamentos lo más precozmente posible y prioritariamente aquellas Reacciones Adversas que representan mayor gravedad, describir las nuevas Reacciones Adversas que pueden detectarse y evaluar su gravedad y su significancia clínica, confirmar la relación de causalidad entre la Reacción Adversa y el medicamento, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales de la salud y al público sobre estas cuestiones.

C. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

El utilizar un medicamento con fines terapéuticos, puede traer consigo la aparición de efectos no deseados llamados, Reacciones Adversas.

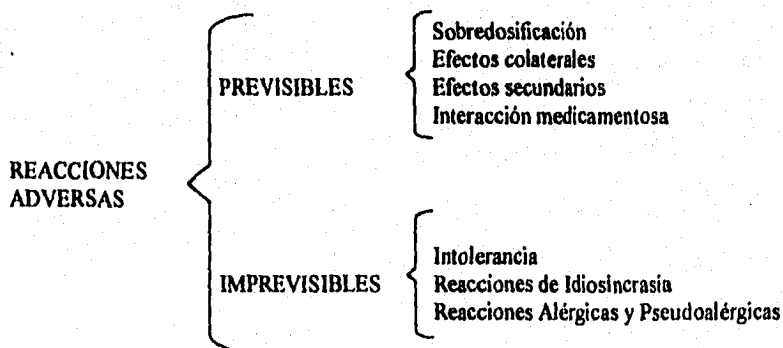
1. Definición.

La OMS define la Reacción Adversa de los Medicamentos como *"aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica"*. [1]

2. Clasificaciones de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Existen diversas clasificaciones de Reacciones Adversas de los Medicamentos, pero la propuesta por la OMS es la más amplia de todas.

La OMS separó los efectos indeseables de los medicamentos como previsibles e imprevisibles. Esto se describe a continuación.



a. Previsibles.

1) Sobredosificación o Intoxicación.

La ingestión deliberada de medicamentos excediendo la dosis recomendada no es considerada como Reacción Adversa, pero sí en aquellos medicamentos que tienen efecto acumulativo y es posible intoxicar a un paciente, si se le administra en forma repetida la dosis terapéutica. La sobredosis también puede ocurrir si el paciente tiene alguna anomalía en los órganos responsables del metabolismo y excreción de dicho medicamento. Por lo tanto los efectos tóxicos de la sobredosis están directamente relacionadas con la cantidad total de fármaco en el organismo y pueden afectar a cualquier individuo siempre que se sobrepasa el valor umbral.

2) Efectos Colaterales.

La mayoría de los medicamentos en su uso actual tienen más de una acción. Por ejemplo, la esencia de la quimioterapia, al administrar un medicamento a dosis con las cuales se logra el máximo efecto terapéutico, es con la mínima expresión de otras acciones farmacológicamente inevitables. Estos son efectos farmacológicos inconvenientes para la terapéutica, pero a menudo no se pueden evitar y se producen con las dosis ordinarias prescritas. Ejemplo, el efecto hipnótico de los antihistamínicos.

3) Efectos Secundarios.

Los efectos secundarios de un medicamento se producen por la consecuencia indirecta e inevitable de la acción del medicamento. Ejemplo, la aparición ocasional de colitis pseudomembranosa durante un tratamiento antimicrobiano, presencia de moniliasis bucal en los pacientes tratados con tetraciclinas.

4) Interacción Medicamentosa.

Dos o más medicamentos que se administran juntos pueden actuar en forma independiente o pueden interactuar, ya sea aumentando o disminuyendo el efecto previsto o provocando una reacción indeseada.

b. Imprevisibles.

1) Intolerancia.

La intolerancia ocurre en los extremos biológicos de la variación biológica en la absorción, excreción y metabolismo y se manifiesta como una actividad elevada del medicamento, es decir, en personas susceptibles es la existencia de un umbral más bajo para los efectos farmacológicos normales de un medicamento. Ejemplo, el tinnitus que sufren algunos individuos al recibir dosis normales o incluso pequeñas de ácido acetilsalicílico. Los periodos prolongados de apnea ocasionalmente experimentados en algunos pacientes a los que se les administró cloruro de suxametonio han sido debidos a la presencia de cifras muy bajas de pseudocolinesterasa.

2) Idiosincrasia.

Son reacciones cualitativamente aberrantes que no se explican por los efectos farmacológicos conocidos del fármaco. Los individuos susceptibles pueden tener un defecto genético que sólo se hace evidente cuando se exponen a un medicamento. Ejemplo, la anemia hemolítica que se produce en personas cuyos eritrocitos carecen de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cuando se les administra primaquina u otros fármacos oxidantes.

3) Reacciones Alérgicas y Pseudoalérgicas.

Son reacciones cualitativamente aberrantes en las que se puede comprobar o, más a menudo, sospechar la intervención de un mecanismo inmunitario. Las reacciones pseudoalérgicas tienen manifestaciones clínicas similares, pero el suceso desencadenante no implica una reacción entre el fármaco y los anticuerpos específicos contra linfocitos T sensibilizantes. [16, 17, 18, 19, 20]

3. Clasificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos según su Causa.

a. Mecanismos de Hipersensibilidad.

El sistema inmunitario es uno de los mecanismos básicos de defensa que tiene el organismo contra sustancias extrañas. Las respuestas inmunitarias deberían por lo tanto ser benéficas para el organismo y en muchos pacientes lo son, pero por razones que no han sido totalmente comprendidas, algunas reacciones producen daño hístico. Estas reacciones dañinas son denominadas colectivamente "*hipersensibilidad*" para indicar que el organismo ha reaccionado en exceso a la sustancia ofensiva.

1) Tipo I.

Las reacciones de Tipo I son las más comunes y pueden reproducirse mediante estudios con animales de experimentación, lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento. Debido a que la frecuencia y gravedad de los efectos dependen de la dosis administrada, estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis administrada para cada paciente en particular.

La hipersensibilidad inmediata es provocada por la reacción antígeno-anticuerpo en la superficie de las células cebadas y basófilas, como resultado de la liberación de mediadores farmacológicamente activos.

2) Tipo II.

Las reacciones Tipo II son las menos comunes y no están relacionadas con la dosis administrada. En la mayor parte de los casos, sólo pueden detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos, lo que ocurre generalmente en el período de postcomercialización.

El daño asociado con el Tipo II es primordialmente una citólisis mediada por el complemento, producida por la reacción del anticuerpo con el antígeno sobre la superficie de las células y el complemento fijador. Los determinantes antigénicos pueden ser parte de la superficie celular como los antígenos de los grupos sanguíneos o pueden estar fijados a la superficie celular de manera que la célula se dañe indirectamente. [16, 21, 22]

4. Clasificación de Reacciones Adversas de los Medicamentos según su Gravedad.

Las Reacciones Adversas de los Medicamentos se clasifican de acuerdo a su gravedad en:

- **Leve:** No requiere suspensión del fármaco, ni antidotos u otro tratamiento. No prolonga la hospitalización.
- **Moderada:** Requieren suspensión del fármaco, tratamiento y prolonga la hospitalización.
- **Grave:** Pone en peligro la vida del paciente.
- **Fatal:** Muerte. [24, 25]

5. Factores de Riesgo para Desarrollar Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Existen diversos factores de riesgo para desarrollar Reacciones Adversas de los Medicamentos en los usuarios, por lo que es importante considerar estos factores para evitar la aparición de Reacciones Adversas.

- ◆ **Edad.** Las Reacciones Adversas de los Medicamentos se producen más frecuentemente en los pacientes muy jóvenes y en los ancianos. En los neonatos, el metabolismo no está completamente desarrollado. En los ancianos, la eliminación está reducida pudiendo producirse acumulación del fármaco, particularmente con aquellos de vida media larga, aumentando el riesgo de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

- ◆ ***Insuficiencia Renal.*** La insuficiencia renal aumenta el riesgo de Reacciones Adversas de los Medicamentos debido al retraso en la eliminación de los fármacos que se excretan por riñón.
- ◆ ***Insuficiencia Hepática.*** La disminución de la función hepática es un problema para aquellos fármacos cuya principal vía de eliminación es el metabolismo.
- ◆ ***Estados Patológicos.*** En pacientes con más de una patología, puede ocurrir que una de esas patologías afecte la seguridad de utilización de un medicamento que se está empleando para otra de ellas.
- ◆ ***Factores Genéticos.*** El riesgo de desarrollar una Reacción Adversa es también, debido a las características genéticas de cada individuo. Un ejemplo de la importancia de los factores genéticos en el riesgo de aparición de Reacciones Adversas de los Medicamentos, es el aumento de la incidencia de anemia hemolítica que se produce con ciertos fármacos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- ◆ ***Antecedentes de Reacciones Adversas de los Medicamentos.*** Las Reacciones Adversas de los Medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes que han experimentado anteriormente algunas de ellas, por lo que es importante observar cualquier referencia de algunas Reacciones Adversas en la historia clínica del paciente.
- ◆ ***Historia General de Alergias.*** Los pacientes con historia general de alergia son más propensos a desarrollar alergia a un fármaco. [26, 27, 28, 29, 30, 31]

D. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

Para el seguimiento de Reacciones Adversas de los Medicamentos se han establecido diversos métodos, como son el Sistema de Notificación Voluntaria, Sistema de Vigilancia Intensiva.

1. Sistema de Notificación Voluntaria.

El Sistema de Notificación Voluntaria es el método basado en la información espontánea de todas aquellas posibles Reacciones Adversas de los Medicamentos que detectan en la práctica diaria los Profesionales de la Salud, tanto del ámbito hospitalario como extra hospitalario. Las notificaciones se remiten a un Centro de Farmacovigilancia, que es el encargado de evaluar la información acumulada.

La Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas tiene como principales ventajas:

- Participación activa de todos los Profesionales de Salud.
- Control de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.
- Extensión a toda la población y a todos los medicamentos.
- Recolección de datos abierta permanentemente.
- Utiliza una metodología sencilla.
- Es económico.

Algunas de sus desventajas son:

- ⇒ Detecta con gran dificultad las reacciones diferidas en el tiempo (carcinogénica y teratogénicas).
- ⇒ Presenta sesgos de selección y de información.
- ⇒ La baja participación de los profesionales de salud genera infranotificación.
- ⇒ Aparecen con relativa frecuencia falsas alarmas.
- ⇒ La tasa de notificación no es constante.

Para llevar a cabo el Sistema de Notificación Voluntaria es necesario disponer de formatos que permitan describir las características de las Reacciones Adversas de los Medicamentos observada; indicar el o los medicamentos sospechosos, con indicación de las dosis diarias y totales; resultados de pruebas de laboratorio importantes útiles en la determinación de la causalidad de la Reacción Adversa y el medicamento; las características del paciente, tales como edad, sexo y las patologías que presente el paciente, entre otros datos, que sirvan para la posterior evaluación y valoración de los informes de sospechas de Reacciones Adversa de los Medicamentos.

a. Información que se debe notificar.

Se deben notificar todas las Reacciones Adversas observadas después de la administración de un medicamento en la asistencia hospitalaria y extra hospitalaria. De especial interés son las Reacciones Adversas graves y las producidas por fármacos de reciente introducción en el mercado. Las principales reacciones que se deben notificar son:

- ◊ Reacciones a fármacos de reciente introducción en terapéutica
- ◊ Reacciones mortales
- ◊ Reacciones que pongan en peligro la vida del paciente
- ◊ Reacciones que provoquen ingreso hospitalario
- ◊ Reacciones que alarguen la estancia hospitalaria
- ◊ Reacciones que provoquen ausencia laboral o escolar
- ◊ Reacciones que provoquen malformaciones congénitas
- ◊ Reacciones que provoquen efectos irreversibles

No se debe olvidar que únicamente lo que se notifica son sospechas de Reacciones Adversas, siempre que el clínico* haya manejado la hipótesis del medicamento como explicación a la aparición de una alteración, esta posibilidad puede notificarse. Esta es la manera de descubrir Reacciones Adversas previamente desconocidas.

* Clínico: El concepto incluye a Médicos y Farmacéuticos, siempre que estos últimos estén integrados al equipo de salud.

b. Origen de las Notificaciones.

La notificación de una Reacción Adversa dependerá de que el médico prescriptor, sospeche de la existencia de una relación entre la administración de un medicamento y la aparición de la misma.

La Organización del Sistema de Farmacovigilancia determina que la notificación puede provenir de diferentes fuentes como: Profesionales de la Salud tanto del sector público como privado, atención primaria, atención hospitalaria y notificaciones por parte de la Industria Químico Farmacéutica.

1) Profesionales de la Salud.

a) Atención primaria.

El interés de la atención primaria como origen de notificaciones se debe al tipo de población que cubre, a la relación continua y personal con los pacientes, al mejor estado de salud de éstos, a la menor frecuencia de politerapia ya que es el "nivel" donde se realizan los controles para canalizar a una especialidad. Muchas veces son los primeros en observar una Reacción Adversa. Las notificaciones de atención primaria se caracterizan por incluir pocos medicamentos, además de ser de un alto nivel de consumo.

b) Atención hospitalaria.

El hospital es una fuente importante de datos por las características que presenta y son:

- ⇒ Gravedad de las Reacciones Adversas que se presentan en el medio hospitalario.
- ⇒ Seguimiento que se hace de los pacientes.
- ⇒ Control de la medicación.
- ⇒ Exploraciones complementarias que se realizan.

Las notificaciones del hospital se caracterizan por referirse a pacientes en mal estado, con múltiples patologías, tratados con un gran número de medicamentos, muchos de ellos de uso exclusivamente hospitalario.

2) Industria Químico Farmacéutica.

La notificación por parte de la Industria debe tener carácter obligatorio como se tiene en ejemplo y por mencionar alguno en España en el artículo 57 de la Ley del Medicamento dice *"los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos están también obligados a declarar a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostentan competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimientos y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan"*.^[32]

En otros países, como Estados Unidos de Norteamérica, la Agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA), recibe la mayor parte de notificaciones de los laboratorios farmacéuticos. Puede considerarse este aspecto como positivo ya que es una forma de responsabilizarse no sólo en ventas, sino también de la seguridad de sus productos una vez introducidos al mercado.

En México en 1989 la Secretaría de Salud emitió un oficio dirigido a los directores médicos de cada laboratorio productor, el cual indica que *el Director Médico es el responsable de la información tanto médica como de la difusión científica inherente a sus productos, de igual manera proporcionar la información sobre los estudios de postcomercialización*. Con esto se obliga al laboratorio productor a responsabilizarse no sólo de la producción y calidad de los medicamentos, sino también de la seguridad de sus productos una vez introducidos al mercado.

Se debe tener en cuenta que la industria puede recolectar una gran cantidad de datos gracias a la red de visitadores médicos con la que disponen y que mantienen contacto directo y periódico con el médico.

c. Formato para Notificar Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, se notifican en un formato, el cual es un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de Reacción Adversa de un Medicamento.

Los datos que son necesarios informar y están contemplados en el formato se refieren al paciente, al medicamento, y a la descripción de la Reacción Adversa.

Los datos referidos al paciente son:

- Nombre, éste se solicita para localizar notificaciones repetidas.
- Edad, es de utilidad para identificar grupos de riesgo.
- Peso, que es útil para detectar casos de sobredosificación.

Los datos referidos al medicamento son:

- ◆ Dosis diaria.
- ◆ Vía de administración.
- ◆ Tiempo de exposición del paciente con el medicamento.
- ◆ Nombre genérico y comercial del medicamento, ante la posibilidad de Reacciones Adversas a excipientes o formas farmacéuticas.
- ◆ Motivo de la prescripción ya que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición del efecto no deseado.

Acompañando la descripción de la Reacción Adversa, se hace constar:

- Fecha de inicio y término de la Reacción Adversa y
- Desenlace, estos son datos que ayudan a valorar la gravedad de la Reacción Adversa.

El formato puede ir acompañado de hojas anexas, con observaciones del médico que incluyan cualquier otro dato que él considere de interés para la evaluación de la Reacción Adversa.

Toda la información tanto del paciente como del notificador es de carácter confidencial.
[32, 33, 34, 35]

2. Sistema de Vigilancia Intensiva.

La detección de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, objetivo central de la Farmacovigilancia, requiere del empleo de la metodología empleada en la epidemiología, lo que obedece a consideraciones de naturaleza ética, aunque sus premisas de selección son las mismas que se emplean en el desarrollo de cualquier estudio de investigación, es decir, que deberá estar acorde con los objetivos perseguidos y con la disponibilidad de recursos tanto humanos como económicos.

La selección de metodología deberá iniciarse determinando el ámbito de trabajo, es decir, la cobertura humana y la medicamentosa.

a. Sistema de Ámbito Total.

Se denominan Sistemas o Programas de Ámbito Total a aquellos que cubren la totalidad de la población y los medicamentos y consiste en la recolección de datos acerca de efectos que puedan considerarse como inducidos por los medicamentos, tarea que se lleva a cabo de manera sistemática y detallada. Existen dos variedades de este tipo de estudios cuya diferencia radica en el momento en el que se recopila la información, es decir, cuando ésta se efectúa antes o en el momento en que sucede la Reacción Adversa Medicamentosa, se denominan Prospectivos; y cuando se lleva a cabo en forma posterior al desarrollo de la Reacción Adversa, se les designa como Retrospectivos.

Dentro de la variedad Restrospectiva, el prototipo lo constituye el método de Record Linkage (conexión de archivos) adoptado por pocos países, entre ellos Canadá e Inglaterra. Esta metodología permite establecer índices de incidencia y efectuar cálculos de riesgo relativo de Reacciones Adversas Medicamentosas, aunque para el logro de esta finalidad es requisito indispensable el análisis extremadamente cautelosos de los datos ya que la presencia de

cualquier variable de confusión adicional puede dar lugar a confusiones erróneas. Otro tipo de estudios son los denominados Revisión de Historias Clínicas, cuyo objetivo es la detección de Reacciones Adversas de los Medicamentos que no fueron notificadas. En tanto que la Detección Indirecta de las Reacciones Adversas de los Medicamentos a través de la dispensación de los mismos es considerada como un método ubicado en la vertiente Prospectiva.

b. Sistemas de Ámbito Limitado.

Dentro de los Programas de Vigilancia Intensiva se encuentran los Sistemas de Ámbito Limitado, así referidos por incluir un número limitado de medicamentos (centrados en el medicamento), o grupos específicos de pacientes (centrados en los pacientes), los cuales pueden ser de tipo prospectivo o retrospectivo. Este tipo de Programas se implementan en el hospital.

Los sistemas centrados en el medicamento, especialmente los de tipo prospectivo, son de utilidad en la detección de Reacciones Adversas de los Medicamentos de elevada incidencia o graves así como, las provocadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado o para medicamentos de uso exclusivamente hospitalario.

Los sistemas centrados en el paciente tienen como objetivo principal determinar y evaluar la influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, tales como: edad, sexo, padecimientos concurrentes, entre otros, para lo cual se seleccionan grupos integrados por los pacientes que se consideran más susceptibles de experimentar las Reacciones Adversas Medicamentosas.

Entre las desventajas que se mencionan para el desarrollo de estos dos sistemas (centrado en el paciente y en el medicamento) esta el tamaño reducido de los grupos de población estudiados, el periodo de observación generalmente corto y la falta de continuidad de

la información una vez terminado el estudio. Estos factores pueden redundar en la incapacidad para detectar reacciones poco frecuentes o de inicio tardío.

Al comparar las variedades retrospectivas y prospectivas de este tipo de estudios, destaca el hecho que estos últimos requieren de un mayor número de recursos humanos y de una dotación económica más cuantiosa, sin embargo, ofrecen una mayor precisión en los resultados obtenidos puesto que en la primera de estas variedades los datos se obtienen a partir de las historias clínicas, cuya calidad puede variar de manera importante.

Por último, cuando el objetivo perseguido consiste en confirmar o refutar la existencia de una relación entre una Reacción Adversa y cierta(s) variable(s), será necesario el empleo de las técnicas epidemiológicas: estudios de casos y controles o estudios de cohorte. [36, 37, 38]

E. EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

1. Información Necesaria para Evaluar la Probabilidad de que un Medicamento ha Provocado una Sospecha de Reacción Adversa.

Es necesario contar con la información mínima necesaria para poder valorar la probabilidad de que un medicamento ha ocasionado una Reacción Adversa, dicha información debe estar contemplada en el formato que se utiliza para informar las sospechas de Reacciones Adversas.

a. Información del Paciente.

La información del paciente es importante para sospechar que un fármaco ha provocado una Reacción Adversa ya que puede haber síntomas que se deban a la propia patología del paciente. El nombre del paciente se solicita para localizar notificaciones repetidas, la edad es útil para identificar grupos de riesgo y el peso es necesario para detectar casos de sobredosificación.

b. Detalles de la Farmacoterapia.

Es importante conocer la farmacoterapia que está recibiendo el paciente o que ha recibido recientemente, con el fin de valorar con seguridad el agente que tiene más probabilidad de ser el causante de la Reacción Adversa. Las dosis son necesarias, ya que generalmente las dosis más altas están asociadas con una mayor manifestación de Reacciones Adversas. Se precisa también el tiempo de tratamiento, o sea el inicio y término de la farmacoterapia, lo cual ayuda a sugerir una relación de causalidad. [39, 40]

c. La Relación Temporal entre la Administración del Medicamento Sospechoso y el Evento Clínico.

Si la historia clínica es revisada cuidadosamente, muchas manifestaciones clínicas pueden haber empezado antes de la administración del medicamento, pero si el evento ocurrió después que el medicamento fue administrado, entonces puede decirse que si existe una

relación temporal. Esta opinión puede obviamente ser reconsiderada en relación a una manifestación clínica particular; por ejemplo, la aparición de un tumor poco después de empezar la administración, puede considerarse temporalmente relacionada a ese medicamento, pero la hepatotoxicidad que pudiera ocurrir un mes después del suministro de un medicamento puede ser más sospechosa.

1) La suspensión del medicamento sospechoso.

La suspensión del medicamento sospechoso es el segundo factor que se relaciona con los cambios en la manifestación clínica de una Reacción Adversa a un Medicamento si éste es suspendido. Esta consideración es dependiente de cuántos medicamentos u otras posibles causas de la Reacción Adversa son suspendidas al mismo tiempo. Es muy útil cuando es posible eliminar solamente una causa y permitir una discreta consideración de la suspensión del medicamento.

Si una manifestación clínica se atenúa o desaparece al suspender un sólo medicamento, la relación se hace más sospechosa. Si algunos factores etiológicos sospechosos son discontinuados simultáneamente, entonces, a menos que se lleve a cabo una reexposición para cada factor separadamente, la relación puede sólo ser considerada posible para todos los factores.

2) La reexposición.

La reexposición es la tercera consideración que se relaciona con la posibilidad de que la manifestación clínica se presente o no, cuando el medicamento sospechoso es administrado nuevamente; desde luego, en muchos casos, es inapropiado readministrar un medicamento que es sospechoso de causar un evento clínico perjudicial.

Además, esta situación particular es muy cuestionable cuando este evento es irreversible, como en caso de muerte, defectos teratogénicos y daño permanente a un órgano, en otros casos tales como el aumento de enzimas del hígado o efectos similares, la reexposición bien supervisada y manejada puede ser de gran utilidad, particularmente cuando el paciente

debe tomar un medicamento en especial por un período de tiempo prolongado. Este punto se destaca en el caso de medicamentos como la fenotiazina o medicamentos anticonvulsivos, donde el rango de elección es relativamente limitado y la necesidad de una terapia a largo plazo es necesaria. Es recomendable que si la reexposición se lleva a cabo, sea hecha bajo una cuidadosa supervisión y con el conocimiento y anuencia del paciente.

3) La relación con la patología.

La relación con la enfermedad es el último factor a ser evaluado, es el más importante y más difícil, la patología que padece el paciente y, que puede presentarse a confusión. Existen un gran número de manifestaciones clínicas que pueden ser igualmente atribuibles a la enfermedad subyacente o al medicamento. Un ejemplo podrían ser las arritmias en pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos. En algunos casos los medicamentos antiarrítmicos pueden también causar arritmias, de modo que la aparición de una arritmia en esos pacientes resulta difícil de atribuirle al medicamento o a la patología. En algunos casos el asunto puede ser resuelto a través del proceso de suspensión y reexposición del medicamento. [41, 42, 43, 44, 45, 46]

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Gobierno es el responsable de garantizar la seguridad de los medicamentos y es a través de la Secretaría de Salud, y en particular a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, que establecerá el Programa Permanente de Farmacovigilancia con el objetivo principal de optimizar y racionalizar la terapéutica en el país.

La base primordial de todo Sistema de Farmacovigilancia es la Notificación Voluntaria, la cual se lleva a cabo mediante los informes de los Profesionales de la Salud, tanto del sector público como privado, así como la Notificación Obligatoria por parte de los laboratorios productores.

La notificación de Reacciones Adversas en el país, ha tenido avances, pero han sido lentos, ya que desde 1989 la Secretaría de Salud emitió un oficio dirigido a los Directores Médicos de cada laboratorio productor, el cual indica que el Director Médico es el responsable de la información tanto médica como de la difusión científica inherente a sus productos, de igual manera debe proporcionar la información sobre los estudios de Fase IV.

No obstante la emisión del oficio, el número de notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas reportadas es menor que las Reacciones que realmente ocurren. Esto es debido en parte a la falta de conocimiento de como notificar una sospecha de Reacción Adversa de los Medicamentos, la falta de tiempo, información o simplemente falta de motivación suficiente para llenar la hoja de notificación, la dificultad para ampliar o complementar la información sobre los casos que se comunican, la imposibilidad de proporcionar índices de incidencia, el no poder obtener los datos completos de todos los casos de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, son otros factores que influyen en la participación de la Notificación Voluntaria, y que así mismo se refleja en los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

Por lo anteriormente expuesto se visualiza la problemática existente en los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, por lo que se hace necesario su evaluación, así como realizar un proyecto piloto para proponer el fomento de la Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas de los Medicamentos en el Programa Permanente de Farmacovigilancia en México.

III. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los informes de notificación de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia y coadyuvar a fomentar la Notificación Voluntaria a los Profesionales de la Salud.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
2. Fomentar la Notificación Voluntaria mediante un proyecto piloto, a los Profesionales de la Salud.

IV. HIPÓTESIS

El motivar a los Profesionales de la Salud a notificar las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos detectados en la población mexicana, incrementará la participación de éstos, colaborando con el envío de informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Alida Mena López

V. DISEÑO EXPERIMENTAL

A. EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

SELECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Seleccionar los informes que envían mensualmente los laboratorios productores de medicamentos, acerca de las sospechas de RAM de sus productos (de septiembre de 1989 a julio de 1995).



EVALUACIÓN

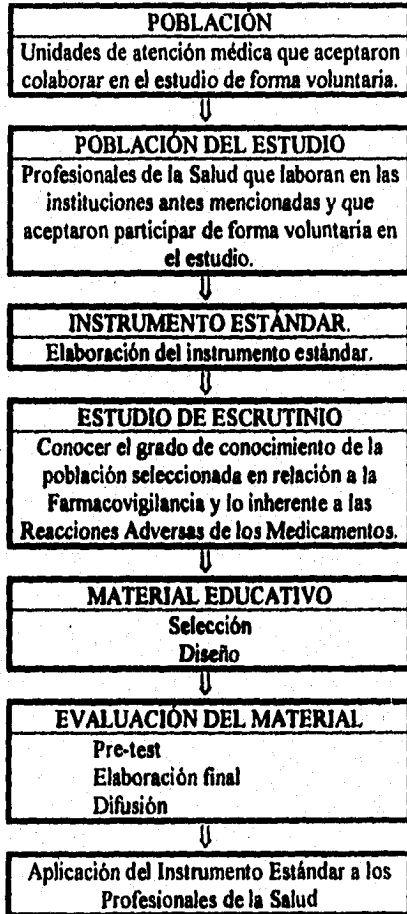
Evaluar los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos de acuerdo a los puntos establecidos en el formato emitido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.



FORMATO

Llenado del formato con los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

B. FOMENTO A LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA



VI. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo, durante los meses de febrero a julio de 1995.

Se realizó un proyecto piloto para el fomento de la Notificación Voluntaria en las siguientes instituciones: Hospital "José Ma. Rodríguez", Clínica Auxiliar de Medicina Familiar de la Empresa periodística "Excelsior", Clínicas No. 42 y No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social y Centro Médico Nacional Siglo XXI (Oncología).

La población estuvo integrado por Médicos Generales, Familiares, Especialistas, Residentes y pasantes de la carrera de Medicina, que laboran en las instituciones antes mencionadas y que aceptaron participar en forma voluntaria para la realización de este estudio.

Se realizó la evaluación de los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, que llegaron de septiembre de 1989 a julio de 1995 al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

El estudio se realizó en diferentes etapas con la finalidad de cumplir con los objetivos planteados.

A. EVALUACIÓN DE LOS INFORMES DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

1. Se seleccionaron los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos que envió la Industria Químico Farmacéutica de sus productos (de septiembre de 1989 a julio de 1995).

La evaluación se realizó en forma sistematizada y selectiva, es decir debían cumplir con el primer punto para continuar con el siguiente punto y si no era así se eliminaba. Los rubros considerados fueron los siguientes:

- a. Informes que incluyeran Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas.
- b. Informes de sospechas de Reacciones Adversas desarrolladas en la población Mexicana.
- c. Datos completos del paciente, nombre o iniciales, edad, peso, sexo.
- d. Resumen de la historia clínica, incluyendo antecedentes sobre exposiciones previas al mismo medicamento, cirugías previas, detalles médicos relevantes e historia de alergias y de atopia.
- e. Datos del medicamento sospechoso, como son nombre comercial, nombre genérico, presentación, así como confirmar la administración del mismo antes del evento adverso.
- f. Datos de la Medicación. Dosis diarias y totales (unidad, frecuencia, tiempo de exposición), vías e indicación, así como de la farmacoterapia concomitante. La indicación de la medicación indica la patología de base la cual, a veces, puede contribuir a la aparición del evento adverso.
- g. Descripción de la Reacción. Signos y síntomas. Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de los signos y síntomas de la Reacción Adversa disminuyó o desapareció totalmente después de suspender el medicamento implicado.
- h. Tratamiento para la Reacción. Tratamiento para la Reacción, si es que lo hubo.
- i. Reexposición. Características de evolución después de la readministración del medicamento, si es que hubo reexposición.
- j. Resolución de la Reacción. Estos datos ayudan a valorar la gravedad de la Reacción Adversa.

2. Con la información obtenida se llenó el formato para informar las sospechas de RAM emitidos y distribuidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia (Anexo 4).

B. FOMENTO A LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA

1. *Población.* Las instituciones seleccionadas fueron aquellas que aceptaron colaborar en el estudio, tanto del sector público como privado, y fueron: Clínica Auxiliar de Medicina Familiar de la Empresa periodística "Excelsior", Clínicas No. 1 y No. 42 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital "José Ma. Rodríguez" y Centro Médico Nacional Siglo XXI (Oncología).
2. Los Profesionales de la Salud fueron los profesionales que laboran en estas unidades y que aceptaron colaborar en forma voluntaria para realizar el estudio.
3. Se elaboró el instrumento estándar (Anexo 1), para conocer el grado de conocimiento de los Profesionales de la Salud en relación a la Farmacovigilancia, como es el conocimiento inherente a las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM), factores de riesgo para desarrollar RAM, las actividades que realiza un Sistema de Farmacovigilancia, la Notificación Voluntaria y el procedimiento para notificar sospechas de RAM.
4. Se realizó un estudio de escrutinio para conocer el grado de conocimiento de los Profesionales de la Salud.
5. De acuerdo al grado de conocimiento se seleccionó y diseñó el material educativo para realizar el proyecto piloto del fomento a la Notificación Voluntaria para informar las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos. El material seleccionado y diseñado fueron pláticas y material impreso (Triptico) (Anexos 2 y 3).
6. Una vez diseñado el material fue evaluado (pre-test) antes de la elaboración final y difusión, de acuerdo a las pautas establecidas por la Organización Panamericana de la Salud.
7. Se aplicó el instrumento estándar y se realizó la comparación de los resultados del estudio de escrutinio con los resultados obtenidos después de utilizar el material educativo.

VII. RESULTADOS Y ANÁLISIS

A. EVALUACIÓN DE LOS INFORMES DE LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

La Evaluación se llevó a cabo de acuerdo a los parámetros establecidos en el formato de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, y fue de manera sistemática y selectiva por lo que si cumplían con los datos para llenar el formato se continuaba y si no se eliminaban. Se obtuvieron los siguientes resultados:

DATOS A EVALUAR	CUMPLEN	NO CUMPLEN
Informes en los que se incluyen notificaciones.	394	2,108
Informes de sospechas de población Mexicana.	76	318
Datos completos del paciente.	71	5
Resumen de la historia clínica.	39	32
Datos del medicamento sospechoso.	32	7
Datos de Medicación concomitante.	30	2
Descripción de la Reacción.	26	4
Tratamiento para la Reacción.	21	5
Reexposición.	0	21
Resolución	19	3
TOTAL DE INFORMES PARA LLENAR EL FORMATO		19

Tabla 1. Evaluación de los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos Recibidos en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Los informes enviados por 18 laboratorios productores de medicamentos, 16 por periodos bimestrales, 1 trimestral y 1 semanal, durante septiembre de 1989 a julio de 1995, fue un total de 2,502, de los cuales 2,128 no incluyeron notificación alguna de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, por lo que únicamente se evaluaron 394 notificaciones.

De estos 394 informes que incluían notificaciones, 76 notificaciones eran del país y las 318 restantes eran notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas observadas en otros países.

De las 76 notificaciones que fueron del país 71 incluían los datos del paciente, es decir nombre o iniciales, edad, peso, sexo. El nombre sirve para localizar notificaciones repetidas, la edad y peso sirven para conocer si existió una sobredosificación.

Las notificaciones que describían un resumen de la historia clínica, incluyendo datos como antecedentes sobre exposiciones previas al mismo medicamento, cirugías previas, detalles médicos relevantes e historia de alergias, fueron 39. Estos datos son importantes, ya que si una persona ha sufrido reacciones adversas previas, es más probable que presente otras reacciones.

Los datos del medicamento sospechoso, como son nombre comercial, nombre genérico, presentación, los cubrieron 32 notificaciones.

De estas 32 notificaciones, únicamente 30 incluyeron datos de medicación como: unidad, frecuencia, vías, indicación, tiempo de exposición utilizadas del medicamento sospechoso, así como de cualquier otro medicamento que el paciente estuviera tomando en el momento de presentar la Reacción. Esto es para conocer posibles interacciones de medicamentos, o para conocer si la reacción fue realmente una reacción o una sintomatología propia de la enfermedad.

La descripción de la Reacción Adversa: signos, síntomas, duración, tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, la incluían 26 notificaciones.

Las notificaciones que incluyeron el tratamiento que dieron para la Reacción fueron 21. El tratamiento de la Reacción sirve para conocer si requirió hospitalización, si la prolongó, si causó incapacidad temporal o incapacidad permanente.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Alicia Mena López

En ninguna de las notificaciones se menciona la reexposición, de la persona con el medicamento, pero debido a que no siempre es posible llevarla a cabo, se pide ya que cuando se realiza es el rubro de mayor importancia en la valoración de los informes.

El desenlace de la Reacción la incluyeron únicamente 19 notificaciones. Con lo cual sólo quedaron 19 informes de sospechas de Reacciones Adversas para poder llenar el formato de notificación voluntaria emitido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

B. FOMENTO DE LA NOTIFICACIÓN VOLUNTARIA

1. Material Impreso.

a. Evaluación de los Aspectos Establecidos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

El material impreso elaborado cumplió diversos aspectos, con lo cual fue posible establecer su efectividad potencial, tal como lo indica la OPS y que todo material educativo debe cumplir, como se puede observar en la tabla 2.

ASPECTOS	EVALUACIÓN
ATRACCIÓN	El mensaje fue lo suficientemente atractivo e interesante que despertó y mantuvo la atención de los profesionales.
COMPRESIÓN	El mensaje fue fácilmente entendido y solamente tuvo una interpretación.
ACEPTACIÓN	El mensaje fue aceptado ya que los médicos opinaron que era de suma importancia para su labor clínica.
IDENTIFICACIÓN	Los Profesionales de la Salud consideraron que el mensaje les compete y que el enfoque estuvo dirigido a ellos.
PERSUASIÓN	El mensaje fue lo suficientemente convincente que logró cambios de actitudes y conductas por parte de los Profesionales de la Salud.

Tabla 2. Evaluación de los Aspectos del Material Impreso.

Los trípticos elaborados fueron evaluados con una cédula aplicada a 39 Profesionales de la Salud que no participaron en el fomento, como se puede observar en la tabla 3, la cédula que se utilizó para evaluar el material impreso diseñado para el Fomento a la Notificación Voluntaria, cumplió las especificaciones establecidas por la OPS, teniendo un puntaje de 39 lo que indicó que se podía utilizar ese material como se había realizado.

En escala de 1 a 5, se califica de acuerdo al grado de cumplimiento, donde 5 corresponde a cumplimiento total, 4 corresponde a un buen cumplimiento, 3 significa cumplimiento, 2 es cumplimiento regular y 1 significa incumplimiento.					
CRITERIOS ESPECÍFICOS	1	2	3	4	5
1. Presenta un tema específico en forma completa.					X
2. El mensaje es fácilmente comprensible.					X
3. Las ilustraciones aclaran o complementan lo escrito.				X	
4. El tamaño de la letra facilita la lectura.					X
5. Existen elementos para resaltar ideas importantes, por ejemplo tipo, tamaño, marcación de letra, colores, etc.					X
6. La calidad de la ortografía, gramática, puntuación y redacción es apropiada.					X
7. No está saturado de información escrita.					X
8. Usa lenguaje que la población a la que va dirigido entiende.					X
TOTALES PARCIALES	0	0	0	4	35
PUNTUACIÓN TOTAL					39
DECISIÓN	PUNTAJE				
Usar como está	35-40 puntos				
Necesita reformas	16-35 puntos				
Rechazado	menos de 15 puntos				
RESULTADO	39 PUNTOS (Usar como está)				

Tabla 3. Cédula 1.

2. Evaluación de la Plática.

Como se puede observar en la tabla 4, para la evaluación de la plática dirigida a los Profesionales de la Salud para fomentar la Notificación Voluntaria se utilizó la cédula 2, la cual cumplió con las especificaciones establecidas por la OPS, obteniendo como resultados un puntaje igual a 43 lo cual indicó que estaba bien difundida la información y así mismo cumplió el objetivo planteado, cabe señalar que la evaluación de las pláticas a través de la cédula fue realizada por los Profesionales a los cuales se dirigió la plática.

En escala de 1 a 5, se calificó de acuerdo al grado de cumplimiento, donde 5 corresponde a cumplimiento total, 4 corresponde a un buen cumplimiento, 3 significa cumplimiento, 2 es cumplimiento regular y 1 significa incumplimiento.					
CRITERIOS ESPECÍFICOS	1	2	3	4	5
1. Presenta una tarea específica.					X
2. El tema se comprende fácilmente.				X	
3. Se escucha apropiadamente.					X
4. El lenguaje es comprensible.					X
5. Proporciona elementos para la participación de la audiencia.					X
6. Se refiere a un sólo tema.					X
7. El mensaje no se presta a interpretaciones ambiguas.				X	
8. Respeta la libertad de decisión, en lugar de manipular la audiencia.					X
9. Se ha determinado la audiencia para quien va dirigido en términos de nivel educativo y características profesionales.					X
TOTALES PARCIALES	0	0	0	8	35
PUNTUACIÓN TOTAL					43
DECISIÓN	PUNTAJE				
Usar como está	40-45 puntos				
Necesita reformas	21-39 puntos				
Rechazado	menos de 20 puntos				
RESULTADO	43 PUNTOS (Usar como está)				

Tabla 4. Cédula 2.

3. Resultados del Estudio Comparativo.

Se realizó el fomento de la Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas de los Medicamentos, a 179 Profesionales de la Salud que laboran en las siguientes instituciones: Hospital "José Ma. Rodríguez", Clínica Auxiliar de Medicina Familiar de la Empresa periodística "Excelsior", Clínicas No. 42 y No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social y Centro Médico Nacional Siglo XXI (Oncología).

El fomento se realizó estableciendo estrategias que primeramente fue un estudio de escrutinio y luego un estudio comparativo a través de un instrumento estándar con diferentes cuestiones, obteniéndose los resultados que se muestran en las siguientes tablas.

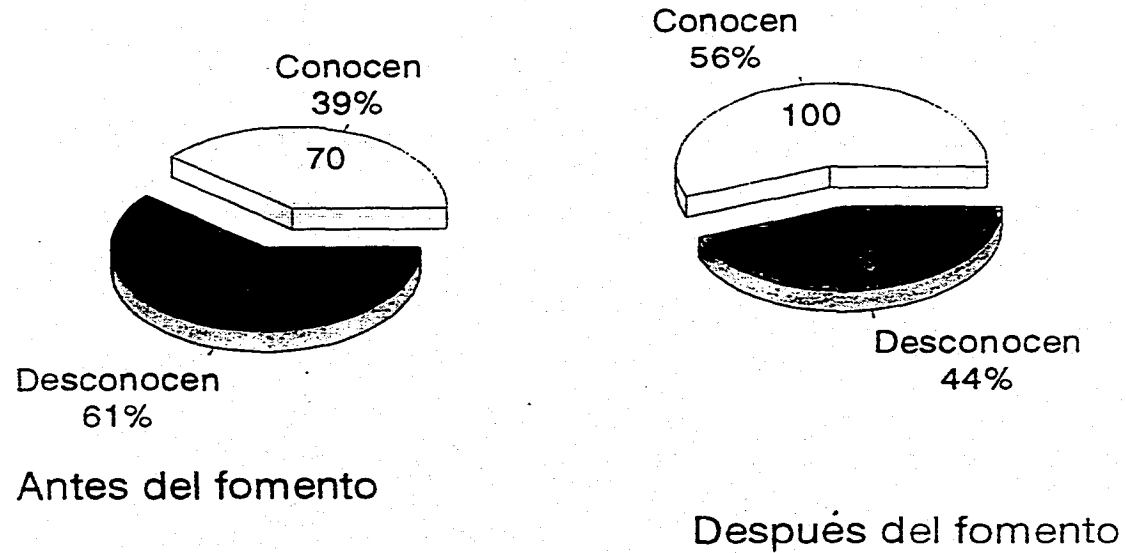
Opciones	FOMENTO			
	ANTES		DESPUÉS	
	Profesionales	Porcentaje	Profesionales	Porcentaje
a) Todo efecto provocado por un medicamento.	41	22.90	30	16.75
b) Aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica.	70	39.10	100	55.86
c) Todo efecto perjudicial e indeseable que aparece con dosis mayores a las utilizadas en el hombre para un tratamiento.	30	16.75	25	13.96
d) Ninguna	38	21.22	24	13.40
TOTAL	179	99.97	179	99.97

Tabla 5. Cuestión: ¿Qué es una Reacción Adversa de los Medicamento?

Nota: La parte sombreada indica la respuesta correcta.

CUESTION 1

¿Qué es una Reaccion Adversa de los Medicamentos?



Gráfica 1

En la tabla 5 se puede observar la distribución de la población de acuerdo al grado de conocimiento antes y después del fomento, en lo que se refiere a el DESCONOCIMIENTO del concepto de Reacción Adversa del Medicamento (RAM), teniendo que el 60.87% de los Profesionales que participaron en el estudio no conocían el concepto de RAM antes del fomento y el 44.11% de los Profesionales después del fomento.

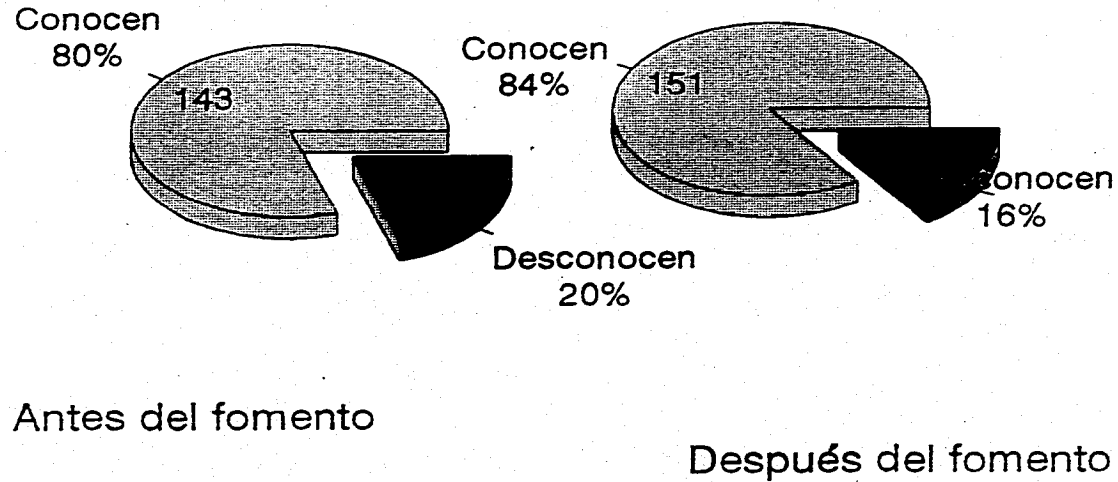
Opciones	FOMENTO			
	ANTES		DESPUÉS	
	Profesionales	Porcentaje	Profesionales	Porcentaje
a) Edad, Insuficiencia renal, Estados patológicos, Reacciones previas e Historia general de alergia.	143	79.88	151	84.35
b) Resistencia física, sexo, cáncer, enfermedades infecciosas.	12	6.70	12	6.70
c) Actividad sexual, gastritis, color de ojos, alergias.	10	5.58	11	6.14
d) Todas las anteriores	14	7.82	5	2.79
e) Ninguna	0	0	0	0
TOTAL	179	99.98	179	99.98

Tabla 6. Cuestión: ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una Reacción Adversa de los Medicamento?

En la tabla 6 se puede observar que antes del Fomento de la Notificación Voluntaria el 20.10% (36) de los Profesionales de la Salud no sabían cuales son los factores de riesgo para desarrollar una RAM y después del fomento el 15.63% (28) no conocían estos factores.

CUESTION 2

¿Cuáles son los Factores de Riesgo para Desarrollar una RAM?



Gráfica 2

El concepto de Farmacovigilancia era DESCONOCIDO por el 63.67% (114) de los Profesionales de la Salud y después del Fomento 42.44% (76) no definían correctamente el concepto de Farmacovigilancia esta distribución se aprecia en la tabla de contención número 7.

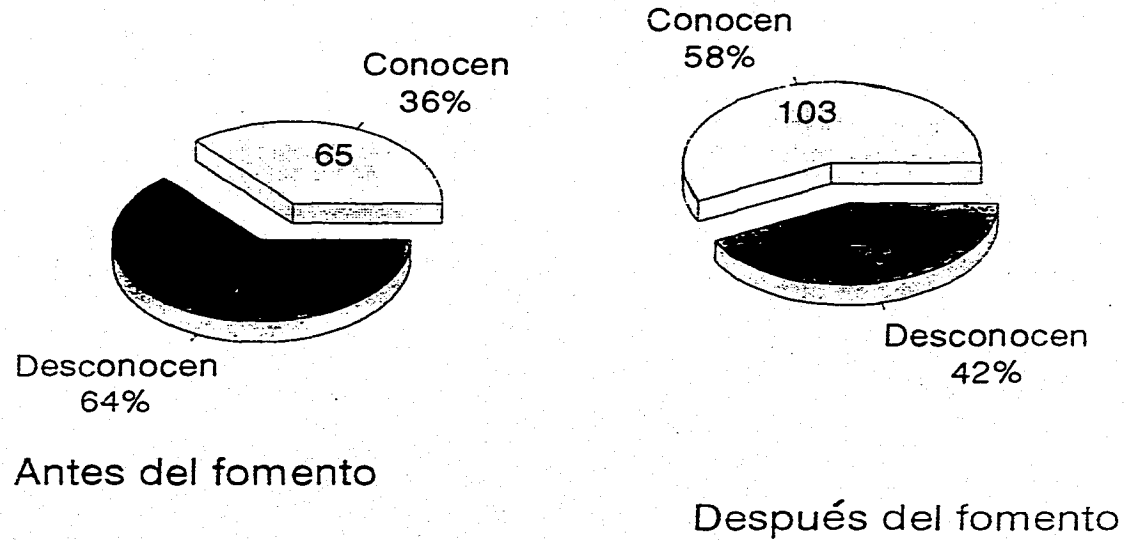
Opciones	FOMENTO			
	ANTES		DESPUÉS	
	Profesionales	Porcentaje	Profesionales	Porcentaje
a) La aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológico en el estudio del uso de los fármacos en poblaciones humanas.	36	20.11	30	16.75
b) El desarrollo preclínico, donde el medicamento se valora en animales del laboratorio.	38	21.22	6	3.35
c) La notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.	65	36.31	103	57.54
d) Ninguna.	40	22.34	40	22.34
TOTAL	179	99.98	179	99.98

Tabla 7. Cuestión: ¿Qué es Farmacovigilancia?

Las actividades que realiza un Sistema de Farmacovigilancia las DESCONOCÍAN sólo 173 Profesionales que representan el 81.11% y después del Fomento el 46.92 % de los Profesionales (84) no sabían que actividades realiza un sistema de Farmacovigilancia, esto se puede apreciar en la tabla 8.

CUESTION 3

¿Qué es Farmacovigilancia?



Gráfica 3

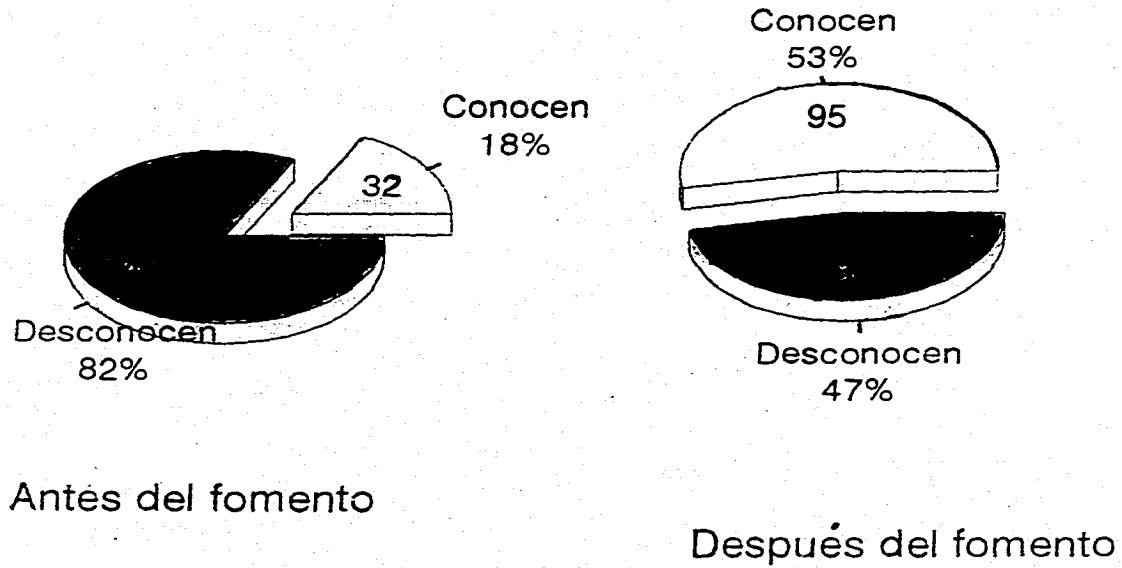
Opciones	FOMENTO			
	ANTES		DESPUÉS	
	Profesionales	Porcentaje	Profesionales	Porcentaje
a) Evalúa la información recibida mediante las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas.	51	28.49	35	19.55
b) Toma decisiones y/o acciones para evitar mayores riesgos a la salud derivadas del uso de los medicamentos.	32	17.87	95	53.07
c) Todas las anteriores.	60	33.51	20	11.17
d) Ninguna	36	20.11	29	16.20
TOTAL	179	99.98	179	99.99

Tabla 8. Cuestión: ¿Qué actividades realiza un Sistema de Farmacovigilancia?

Como se puede analizar en la tabla 9, el 83.23 % (149 Profesionales) de la población no sabía en que consistía el Sistema de Notificación Voluntaria de RAM, ni tampoco lo relacionaba como método de Farmacovigilancia y al término del estudio el 43.56% (78 Profesionales) no tenía correctamente definido en que esta basado el Sistema de Notificación Voluntaria.

CUESTION 4

¿Qué Actividades Realiza un Sistema de Farmacovigilancia?



Gráfica 4

Opciones	FOMENTO			
	ANTES		DESPUÉS	
	Profesionales	Porcentaje	Profesionales	Porcentaje
a) Recolección y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de medicamentos en humanos.	30	16.75	101	56.42
b) Capturar los factores de riesgo que pueden presentarse en el uso de los medicamentos.	50	27.93	40	22.34
c) Archivar las acciones terapéuticas de los medicamentos en una base de datos.	62	34.63	32	17.87
d) Ninguna	37	20.67	6	3.35
TOTAL	179	99.98	179	99.98

Tabla 9. Cuestión: ¿En qué consiste el Sistema de Notificación Voluntaria?

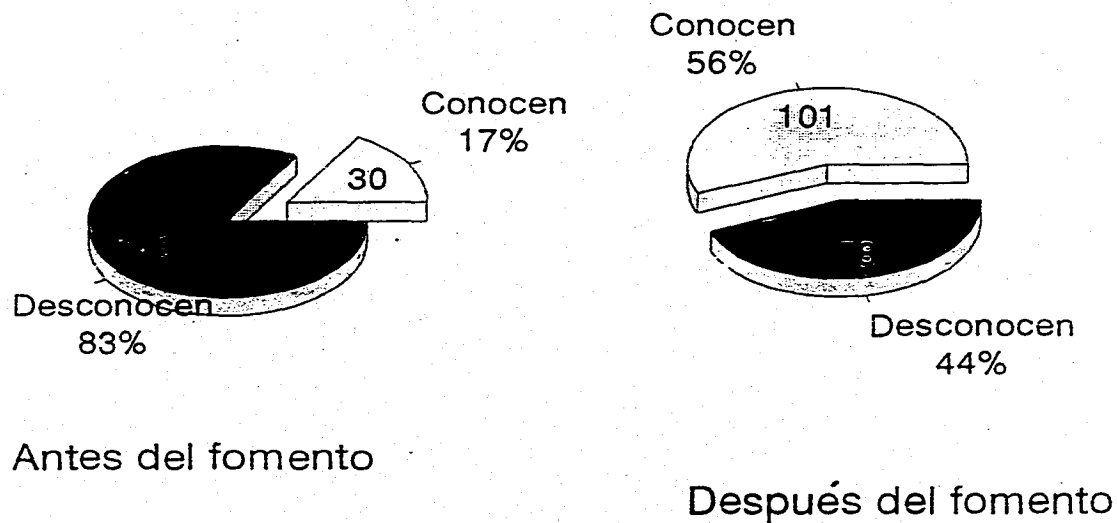
El como Notificar y a donde dirigir un informe de sospechas de RAM lo desconocía el 80.44 % (144 Profesionales) de la población en estudios y al concluir el fomento de la Notificación Voluntaria se obtuvo que solamente el 43.53 % (78 Profesionales) no conocían el procedimiento de Notificación Voluntaria esta distribución se puede observar en la siguiente tabla.

Opciones	FOMENTO			
	ANTES		DESPUÉS	
	Profesionales	Porcentaje	Profesionales	Porcentaje
a) Si	35	19.55	101	56.42
b) No	144	80.44	78	43.53
TOTAL	179	99.99	179	99.98

Tabla 10. Cuestión: ¿Conoce el procedimiento de como Notificar las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos?

CUESTION 5

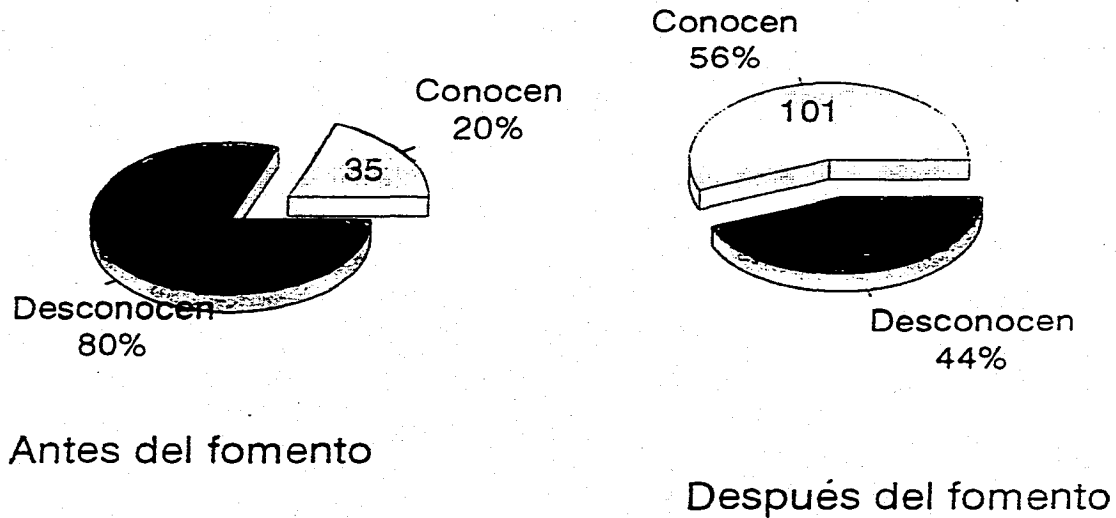
¿En qué consiste el Sistema de Notificación Voluntaria como Método de Farmacovigilancia?



Gráfica 5

CUESTION 6

¿Conoce el Procedimiento para Notificar las Sospechas de RAM?



Gráfica 6

CONCLUSIONES

Al realizar la evaluación de los informes de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, se encontró que existe una deficiencia en la información necesaria para poder llenar el formato de notificación de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos. Por lo que es necesario difundir la información inherente a éste tema.

Antes del Fomento a la Notificación Voluntaria en promedio el 34.91%, (62 Profesionales), conocían lo inherente a la Farmacovigilancia, así como la conceptualización de que es una Reacción Adversa de los Medicamentos, los factores de riesgo para el desarrollo de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, el procedimiento de como llevar a cabo la Notificación Voluntaria antes del fomento y al término del estudio se obtiene en promedio que el 60.61% de la población (108 Profesionales) tienen los conocimientos básicos para llevar a cabo las actividades mínimas necesarias que se requieren para participar en un Sistema de Notificación Voluntaria, siendo esta el pilar principal de todo Sistema de Farmacovigilancia.

Los materiales educativos formaron parte importante en el programa para el fomento a la Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas de los Medicamentos por parte de los Profesionales de la Salud. Este programa se basó en objetivos de aprendizaje derivados de las necesidades del Centro Nacional de Farmacovigilancia y de las prioridades establecidas por un Sistema de Farmacovigilancia.

Al diseñar los materiales educativos se consideraron las características de la población que participó en el estudio, así como las pautas establecidas por la Organización Panamericana de la Salud en cuestión de educación para la salud y con esto se logró su aceptación.

RECOMENDACIONES

En relación al desarrollo y a los resultados obtenidos en el estudio se proponen las siguientes recomendaciones.

1. Continuar con el programa educativo para motivar a los Profesionales de la Salud a que participen en el Sistema de Notificación Voluntaria.
2. Realizar más material informativo dirigido a los Profesionales de la Salud y al público en general, en cuestiones de Reacciones Adversas de los Medicamentos.
3. Incluir en la curricula del Químico Farmacéutico Biólogo módulos relacionados al área de Farmacovigilancia.

ANEXOS

ANEXO 1

La información de este cuestionario es con fines estadísticos, la información es de carácter CONFIDENCIAL. Marque con una "X" la respuesta correcta.

Nombre: _____ Dependencia _____ Fecha _____

1. ¿Qué es una Reacción Adversa de los Medicamentos (RAM)?
 - a) Todo efecto provocado por un medicamento.
 - b) Aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica.
 - c) Todo efecto perjudicial e indeseable que aparece con dosis mayores a las utilizadas en el hombre para un tratamiento.
 - d) Ninguna.

2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una RAM?
 - a) Edad, Insuficiencia Renal, Estados Patológicos, Reacciones Adversas previas e Historia General de Alergias.
 - b) Resistencia Física, Sexo, Cáncer, Enfermedades Infecciosas.
 - c) Actividad Sexual, Gastritis, Color de Ojos, Alergias.
 - d) Ninguna.

3. ¿Qué es Farmacovigilancia (FV)?
 - a) La aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológico en el estudio del uso de los fármacos en poblaciones humanas.
 - b) El desarrollo preclínico, donde el medicamento se valora en animales de laboratorio.
 - c) La notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.
 - d) Ninguna.

4. ¿Qué actividades realiza un Sistema de Farmacovigilancia?
 - a) Evaluar la información recibida mediante las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas.
 - b) Tomar decisiones y/o acciones para evitar mayores riesgos a la salud derivados del uso de los medicamentos.
 - c) Todas las anteriores.
 - d) Ninguna.

5. ¿En qué consiste el Sistema de Notificación Voluntaria como método de FV?
 - a) Recolección y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de medicamentos en humanos.
 - b) Captura los factores de riesgo que pueden presentarse en el uso de los medicamentos.
 - c) Archiva las acciones terapéuticas de los medicamentos en una base de datos.
 - d) Ninguna.

6. ¿Conoce el procedimiento de como notificar las sospechas de RAM?
 - a) Si ()
 - b) No ()

ANEXO 2

TEMARIO DE LA PLATICA DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

I. Estudios Clínicos.

II. Sistema de Farmacovigilancia.

III. Reacciones Adversas de los Medicamentos.

A. Clasificación.

B. Factores de Riesgo.

1. Edad.

2. Insuficiencia Renal.

3. Insuficiencia Hepática.

4. Estados Patológicos.

5. Factores genéticos

6. Reacciones Adversas de los Medicamentos Previas.

IV. Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

A. ¿Quién Notifica?

B. El Formato.

C. Información que se debe Notificar.

V. Consideraciones para el informe de Sospechas de Reacciones Adversas.

ANEXO 3

**¿ERES UN
PROFESIONAL
DE LA SALUD?**

**¿TE PREOCUPA EL
BIENESTAR DE LA
POBLACIÓN?**



**¿AQUÍ HAY ALGO
QUE TE INTERESA!**



**CENTRO NACIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA**

ANEXO 4



SECRETARÍA DE SALUD

DIRECCIÓN GENERAL DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD

INFORME DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS
(CONFIDENCIAL)



X. Ponga una cruz en las casillas apropiadas y escriba con letra clara o a máquina. Favor de completar todas las secciones

1. DATOS DEL PACIENTE										
Nombre _____										
Fecha de nacimiento			PESO(kg)		TALLA(cm)		SEXO		Fecha de la última menstruación	
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
2. RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA. (Incluyendo cirugía previa y detalles médicos si son relevantes)										

3. HISTORIA DE ALERGIAS (Incluyendo alergia a medicamentos y alimentos) SI/NO										
Comentarios: _____										
4. MEDICAMENTO SOSPECHOSO										
Nombre comercial _____			Nombre genérico _____			Número de lote _____		Laboratorio productor _____		
5. MEDICACIÓN (Escriba primero el fármaco sospechoso en la reacción adversa)	VIA	DOSIS		FECHA(S)						INDICACIONES
		Unidad	Frecuencia	Comienzo			Terminada			
				DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	
6. REACCIÓN ADVERSA (Detallar todo el evento incluyendo frecuencia, gravedad y duración)										
Fecha de aparición			Tiempo			Duración				
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Descripción: _____										
(Puso en peligro la vida del paciente?) SI/NO										
Datos de laboratorio importantes: _____										
7. TRATAMIENTO DE LA REACCIÓN ADVERSA										
Se retiró el medicamento sospechoso _____					¿Detacó se en los informes? SI/NO					
Se eliminó la dosis ¿Cuál? _____					¿Se volvió a administrar el fármaco? SI/NO					
No se cambió la terapia farmacológica _____					¿Reacciona a la reacción adversa? SI/NO					

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Alida Mena López

8 TRATAMIENTO DE LA REACCION ADVERSA	
SI NO	¿Se instituyó un tratamiento especial para la Reacción Adversa? ¿Cuál? _____
SI NO	¿Requirió hospitalización? _____
SI NO	¿Prolongó la hospitalización? _____
SI NO	¿Causó incapacidad temporal? ¿Cuál? _____
SI NO	¿Causó incapacidad permanente? ¿Cuál? _____
9 RESOLUCION	
<input type="checkbox"/> Resulta por completo <input type="checkbox"/> Mejora pero sigue la reacción <input type="checkbox"/> No hubo cambios <input type="checkbox"/> Aggravamiento <input type="checkbox"/> Muerto	
Fecha	____ DIA ____ MES ____ AÑO
10 CAUSALIDAD	
A) ¿La situación original del paciente u otra enfermedad concomitante pudo originar la Reacción Adversa?	
<input type="checkbox"/> Casi seguro <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No	
B) Considere que la relación entre el suceso (fármaco) y la Reacción Adversa fue	
<input type="checkbox"/> Casi seguro <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Ninguna	
11 Comentarios (si lo requiere anexo hoja)	
_____ _____ _____	
12 DATOS DEL PERSONAL QUE REPORTA	
Nombre _____	
Dirección _____	
Teléfono _____ Fax _____ Email _____	
13 DATOS DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA QUE RECIBIO EL INFORME	
____ Estado _____	
____ Institución Teléfono _____ Fax _____	
____ Dirección _____	
FIRMA _____	

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
 SUBDIRECCION DE FARMACOPEA E INFORMACION DE
 REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS
 Matlano Escobedo No. 373, 6o. piso
 Col. Chapultepec Morales, México, D.F.
 C.P. 11570
 Tel. 254-79-57, Fax. 203-55-04

BIBLIOGRAFÍA

1. Glosario de Términos Especializados para la Evaluación de Medicamentos, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, México, 1990.
2. Mc. Allister J. "The Role of the Pharmacist in Home Health Care", *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, Vol. 19: 282-287, 1985.
3. Wertheimer, A.I. *et al*, "The Pharmacist. Public Health Role of the Pharmacist", *Pharmacy Practice, U.S.A.*, 1990, pág. 382-383.
4. Brodie, B.B., y Reid, W.D. "Some Pharmacological Consequences of Species Variation in Rates of Metabolism", *Federal Proceedings*, 26, 1967, pág. 1062-1070.
5. Bulpitt, C.J. "Randomised Controlled Clinical Trials". Martinus Nijhoff, the Hague, 1983.
6. Rawlins, M.D. y Thompson, J.W. "Pathogenesis of Adverse Drug Reactions" en Davis, D.M. *Textbook of Adverse Drug Reactions*, Oxford University Press, Oxford, 1977, pág. 10-31.
7. Kardli, F.E., y Lasagna, L. "Adverse Drug Reactions" *Journal of the American Medical Association*, 234 (12), 1976, pág. 1236-1241.
8. Finney, D.J. "The Design and Logic of a Monitor of Drug use", *Journal of Chronic Disease*, 18, 1965, pág. 77-98.
9. Inman, W.H.W. "Monitoring for Drug Safety". MTP Press, Lancaster, 1980, pág. 36-37.
10. Stephens, B. "Post Marketing Surveillance (PMS)" en Stephens B. *The Detection of New Adverse Reactions*, 2ª. ed., Basingstoke: The Macmillan Press; 1988, pág. 143-200.

11. Collin-Jones, D.F.; Langman, M.J.S.; Lawson, D.H., y Vessey, M.P. "Reviews: Post-marketing Surveillance of the Safety of Cimetidine the Problems of Data Interpretation". *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1 (3), 1987, pág. 167-177.
12. Lewis, J.A. "Post-marketing Surveillance: How many Patients?", *Trends in Pharmacological Sciences*, 2 (4), pág. 93-94, 1981.
13. Grahan Dukes, M.N. "El Medicamento en los Sistemas Nacionales de Salud: Marco Jurídico de la Atención Farmacéutica en Europa", Who serie monografías de divulgación Madrid, 1986, pág. 134-135.
14. American Association of Colleges of Pharmacy. "Pharmacists for the Future: The report of the Study Commission on Pharmacy", *Health Administration Press*, Ann Arbor, MI, 1975.
15. Lobo Félix, "La regulación del medicamento en España. El anteproyecto de ley de 1985" en Who serie monografías de divulgación Madrid, 1986, pág. 40.
16. Davies, G.E. "Allergic reactions as hazards in the use of new drugs. The evaluation of drug toxicity", J. & A. Churchill Ltd., Londres, 1958.
17. Hanzlick, P.J. "A study of the toxicity of salicylates based on clinical statistic. *J. Amer. Med. Ass.*, 160, 1963 pág. 957-962.
18. Hollister, L. "Los psicotomiméticos: drogas de una generación inquieta". *Farm. Méd.*, 1: 2-7; 1968.
19. Naunton, R.F. y Ward, P.H. "The ototoxicity of kanamycin sulfate in the presence of compromised renal function". *Arch. Otolaryng.*, 69: 398-399; 1959.

20. Rico Irlas, J. "Estudios clínicos-bioquímicos sobre la enzimopatía glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa". Beca para estudios en España. Fundación Juan Marcha. 1967.
21. Stewart, G.T. "Allergenic residues in penicillins". *Lancet*. 1: 1177-1183; 1967.
22. Salvá, J.A. "Sensibilidad a los medicamentos. Alergia". Cap.6 de la obra *Patología Farmacológica*. Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., Barcelona 1964.
23. Modell, W. Chairman's openin remarks, en "Drug responses in man. A Ciba Foundation Volume". Editado por G. Wolstenholme y R. Porter. J. & A. Churchill Ltd. Londres, 1967.
24. Naranjo, C.A. y U. Busto "Reacciones adversas a medicamentos", en C.A. Naranjo, P. Du Souich y U. Busto, *Métodos en farmacología clínica*. Organización Panamericana de la Salud. 1991.
25. Stewart, R. "Adverse drug reactions", en T.R. Brown y M. C. Smith. *Handbook of Institutional Pharmacy Practice*. Los Angeles Calif. Williams and Wilkins, 1986. pag. 268-273.
26. Dettli, L. "Drug dosage in renal disease" *Clin. Pharmacokinet.* 1:126; 1976.
27. Gorrod, J. W. "Absorption, metabolism, and excretion of drugs in geriatric subjects". *Gerontol. Clin.* 16: 30; 1974.
28. Greenblatt, D.J. "Reduced serum albumin concentration in the elderly: a report from the boston Collaborative Drug Surveillance Program", *J. Am. Geriatr. Soc.* 27: 20, 1979.
29. Greenblatt, D.J., Abernethy, D.R., Locnistar, A. et. al. "Age sex, and nitrazepam Kinetics: relation to antipyrine disposition". *Clin. Pharmacol. Ther.* 38: 67, 1985.

30. Short, A. H. "Changes in drug metabolism with increasing age. I. Warfarin binding and plasma protein". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2: 69, 1975.
31. Hooper, W.D., Bochner, F., Eadie, M.J., and Tyrer, J.H. "Plasma protein binding of diphenylhydantoin: effects of sex hormones, renal and hepatic disease". *Clin. Pharmacol. Ther.* 15: 276, 1974.
32. Laporte, J. R.; Porta, M.; Capella, D., y Frati, M.E. "La Notificación voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos", *Med. Clin.* 79 Barcelona, 1982, pág. 287-291.
33. Veitch, G.B.A., y Talbot, J.C.C. "The Pharmacist and Adverse Drug Reactions Reporting", *Pharmaceutical Journal*, 234; 1985, pág. 107-109.
34. Venning, G.R. "Identification of Adverse Reactions to New Drugs"; "How were 18 important Adverse Reactions Discovered and which had Delays?", *British Medical Journal*, 286; 1983; págs. 289-292, 365-368.
35. Talbot, J.C.C. "Database Management and Reporting Systems foreign based companies: The Glaxo Approach", *Drug Information Journal*, 23; 1989; pág. 189-196.
36. *Boletín Terapéutico Andaluz. Monografía Farmacovigilancia*, 3, CADIME, 1989.
37. *Monitoring for Drug Safety*, publicado W. H. Inman y E.P. Gill, como coautor. Editado por MTP Press Limited, Limited, miembro de Kluwer Academic Publisher Group. La segunda edición se publicó en 1986 (ISBN 0 85200 721 3).
38. *Adverse Drug Reactions. The Scale and Nature of the Problem and the Way Forward*, publicado por R. D. Mann. Editado por Parthenon Publishing Group en 1987 como *proceedings* de una conferencia de Management Forum., Ltd. (ISBN 1 85070 137 7 y 0 940813 13 0).

39. Olalla, J.F., y Herrero M.D. "Sistemas de normalización de medicamentos", en Gervas, J.J. *Los sistemas de registro en la atención primaria de salud*, Díaz Santos, Madrid, 1987.
40. *Boletín Informativo Centro Piloto de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. Notificación voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos: El programa de la Tarjeta Amarilla*, núm. 0, Conselleria de Sanitati Consum, Valencia, diciembre de 1986.
41. Karch, F.E., Smith C.L., Kerzner B., Mazzullo J.M., Weintraub M., Lasagna L. "Adverse drug reactions a matter of opinion". *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**: 489-492; 1976.
42. Karch, F.E.; Lasagna L. "Towards the operational identification of adverse drug reactions". *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**: 247-254; 1977.
43. Hutchison T.A.; Leventhal J.M.; Kramer M.S.; Karch F.E.; Lipman A.G.; Feinstein A.R. "An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II. Demonstration of reproducibility and validity". *JAMA* **242**: 633-638; 1979.
44. Naranjo C.A.; Busto U.; Sellers E.M. *et. al* "A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **30**: 239-245; 1981.
45. Naranjo C.A.; Busto U.; Sellers E.M. *et. al* "A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **27**: 274-275; 1980.
46. Lagier G., Vincens M., Castot A., Efthymiou M.L. "Diagnostic différentiel des leucopénies médicamenteuses dans le cadre de la méthode appréciative pondérée (M.A.P.)" *Thérapie*, **37**: 277-384; 1982.