

7



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

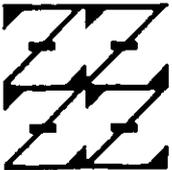
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

"SELECCION Y ADAPTACION DE UN METODO PARA  
VALORAR LAS SOSPECHAS DE REACCIONES  
ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS"

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A N :  
DOMINGUEZ RODRIGUEZ RICARDO  
FLORES FRANCO FEDERICO EDUARDO

U N A M  
FES  
ZARAGOZA



LO HUMANO ES JE  
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D.F.

2000



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.

## CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	2
I. Antecedentes	4
A. Farmacovigilancia internacional y nacional	4
1. Panorama Internacional	5
a. Francia	5
b. España	6
c. Estados Unidos	7
d. Canadá	7
e. América Latina	7
f. Suiza	8
B. Sistema de notificación voluntaria de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM).	9
1. Evaluación de las notificaciones	12
a. Problemas	12
b. Información para evaluar la notificaciones de sospecha de RAM.	12
1) Información del paciente	12
2) Detalles de la farmacoterapia	12
3) Naturaleza y gravedad de los síntomas de una reacción adversa sospechada y tiempo de inicio	12
C. Reacciones Adversas de los medicamentos.	13
1. Definición	13
2. Clasificación según la OMS	13
a. Previsibles	13
b. No previsibles	13
3. Clasificación de las reacciones adversas según su gravedad	13
a. Reacción adversa letal	13
b. Reacción adversa grave	13
c. Reacción adversa moderada	14
d. Reacción adversa leve	14
D. Métodos de valoración.	14
1. Algoritmos	14
a. Factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal	15
2. Métodos para evaluar la causalidad	16
a. Evaluación de la causalidad	16
b. Caso reportado	16
3. Elementos básicos que contienen los métodos	17
4. Diagnóstico médico implícito	17
5. Categorías de causalidad del programa de la OMS	18
6. Diagnósticos estandarizados	19
a. Ventajas	19
b. Desventajas	19
7. Instrumento de diagnóstico bayesiano (BARDI)	19
a. Características	19
b. Etapas	20

c. Ventajas	20
d. Desventajas	20
e. Limitaciones	20
8. Aplicación de la evaluación de la causalidad	21
ii. Planteamiento del problema	22
III. Objetivos	23
A. Objetivo general	23
B. Objetivos específicos	23
IV. Hipótesis	24
V. Material y métodos	25
A. Selección del método para valorar las sospechas de RAM	25
1. Análisis de 16 métodos	25
2. Evaluación de los métodos	26
3. Adaptación del método	27
VI. Resultados y análisis	28
A. Métodos para evaluar la causalidad	28
Algoritmos	28
1. Irely	29
2. Karch y Lasagna	30
3. Evreux y Jouglar	31
4. Blanc y Lausanne	33
5. FDA	34
6. Australiano	35
7. Suizo	36
8. Ciba Geygy	37
9. Emanuelli y Sacchetti	38
10. Carnelli	39
11. Sandoz	40
12. Ruskin	41
13. Grassi, Valerio, Pistollano y Soverini	42
14. Lagier Vincens Castot	43
15. Naranjo	44
16. Kramer	45
B. Evaluación de los métodos	48
C. Método adaptado	46
VII. Valoración de 14 notificaciones de sospechas de RAM con el método adaptado	52
Conclusiones	54

**Bibliografia**  
**Anexo**

55  
61

## **AGRADECIMIENTOS.**

**Ricardo:**

**A DIOS:**

Que me envía sus bendiciones, salud y energía y me ha brindado la oportunidad de alcanzar una de mis metas más importantes.

**A mis padres:**

Luis y Elvia, por su comprensión, lucha y apoyo que siempre me han brindado, ya que sin ellos nunca hubiera logrado nada.

**A mis verdaderos amigos:**

Especialmente a Rita, por estar siempre a mi lado y brindarme su apoyo y cariño verdadero e incondicional, gracias.

**A mis asesores:**

Q.F.B. Angélica Díaz Martínez y Q. Carlos Larios Cárdenas, por sus sabias enseñanzas y apoyo otorgados durante la realización de este trabajo.

**GRACIAS.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**Eduardo:**

**A DIOS:**

Porque es todo para mí.

Porque es mi camino, mi verdad y mi vida.

**A mis padres:**

Federico y Antonia, por su entrega, comprensión, lucha y amor. Porque como padres y seres humanos son ejemplares y admirables, porque sin ellos no hubiera logrado nada, y sin ellos no soy nada.

**A mi Familia y Amigos:**

Reyna, Eduardo, Rocío y Angel, Claudia, Ericka, Mariely, Mariana, Paulina, Rocío, José Eduardo, José Angel, Daniela, José David, Claudia Alejandra y Armando, y a todos mis amigos, gracias por poder contar con ustedes, por su apoyo y motivación y por ser una parte importante en mi vida.

**A la UNAM:**

Por todos los valiosos conocimientos, enseñanzas y oportunidades que me ha brindado, a todos mis profesores.

**A mis asesores:**

Q.F.B. Angélica Díaz Martínez

Q: Carlos Larios Cárdenas

Por su tiempo, profesionalismo, asesoría y apoyo para realizar este importante trabajo.

**GRACIAS.**

## RESUMEN

Se realizó una selección y adaptación de un método para valorar las notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM), que llegan al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

Para llevar a cabo este estudio se realizó el análisis de 16 métodos para establecer la relación de causalidad evento-medicamento, de los cuales 4 se evaluaron para la selección del método.

El método elegido fue el Evreux Jouglar, por las características de manejo y confiabilidad que este presentó, contrastándolo con los algoritmos de Krammer y Naranjo, tomando para esta evaluación 14 notificaciones del CNFV.

El método elegido se adaptó a las condiciones regulatorias vigentes en el país. Posteriormente se reevaluó tomando las mismas notificaciones del CNFV, obteniendo los mismos resultados de confiabilidad, repetitibilidad, balance etiológico y entereza, con lo cual con este método se establece la relación de causalidad evento-medicamento de utilidad para continuar en condiciones óptimas y seguras la Farmacovigilancia en México.

## INTRODUCCIÓN

Para efectos prácticos la Farmacovigilancia se conceptualiza como el “conjunto de actividades que tienen por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones”. [1]

Aunque los sistemas de Farmacovigilancia a través de los distintos métodos pueden excepcionalmente descubrir efectos benéficos no encontrados previamente, su principal objetivo es la detección de reacciones adversas de los medicamentos.

Las manifestaciones de las RAM son ambiguas y no específicas, por consiguiente asignando la responsabilidad de un medicamento por un síntoma clínico es uno de los problemas de mayor dificultad en la vigilancia de medicamentos: la evaluación de RAM en prácticas clínicas es arbitraria y está caracterizado por diferencia de opiniones, esto es obvio, cuando la clínica da diagnósticos incorrectos al valorar un informe.

Existen métodos para la evaluación de reportes de RAM en forma de algoritmo, que es un método de procesamiento para la solución de un problema. El algoritmo por lo tanto constituye una red analítica que es usada para examinar un síntoma clínico de un paciente con el propósito de asignar alguna “relación iatrogénica”. En efecto, muchos estudios han mostrado que expertos llegan a un mejor consenso cuando ellos aceptan la disciplina de algoritmos que cuando los expertos exclusivamente confían en su juicio explícito. [2.3]

Existen varios métodos para la valoración de informes de sospechas de RAM que han sido desarrollados en los últimos años, estas nuevas estrategias para el diagnóstico de RAM tienen como dificultad la necesidad de resolver 4 principales problemas:

- Información incompleta
- Polifarmacia

- Falta de medios objetivos (demuestra la conexión de los medicamentos y la reacción)
- Número limitado de modelos de reacción del organismo en todos los casos de enfermedad.

En algunos países los métodos usados no pueden distinguir entre los diferentes fármacos sospechosos, por esta razón los algoritmos son usualmente muy simples y usan definiciones con diferentes grados de causalidad para poder valorar las sospechas de RAM, en una forma sencilla y confiable.[4,5,6]

## ***I. ANTECEDENTES***

### ***A. Farmacovigilancia Internacional y Nacional.***

La Organización Mundial de la Salud llevó a cabo una reunión sobre vigilancia farmacológica internacional, en Ginebra, Suiza, en 1968. Se tomó como punto de partida el hecho de que los nuevos y viejos medicamentos, habían y han revolucionado el ejercicio de la medicina en diversos aspectos tales como: La actividad farmacológica, su eficacia terapéutica y sus efectos perjudiciales. Considerando esto último, se estudió la necesidad de un programa internacional que permitiera reunir, analizar y comunicar a los estados miembros información sobre los efectos nocivos de los medicamentos.

Entre las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM), hay muchas que no se pueden prevenir mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados, ya que las poblaciones expuestas difieren de la población sometida al ensayo en características tales como edad, sexo, enfermedades, entre otros, o si las especificaciones del medicamento se modificaran después de realizado el ensayo. Así mismo, debemos recordar que cuando los medicamentos son registrados, solo se han probado en algunos miles de pacientes. La finalidad primordial de la vigilancia farmacológica de las Reacciones Adversas (RA), es por consiguiente, descubrir lo antes posible los medicamentos que pueden producir efectos perjudiciales.

Varios estados miembros han organizado ya sistemas nacionales para facilitar el envío a los centros de vigilancia farmacológica los informes de los médicos, tanto los dedicados al ejercicio privado como a la asistencia pública, acerca de las RAM's.

La información sobre las RA's puede obtenerse por notificación voluntaria por parte de los médicos en el ejercicio privado o público, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica, entre otras revistas, la información farmacéutica y noticias farmacéuticas de la OMS, que es enviada sistemáticamente a los Ministerios de Salud de todo el mundo e incluye datos e informes de Farmacovigilancia realizados por cada país miembro.[7,8,9,10]

### ***1. Panorama Internacional.***

En 1985, Gallo y Wertheimer, realizaron una encuesta internacional sobre centros de información de medicamentos, fuera de los Estados Unidos, y en la que participaron diversos países de Europa, Asia, África, Australia, Canadá y América Latina. Uno de los resultados que vale la pena señalar fue: Que aunque la mayoría estaban localizados en hospitales universitarios y financiados por ellos, siendo esto principalmente cierto en Estados Unidos, en el resto del mundo se encontró que ha aumentado notablemente el financiamiento y apoyo de los centros de información por parte de los Ministerios de Salud de los países, lo cual demuestra el interés gubernamental por este tipo de actividades. Los demás resultados se refieren a las actividades efectuadas por dichos centros: tales como contestar preguntas sobre información en general, proporcionar información a los comités de farmacia y terapéutica, la enseñanza, la educación continua y la publicación de boletines farmacéuticos. El artículo indica también las fuentes bibliográficas empleadas y las características propias de funcionamiento según la infraestructura con la que cuentan, así, como el número de centros en cada país que respondió a la encuesta, 8 en el Reino Unido, 6 en Canadá, 4 en Australia, 3 en Japón, 2 en España y 1 en Brasil, Bélgica, Chile, Francia, Israel, Finlandia y Perú. [11]

### ***2. FRANCIA.***

En 1990 Francia contaba con 30 centros de Farmacovigilancia regionales cuyas funciones son:

- Recolectar y evaluar efectos tóxicos o inesperados de los medicamentos;
- Diseminar información en referencia a los medicamentos y
- Hacer investigación.

La mayoría de sus usuarios son médicos, su personal está constituido principalmente por médicos aunque también incluye farmacéuticos clínicos y estudiantes médicos residentes. Están financiados por el Ministerio de Salud y, en parte, por el hospital universitario.

El Sistema francés de Farmacovigilancia depende del Ministerio de Sanidad, y está integrado por:

- Comisión Nacional de Farmacovigilancia.  
Se encarga de valorar y decidir sobre la causalidad de las Reacciones Adversas de los Medicamentos ya comercializados, además de presentar al Ministerio de Sanidad una propuesta eventual de medidas dirigidas a disminuir los riesgos ligados a los medicamentos.
- Comité Técnico.  
Su misión es la de coordinar el funcionamiento de los Centros Regionales, así como participar en los estudios de evaluación de las notificaciones.
- Centros Regionales.  
Su función principal es la de recoger y analizar las notificaciones enviadas por el médico, y ejecutar las encuestas y los trabajos especiales requeridos por el Comité Técnico. [12,13]

### **3. ESPAÑA**

Para España el centro de información de los medicamentos deberá comportarse 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. El Ministerio de Sanidad y consumo público en sus monografías técnicas publicó el número de RA's de 1984 - 1988 en sus centros de Farmacovigilancia, esta publicación se realizó con los resultados obtenidos en 4 centros de Farmacovigilancia en el país. [14]

#### **4. ESTADOS UNIDOS**

La Food and Drug Administration (FDA) es la responsable de la detección, análisis y seguimiento de las RAM´s con la finalidad de regularlos y controlarlos. Paralelo a esta función de la FDA, en los años 50's en ese país, se inicia un cambio en la orientación del área farmacéutica en el sentido de que se dejó de hacer énfasis exclusivo en el producto farmacéutico en si, y se sustituyó por la información integral sobre el medicamento. En 1962 se creo el primer centro de información de medicamentos en Estados Unidos y a la fecha están funcionando más de 100. Se encuentran instalados en general en los hospitales universitarios y/o en escuelas de farmacia. Son dirigidos por farmacéuticos clínicos, los cuales proporcionan información.[16]

#### **5. CANADA.**

Canadá cuenta a la fecha, con 33 centros de información, de los cuales 9 son regionales y 24 tienen su base en los hospitales y/o en escuelas de farmacia. Estos centros proporcionan la información solicitada por los profesionales de la salud.

La Health Protection Branch (HPB), es el responsable de la vigilancia farmacológica en este país y esta desarrollando desde 1991 un programa de Farmacovigilancia nacional, a la fecha emiten un boletín canadiense de RA's y así mismo, están trabajando, en una área de la Farmacovigilancia que ha sido muy descuidada o relegada en el resto del mundo: la Farmacovigilancia en el área de vacunas. [15]

#### **6. AMÉRICA LATINA.**

En 1988, se llevó a cabo en México la conferencia latinoamericana sobre políticas farmacéuticas y medicamentos esenciales organizada por la OMS, OPS, SSA y el Instituto Nacional de Salud Pública. En su sesión sobre uso racional de medicamentos, los Venezolanos Vanas París y Eduardo Martín Guerrero en su ponencia denominada "Centros de Información Sobre medicamentos", señalaron la estrategia de acción de su propio centro de información:

- Asesoría inicial a diversos países de América Central y la subversión andina (Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia) para la creación de centros de información de medicamentos.
- Organización de talleres básicos, su importancia en el sector salud, estrategias para su creación, desarrollo y entrenamiento a personal.

Para esa fecha, Costa Rica ya tenía un centro en funcionamiento, al igual que Perú, Nicaragua y Guatemala. Se iniciaban actividades en Honduras y El Salvador.

Todo lo anterior, es una acción de apoyo al programa regional de medicamentos esenciales de la OPS en su módulo de sistemas de información.

En los últimos años, ha aumentado el número de países en América Latina que tienen centros de información de medicamentos y la red latinoamericana de control y regulación de medicamentos ha considerado que la Farmacovigilancia es un aspecto prioritario para todos los gobiernos de los países que forman dicha red. [17]

## **7. SUIZA.**

Desde hace muchos años existe en Suiza una legislación que obliga a las empresas farmacéuticas a notificar a las autoridades sanitarias todos los efectos indeseables nuevos o graves relacionados con sus propios medicamentos comercializados. Si la índole o la frecuencia de un efecto determinado comporta un deterioro de la relación beneficio/riesgo anteriormente establecida para un fármaco, las autoridades pueden introducir medidas de seguridad tales como modificaciones del proceso de envase, restricciones en el uso, o incluso la retirada del medicamento del mercado.

Sin embargo, la Farmacovigilancia Suiza se ejerce mediante un organismo independiente llamado Centro Suizo de Farmacovigilancia, formado por dos instituciones privadas: La Sociedad Suiza de las Industrias Químicas y la Federación de los Médicos Helvéticos, que tienen la responsabilidad de analizar las Reacciones Adversas relacionadas

a los medicamentos con el fin de contribuir a una mayor seguridad en el empleo de los mismos.

El Centro Suizo de Farmacovigilancia comprende un consejo de fundación y un consejo científico. En estos consejos hay instituciones que lo conforman de la Oficina Federal de Salud Pública y del Centro de Información Toxicológica. Tiene las siguientes responsabilidades:

- Recoger todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.
- Analizar cuidadosamente cada una de las notificaciones.
- Aconsejar al médico sobre la manera de tratar y seguir el caso.
- Solicitar al laboratorio productor información técnica y científica necesaria para la interpretación del caso. [17,18]

### ***B. Sistema de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas de los Medicamentos.***

La Farmacovigilancia es el conjunto de métodos que permiten detectar las RAM después de su comercialización, definiendo como RA como “*la respuesta no deseada ocasionada por un fármaco utilizada a dosis adecuadas para lograr su efecto terapéutico*”.

Por lo que el sentido actual de la Farmacovigilancia tiene su origen en el desastre ocurrido como consecuencia del uso de la talidomida en 1962, cuando se presentó en Alemania Federal un brote de focomelia, grave deformación congénita hasta entonces extremadamente rara. Pronto se descubrió la relación causal sobre la ingesta de la talidomida en los primeros meses de embarazo y la aparición de malformaciones en las extremidades.

A partir de ese momento la OMS, impulsó la colaboración internacional y la creación de centros nacionales de Farmacovigilancia para recolectar información sobre las RAM, dando lugar al Programa de Notificación Voluntaria.

El sistema conocido en algunos países como “*tarjeta amarilla*” es sólo uno de los métodos de Farmacovigilancia, el cuál consiste en recolectar la información con relación al número de casos con RAM, la cuál es enviada mediante cintas magnéticas a una misma base de datos situada en Uppsala (Suecia), pero vinculada a la OMS.

La notificación espontánea de Reacciones Adversas a los medicamentos por parte del médico práctico a la FDA. no ha resultado a ser efectiva, ya que en 1972 se habían recibido menos de 300 notificaciones de médicos individuales, además de que los informes presentados contenían datos incompletos. Para 1973 se introduce un nuevo formulario para experiencias con fármacos para mejorar el cumplimiento con el programa de vigilancia, éste nuevo formulario (FD-1639A) recibió amplia publicidad y fue distribuido a los médicos en la práctica, se pensó que usando este breve formulario, se mejoraría la cantidad y calidad de información recopilada sobre RA's. Al recibir un informe es evaluado por el cuerpo médico de la división con experiencia en fármacos, si se requiere información adicional se inicia un seguimiento apropiado. Todos los informes entran en un sistema computarizado para su análisis, siendo este nuevo programa recibido con renovado entusiasmo, ya que se ha observado una mayor participación en las notificaciones.

Para el caso de las notificaciones institucionales (u obligatorias para los fabricantes de medicamentos), se utiliza el formulario largo de la F.D.A. (FD-1639).

Los formatos recopilan en forma sistemática toda la información sobre el médico y el paciente de manera confidencial la cual es dividida en cuatro categorías:

- Identificación del caso y datos del paciente.
- Descripción de la Reacción Adversa.
- Información acerca de la administración del medicamento.
- Comentarios del Centro Regional (motivo de la prescripción y secuencia temporal)

Toda la información recopilada es revisada y procesada mediante un proceso computarizado de cada uno de los casos reportados de RA's, estos reportes son capturados

en una base de datos conocido como sistema internacional de medicamentos. Esta base de datos hasta el año de 1972 contenía alrededor de un millón de casos individuales reportados. El material recopilado es distribuido entre los centros de los países participantes manteniendo correspondencia con los notificadores. El primer objetivo de la vigilancia internacional fue la detección temprana de las funciones del medicamento para la detección de las RA´s no reveladas, durante los ensayos clínicos.

La información distribuida a todos los centros nacionales incluye:

- Todos los medicamentos asociados con muertes, malformaciones fetales, dependencia, entre otras.
- Asociación a Reacciones Adversas a medicamentos no reportados previamente.
- Todas las reacciones reportadas como sospechosas en los nuevos fármacos.

De esta manera se dispone de una fuente internacional de información sobre Reacciones Adversas que resulta de gran valor para conocer los riesgos de los medicamentos y tomar decisiones institucionales o personales respecto a ellos. Hasta 1992, 36 países participaban con la OMS en el reporte de Reacciones.

En la actualidad los países continúan utilizando el formato FD-1639 para la notificación de una Reacción Adversa, así como diferentes formatos para la notificación voluntaria de productos biológicos y dispositivos médicos.

Para el caso de las compañías que fabrican los medicamentos también cuentan con su sistema de notificación interna, ya que todos los reportes que se obtienen de reacciones adversas de sus productos son recopilados en cada una de las plantas, esta información es investigada y analizada para después ser concentrada en la casa matriz del laboratorio farmacéutico, en donde a su vez la casa matriz evalúa la información y notifica al sistema internacional de RA´s. [19,20,21,22,23]

## **1. Evaluación de las notificaciones de Reacciones Adversas de los Medicamentos.**

### ***a. Problemas.***

Determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un medicamento son inespecíficas.

El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción, se administra generalmente junto con otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente.

### ***b. Información para Evaluar las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.***

#### ***1) Información del Paciente.***

La información del paciente puede ser importante para sospechar que un fármaco ha producido una RA ya que puede haber síntomas que se deben a la propia patología del paciente. La edad, peso y las funciones hepática y renal son de utilidad para comprobar que dosis del fármaco son las correctas.

#### ***2) Detalles de la Farmacoterapia.***

Es importante conocer todos los fármacos que está recibiendo el paciente o ha recibido recientemente, con el fin de valorar con seguridad el agente más probablemente causante de la RA. Las dosis son necesarias, ya que generalmente las dosis más altas están asociadas con una mayor producción de RAM. Se precisa también el tiempo de tratamiento, o sea cuando se inicio y suspendió el fármaco, lo cual ayuda a sugerir una relación de causalidad.

#### ***3) Naturaleza y Gravedad de los Síntomas de una Reacción Adversa Sospechada y Tiempo de Inicio.***

Se precisan detalles de la RA en si misma, ya que sin ellos no puede establecerse si una RA se ha producido o no. [24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34]

## **C. REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS**

### ***1. Definición***

Dado que todos los medicamentos existentes en el mercado producen RA, para cuestiones operativas, la OMS propuso como definición de RA: *"aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica"*.

### ***2. Clasificación Según la OMS.***

#### ***a. Previsibles:***

- Sobredosificación o intoxicación
- Efectos colaterales
- Efectos secundarios
- Interacciones medicamentosas

#### ***b. No Previsibles***

- Intolerancia
- Reacciones de idiosincracia
- Reacciones alérgicas
- Pseudoalergias

### ***3. Clasificación de las Reacciones Adversas Según su Gravedad:***

#### ***a. Reacción adversa letal***

Cuando la reacción contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

#### ***b. Reacción adversa grave***

Cuando la reacción amenaza directamente la vida del paciente. Requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

### *c. Reacción adversa moderada*

Si la reacción provoca hospitalización, baja laboral o escolar o atención en un servicio de urgencias, siempre que no amenace directamente la vida del paciente. Requiere un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción.

### *d. Reacción adversa leve*

No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.  
[35.36.37.38.39.40.41.42.43.44]

## **D. MÉTODOS DE VALORACIÓN**

Para la valoración de la gravedad y causalidad de las sospechas de RAM mediante la notificación, se utilizan los algoritmos, que son el método para establecer una relación causal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la RA.

En el Programa Permanente de Farmacovigilancia se realiza la validación del algoritmo que se utiliza en la evaluación de las notificaciones. La evaluación de la relación causal entre una RA y un medicamento está basada generalmente en la “secuencia temporal” que es : el tiempo razonable que debe haber entre la administración de un medicamento y la aparición de la reacción ésta puede establecerse para varios medicamentos notificados, se puede pensar en una interacción cuando existen una administración conjunta. El “conocimiento previo es la forma de valorar si la RA esta descrita en la literatura médico farmacéutica, si aparecen sólo casos anecdóticos o si se trata de una reacción no conocida para el fármaco sospechoso. Una respuesta a la pregunta de si existe mejoría tras la “retirada del medicamento” sospechoso, establece una mayor fuerza en la asociación entre el fármaco y la reacción. Cuando la reacción aparece tras administrar de nuevo el medicamento después de un periodo de lavado se considera que ha existido una reexposición positiva este hecho apoyaría también la relación causal. Es posible clasificar las reacciones según la relación causal como: definida, probable, posible y dudosa.

Se anulan todas las notificaciones que no se pueden evaluar por falta de información las producidas por dosis superiores a las terapéuticas o que no cumplen la definición de RA propuesta por la OMS y quedan archivadas en el Centro que las recibe.

### **1. Algoritmos**

Existen algoritmos con diversos grados de complejidad. Un método simple, la Escala de Probabilidad de una Reacción adversa de los Medicamentos, es válida y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario

simple, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamentos (s) y las RA 's.

***a. Factores que se deben Evaluar para Establecer una Asociación Causal***

- Patrones de respuesta,
- Secuencia temporal,
- Desaparición del evento al suspender el medicamento,
- Reparición del evento al readministrar el medicamento,
- Causas alternativas,
- Respuesta a placebo,
- Niveles corporales del medicamento,
- Relación dosis-respuesta,
- Experiencia previa del paciente con el medicamento, y
- Confirmación de la evidencia por métodos objetivos.

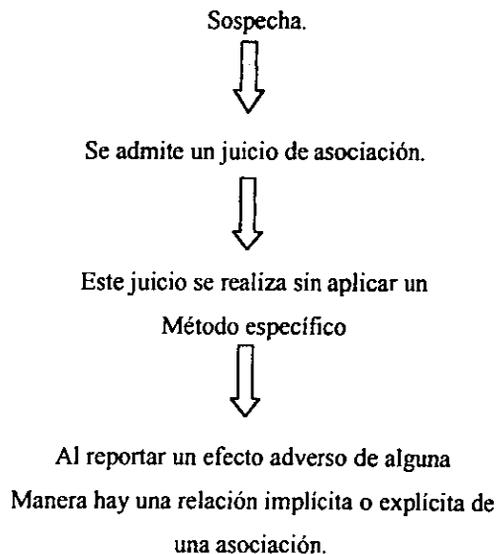
## 2. Métodos para evaluar la causalidad.

### a. Evaluación de la causalidad.

Tiene como objetivo determinar si existe una asociación causal entre el efecto adverso observado y el fármaco que el paciente recibe.

### b. Caso reportado.

- Un paciente recibe un medicamento para tratar una patología determinada.
- En el curso del tratamiento el paciente experimenta un evento adverso no esperado.
- Se asocia si la reacción adversa pudo ser causada por un medicamento que el paciente recibe



Se lleva a cabo el análisis en etapas:

Etapa I:

- Relevancia del caso reportado; efecto adverso no conocido, efecto grave, medicamento recientemente introducido al mercado, aumento en la frecuencia de reportes, valor científico o educativo.
- Calidad de la documentación; reporte con datos completos y que permita verificar los datos y disponga de un seguimiento.
- Codificar el reporte; Efecto adverso y medicamento sospechoso.
- Evaluación de la causalidad.

Etapa II:

- Estudio sistemático e interpretación de las series de casos de manera que permita; detección de señales, medidas regulatorias y publicaciones.

### **3. Elementos básicos que contienen los métodos.**

- Relación temporal entre la exposición al evento y al medicamento.
- Datos previos de la asociación (Información bibliográfica).
- Evolución del evento al suspender y al readministrar el medicamento.
- Rol de las patologías de base o concomitantes en la generación del evento (Causas alternativas).

### **4. Diagnóstico médico implícito.**

El evaluador relaciona todos los antecedentes disponibles del caso y emite un juicio de acuerdo a unas categorías previamente establecidas, las categorías pueden ser: probada o establecida, probable, posible, dudosa, improbable e incalificable.

Ventajas: Sencillo, ocupa poco tiempo y satisface a los evaluadores.

Desventajas: Alta proporción de desacuerdos, variabilidad inter e intraindividual, necesita evaluadores entrenados e informados de igual manera, no tiene capacidad aclaratoria, validez cuestionable y categoriza *a priori*.

## 5. Categorías de causalidad del programa de la OMS.

- **Cierta:** Un evento clínico incluido en una prueba de laboratorio anormal, que ocurre en un tiempo plausible relacionado a la administración de un medicamento y que no puede ser explicado por una patología concomitante u otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente plausible. Si es necesario el evento debe ser farmacológicamente definido utilizando un procedimiento de readministración.
- **Probable:** Un evento clínico, incluido en una prueba de laboratorio anormal, con una secuencia de tiempo razonable con la administración de un medicamento, no puede ser atribuido a una patología concomitante u otro medicamento, sigue una respuesta clínica razonable a la suspensión del fármaco. La información de la readministración no se requiere para cumplir esta definición.
- **Posible:** Un evento clínico, incluido en una prueba de laboratorio anormal, con una secuencia de tiempo razonable con la administración del medicamento, el cual puede ser explicado por enfermedades concomitantes u otros medicamentos. La información de la suspensión no está disponible o es poco clara.
- **Improbable:** Un evento clínico, incluido en una prueba de laboratorio anormal, con una secuencia de tiempo razonable con la administración del medicamento que hace la relación improbable (pero no imposible), y en el cual otros medicamentos o patologías basales entregan explicaciones plausibles.
- **Condicional:** Un evento clínico, incluido en una prueba de laboratorio anormal, reportado como una reacción adversa, pero para una evaluación adecuada son esenciales más datos, o hay datos adicionales que están siendo adicionados.

- **Inclasificable:** Un reporte que sigue una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser complementado o verificado.

## 6. Diagnósticos estandarizados.

- Karch F., Lasagna L.
- Dangoumau J. *et al.*
- Blanc S.P. *et al.*
- Kramer M.S. *et al.*
- Venulet J.A. *et al.*
- Emanuelli A., Sacchetti G.
- Naranjo C.A. *et al.*

### a. Ventajas.

Mejora la reproducibilidad, son pedagógicos, están estandarizados y son explícitos.

### b. Desventajas.

Puntajes arbitrarios, desacuerdo en las preguntas de juicio, requiere evaluadores entrenados e informados de igual manera, algunos consumen mucho tiempo y su validez es cuestionable.

## 7. Instrumento de diagnóstico bayesiano (BARDI).

### a. Características

- Desarrollado por Lane D., Kramer M., Jones J., Naranjo C. A., Hutchinson T.
- Se basa en el teorema de Bayes que involucra las probabilidades condicionales.
- Este teorema expresa la relación entre la probabilidad de una proposición antes y después de adquirir datos adicionales.
- En el contexto de la evaluación de la causalidad el teorema de Bayes representa la relación entre la probabilidad que un medicamento cause un evento, antes y después de disponer de nuevos datos.

- Para su aplicación requiere un gran volumen de información.

#### **b. Etapas.**

Etapa I: Calcular la chance *a priori*:

- Definir el evento adverso, horizonte de tiempo y causas alternativas.
- Buscar información de casos publicados y opinión de expertos.
- Calcular los riesgos atribuibles y no atribuibles al medicamento.

Etapa II: Calcular la razón de probabilidad:

- Utilizar la información del caso y la opinión de expertos.
- Calcular la razón de probabilidades para la historia, tiempo, características del evento, evolución al suspender y evolución al readministrar.

Etapa III: Calcular la chance *a posteriori*.

Etapa IV: Calcular la probabilidad *a posteriori*.

#### **c. Ventajas.**

Determina un valor de probabilidad, identifica fuentes de desacuerdo, estima la causalidad de reacciones adversas no descritas anteriormente, no categoriza *a priori*, el proceso es educativo.

#### **d. Desventajas.**

Ocupa mucho tiempo, difícil de explicar, no valida las reacciones adversas.

#### **e. Limitaciones.**

No da una medida cuantitativa exacta de la probabilidad de una relación causal, no distingue los casos validos de los no validos, no confirma la conexión entre un medicamento y un evento, no cuantifica la contribución del medicamento en el desarrollo de un evento adverso, y cambia incierto por cierto.

## **8. Aplicación de la evaluación de la causalidad.**

- Detección de señales.
- Medidas regulatorias.
- Intercambio de información y comunicación.
- Cuidado del paciente
- Propósitos científicos.

[45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,61,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84]

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La OMS y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

Para valorar y establecer la relación causal entre las reacciones adversa y el medicamento mediante la notificación se utilizan algoritmos que son el método para establecer una relación causal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la reacción adversa. Existen varios algoritmos como son por mencionar entre otros el de Kramer, Naranjo, Lasagna y Vernullet, estos con sus ventajas y sus desventajas.

Las manifestaciones de las reacciones adversas de los medicamentos son ambiguas y no específicas, por lo que su valoración es arbitraria, pues no hay guías estandarizadas que ayuden a dicha valoración. En la estandarización es necesario que los resultados sean consistentes, exactos y reproducibles identificando así las reacciones adversas de los medicamentos. Por lo que si se cuenta con métodos validados, la valoración será confiable y ayudará a resolver el problema de identificar reacciones adversas de los medicamentos, y así determinar su relación causal.

Por estos motivos, se ha planteado la necesidad de seleccionar y adaptar un método para establecer la relación causal de las reacciones adversas de los medicamentos disminuir las desventajas que tienen los algoritmos utilizados, debido a que estos cuentan con cuestiones que no se pueden responder ya que su determinación es costosa, por lo que se crea la necesidad de adaptar un método con mayor ventaja que los otros y así determinar una relación de causalidad confiable.

### **III. OBJETIVOS**

#### **A. OBJETIVO GENERAL.**

Seleccionar y adaptar un método para valorar las sospechas de RAM, en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

#### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Analizar y elegir el método más idóneo para la valoración de los informes de sospechas de RAM.
2. Evaluar el método elegido para valorar las sospechas de RAM.
3. Adaptar el método para determinar la relación causal de la sospecha y el medicamento.

#### ***IV. HIPÓTESIS***

Cuando se selecciona y adapta un método para valorar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, la determinación de la relación de causalidad de las reacciones adversas se realiza de forma confiable y así mismo, establece la relación de causalidad reacción-medicamento correcta.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### A. SELECCIÓN DEL MÉTODO PARA VALORAR LAS SOSPECHAS DE RAM

Se seleccionó el método para valorar las sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos.

#### 1. Análisis de 16 métodos.

Para llevar a cabo el análisis y la comparación entre los métodos se realizaron tablas de contención las cuales contienen las siguientes especificaciones de cada método. (ver tablas de resultados)

Nombre del algoritmo	Factores de valoración	Grados de causalidad	Ventajas	Desventajas	Concordancia con el formato oficial

Después del análisis se seleccionaron los métodos que presentaron mayor ventaja.

## 2. Evaluación de los métodos

Se determinaron 7 criterios para llevar a cabo la evaluación de los 4 métodos seleccionados. En una tabla de contención que a continuación se presenta.

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Repetitibilidad	Cuando el método usa la misma condición de la información produciendo la misma valoración de causalidad.
Explicidad	El método contiene la información explícita, tomando en cuenta la incertidumbre que siente el usuario acerca de los elementos que incluye el método.
Capacidad aclaratoria	Concuerda el resultado con las conclusiones a las que se llega con el método y el usuario
Precisión	Relaciona los conocimientos, opiniones y teorías previas del evaluador que pueden afectar la relación de causalidad y que pueden ser incorporados al método como condición de información. Estos criterios son: <ol style="list-style-type: none"> <li>El grado de incertidumbre por información subjetiva teorías y opiniones personales del evaluador que pueden incluirse en el método.</li> <li>Cuando la información es procesada cuantitativamente y no cualitativamente.</li> <li>El uso de información complementaria como cualquier información relevante al evento adverso si este no fuese causado por algún medicamento particular, antecedentes bibliográficos, datos de laboratorio, expedientes clínicos, o datos epidemiológicos.</li> </ol>
Balance Etiológico	Hace un balance de la credibilidad de los datos asumiendo que el evento es causado por un medicamento en particular comparándolo con la posibilidad de alguna causa alterna.
Factores alternos	Un factor es respaldado por una fuerte evidencia que vale más que otra información complementaria de otros factores así como la influencia de la evaluación final.
Tiempo de aplicación del método	Es el tiempo que emplea el evaluador en utilizar el método de valoración.

**Tabla 1.** Criterios para la evaluación de los métodos para valorar las sospechas de las reacciones adversas de los medicamentos.

### 3. Adaptación del método

Se adaptó el método basado en los incisos anteriores y fue el método Evreux Jouglar el más adecuado. La adaptación se realizó de acuerdo a las condiciones regulatorias del país.

Se aseguró la confiabilidad del método elegido y adaptado tomando como controles los algoritmos de Naranjo y el algoritmo que se encuentra validado que es el de Krammer.

a) La confiabilidad se llevó a cabo valorando 14 notificaciones de sospechas de RAM, del CNFV, considerando los grados de causalidad que tiene cada uno de los métodos como se ejemplifica en la tabla siguiente.

MÉTODO	GRADOS DE CAUSALIDAD
KRAMMER	DEFINIDO PROBABLE POSIBLE IMPROBABLE
NARANJO	DEFINIDO PROBABLE POSIBLE DUDOSO
POR VALIDAR	MUY VEROSIMIL VEROSIMIL PAUSIBLE DUDOSO SE EXCLUYE

## ***VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS***

Se analizaron los métodos para evaluar la causalidad y se determinó lo siguiente:

### **A. Métodos para evaluar la causalidad.**

Se agrupar en:

- Métodos que incluyen criterios verbales.
- Métodos que incluyen puntaje.
- Métodos que incluyen probabilidades.
- Diagnóstico médico implícito.
- Ayudas diagnósticas estandarizadas.
- Ayuda diagnóstica estandarizada por acuerdo de expertos.
- Instrumento diagnóstico Bayesiano.

De acuerdo con los métodos para evaluar la causalidad se eligieron los estandarizados y los que incluyen probabilidades por ser los más confiables.

### ALGORITMO DE IREY

Factores de valoración	Grados de causalidad (5 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Evaluación a) Tiempo i) Eliminación de otros fármacos. ii) Medicamentos relacionados con la causa. b) Precedente. i) Otros fármacos con sospechosos.	1. Causal: el periodo latente es corto. Factor 4 es establecido. Factor 5 determinado por la necropsia y estudios de laboratorio clínico-.	El criterio de es delineado	1. Se requieren datos de patología clínica
2. Suspensión	2. Probable. Factor 5 presente. Factor 6 determina a la asociación fármaco-evento. Enfermedad concomitante eliminada, razonable seguridad.		2. Poco interés en detalles clínicos
3. Readministración	3. Posible. Igual que el probable pero el patrón puede ser producida por la enfermedad, puede ser por la enfermedad como causa.		3. La relación de causalidad no se puede determinar sin los datos objetivos de patología.
2. Singularidad del medicamento a) Paciente expuesto a un solo medicamento b) Enfermedad concomitante	4. Coincidental. Los pacientes han sido expuestos al fármaco pero el factor 5 revela una causa alternativa		
3. Patrón. Estudios clínicos, morfológicos o ambos son reconocidos con el medicamento.	5. Negativo. Estudios clínicos patológicos o de laboratorio o ambos excluyen al fármaco como la posibilidad		
6. Nivel de cuantificación del medicamento			

- No existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración =. 70 minutos

**ALGORITMO DE KARCH Y LASAGNA**

Envenenamiento accidental, atentado de suicidio 2 y 3 no complicaciones con consideraciones de si, no y no se sabe determinando 7 preguntas

Factores de valoración	Grados de causalidad (5 grados)	Ventajas	Desventajas
1. ¿Hay un intervalo apropiado entre evento-agente?	1. Definido: el número 3 puede ser NO pero el resto puede ser SI. 2. Probable. Pueden ser SI los números 1,2,3 y 7 y los restantes NO SE SABE, o SI a los números 1 y 2, NO a 3 y 4, con los restantes NO SE SABE, o SI a los números 1,2,4 y 5, NO a 3 y 6 y los restantes NO SE SABE.	1. Fácil contestar. 2. Preguntas sencillas	1. Para polifarmacia no es útil. 2. Inclinación a un solo tipo de reacciones adversas
3. ¿Puede ser razonable explicado por el estado clínico, y otras terapias no farmacológicas?	3. Posible. SI a 1,2 y 3, NO a 7 NO SE SABE a los restantes o SI a 1,2,4,5 y 6 y NO a 7.		3. Contempla reversibilidad de las reacciones adversas con la suspensión del fármaco
4. ¿Fue la suspensión?	4. Condicional. Si a 1, NO a 2 y 3 y el resto NO SE SABE.		
5. ¿Fue este improvisado con la suspensión?	5. Sin conexión. NO a 1, SI a los números 1 y 3, NO a 2, SI a 1,2 y 4 NO a 3 y 5.		
6. ¿Fue intento de readministración?			
7. ¿Fue esta recaída o readministración?			

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 75 minutos.

### ALGORITMO DE EVREUX Y JOUGLAR

Siete criterios. Dos tablas intrínsecas y cronológicas y clínica

Factores de valoración	Grados de causalidad	Ventajas	Desventajas
1. La tabla cronológica combina el tiempo con el inicio del evento en tres categorías. a) Muy sugestivo b) Compatible c) Incompatible	Las tablas cronológicas y clínicas son combinadas para dar una relación causal intrínseca de 5 grados.	1. Valoran ambos aspectos intrínsecos y extrínsecos.	1 Se encuentra con problemas para su valoración.
2. Con tres categorías para el resultado de suspensión a) Sugestivo b) No sugestivo. c) No conclusivo	1 Muy verosímil.	2. Se consideran tanto los factores clínicos como cronológicos lo que da más confiabilidad a la valoración.	
3. Con tres categorías de respuesta para la readministración. a) Recurrente. b) No producido. c) No recurrente. Con estos factores se dan un puntaje de Co a C3.	2. Verosímil.		
4. Tablas clínicas. Combinan otras explicaciones no farmacológicas del evento (ausente o posible) con pruebas complementarias de laboratorio. a) Positivo b) No disponible c) Negativo	3. Pausible.		
5. Patrones clínicos a) Sugestivo de la reacción b) Otras posibilidades clínicas. c) Estos 3 factores dan un puntaje total de S1 a S3	4. Dudoso.		
	5 Se excluye.		

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 60 minutos.

**ALGORITMO DE EVREUX Y JOUGLAR.**

Siete criterios. Dos tablas intrínsecas y cronológicas y clínica.

Factores de valoración	Grados de causalidad (5 grados)	Ventajas	Desventajas
Extrínseca: Es basada enteramente en la bibliografía y tiene 4 categorías.			
1. Relaciones adversas de los medicamentos en cualquiera de las 5 referencias estándar.			
2. Solo una de las publicaciones relacionando al fármaco con datos experimentales.			
3. No encontrados en los 5 libros de referencia.			
4. Completamente nuevo y nunca antes publicado.			

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 60 minutos.

**ALGORITMO DE BLANC Y LAUSANNE**

Tres ejes de secuencia de tiempos, patrón de respuesta y papel de la patología fundamental. Secuencia de tiempo con 4 categorías

Factores de valoración	Grados de causalidad (5 grados)	Ventajas	Desventajas
1. C1 Satisfactorias. El evento seguido de la administración y desaparece después de la suspensión no hay readministración	1. Cierto a) C1a, S1, M1 b) C1a, S2, M1 c) S1a, C1, M1	1. Fácil de realizar	1. No considera la readministración
2. C2. Satisfactorias. El evento seguido de la administración y desaparece después de la suspensión no hay readministración. C1a satisfactorias como C1 pero con redosificación positiva.	2. Probable a) C1, S1, M1 b) C1, S1, M2 c) C1, S2, M2 d) C2, S1, M1		
3. C2. Bastante bueno. El periodo latente corto o largo. El evento desaparece con la suspensión o el periodo latente fue satisfactorio pero hubo una suspensión negativa.	3. Coincidental a) C1, S3, M1		
4. C3 pobre. El evento precede a la administración.	4. Dudoso todos los anteriores		
El patrón de respuesta tiene 4 respuestas			
1. S1 bien conocido el patrón de respuesta del fármaco			
2. S1a Como para S1 pero los niveles fueron arriba del óptimo.			
3. S2 Previamente reportado sólo en algunos casos			
4. S3 No reportado previamente.			
Papel de la enfermedad fundamental en 3 categorías			
a) M1 la manifestación puede no ser debida a la enfermedad principal			
b) M2 la manifestación puede ser debida a la enfermedad pero evoluciona a favor de reacción adversa del medicamento			
c) M3 la manifestación puede ser debida a la patología no evoluciona a favor de la reacción adversa del medicamento.			

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 90 minutos.

**ALGORITMO F. D. A.**

Cuatro preguntas			
Factores de valoración	Grados de causalidad	Ventajas	Desventajas
1. ¿ La reacción sigue una secuencia temporal razonable?		Preguntas sencillas	No toma en cuenta medicamentos concomitantes
2. ¿ El paciente mejora después de suspender el fármaco?			
3. ¿ La reacción reaparece en exposición repetitiva?			
4. ¿ Puede la relación ser razonablemente del estado clínico del paciente?			

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 45 minutos.

## ALGORITMO AUSTRALIANO

Factores de valoración	Grados de causalidad (3 grados)	Ventajas	Desventajas
Factores relacionados a la enfermedad fundamental. Relación a otras etiologías farmacológicas	Cierto: Confirmado por redosificación, datos de laboratorio y/o reacción pausable inmediata (Dentro de 5 minutos), seguida a la administración. Probable: Posible, temporal o espaciado, relación entre la administración del fármaco y el evento, y no otro fármaco.	Fácil de realizar.	1. No hace referencia a reportes previos de literatura
Datos clínicos.	Posible: La causa alternativa del evento existe y/o más de un fármaco tenga relación probable entre el evento y/o los datos son incompletos y/o la intervención terapéutica invalida de otra manera la relación temporal plausible.		2. Es sensible más que específico
Redosificación. Medicamentos concomitantes			

- No existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 65 minutos.

**ALGORITMO SUIZO.**

7 criterios.

Factores de valoración	Grados de causalidad	Ventajas	Desventajas
1. Relación de tiempo	Probable o posible.	Fácil de realizar.	Es sensible más que específico
2. ¿ La relación es reconocida ó es una extensión lógica de la acción farmacológica.	No medible o imposible.		No establece un grado de causalidad de consideración
3. ¿ Está relacionado a la dosis?. La reacción desaparece con la administración de la dosis después de suspenderla.			
4. Calidad de descripción de síntomas, signos, información importante de las pruebas de laboratorio.			
5. ¿ Puede la reacción ser explicada por síntomas conocidos o aparece natural a la enfermedad?			
6. ¿ Puede la reacción ser explicada por otros fármacos o terapias no medicamentosas?			
6. La reacción aparece con la redosificación.			

- No existe concordancia con el Formato oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 80 minutos.

**ALGORITMO DE CIBA GEYGY.**

Cuestionario de 27 preguntas valoradas en tres grupos

Factores de valoración	Grados de causalidad (5 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Antecedentes de la reacción adversa presente.	1. Irrelevante: menor a -5 puntos.	Cuestionario fácil de contestar.	Se requiere de historia previa de la reacción adversa.
2. Historia clínica de pasadas reacciones adversas del paciente.	2. Improbable: de -5 a 0 puntos.		Se requiere de antecedentes clínicos del paciente.
3. Experiencia en el diagnóstico médico.	3. Posible: de 1 a 6 puntos.		Tiene un acierto de evaluación del 61%.
	4. Probable: de 7 a 10 puntos.		
	5. Definido: de 11 o más puntos.		

- No existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 90 minutos.

### ALGORITMO DE EMANUELI Y SACCHETTI.

4 Factores.

Factores de valoración	Grados de causalidad	Ventajas	Desventajas
1. Tiempo: 1.1. Eliminación de otros factores. 1.2. Medicamento relacionado con la causa.	Improbable	Cuestionario fácil de contestar.	No permite determinar nuevas reacciones adversas de los medicamentos.
2 Suspensión	Posible		Se requiere de una historia clínica del paciente.
3. Readministración.	Probable		No permite determinar el grado de causalidad con los factores de valoración que el algoritmo toma en cuenta.
4. Singularidad: Paciente expuesto a un medicamento.	Definida		

- No existe concordancia con el Formato oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 75 minutos

**ALGORITMO DE CARNELLI.**

5 Factores con 4 valores de puntaje del 1 al 4.

Factores de valoración	Grados de causalidad (5 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Dosis: a) Correcta. b) Alta. c) Suspensión.	1. Sin relación: menor a 11 puntos.	Considera la patología y farmacoterapia concomitante.	Los conocimientos previos de los eventos del fármaco no son considerados en este método.
2. Patología: a) Frecuencia de la enfermedad.	2. Muy dudoso: 12 puntos.		Se requiere de datos de patología clínica.
3. Terapia concomitante: a) Único medicamento. b) Fármacos inseguros que ya mostraron estos eventos.	3. Probable: 14 puntos.		La decisión entre la seguridad e inseguridad es arbitraria.
4. Cronología: a) Tiempo de aparición de la reacción adversa al medicamento. b) No hay relación cronológica.	4. Casi definido: 15 puntos.		
5. Readministración: a) Detección de la reacción adversa del medicamento.	5. Riesgo definido de reacción adversa del medicamento: 16 puntos.		

- No existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración 120 minutos.

### ALGORITMO DE SANDOZ.

4 Factores.

Factores de valoración	Grados de causalidad (6 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Tiempo. a) Relación entre la gente y el evento.	1. Relacionado	Sencillo Fácil de contestar	Los eventos del fármaco no son considerados en este método.
2. Información previa del fármaco.	2. Relativo.		No se toma en cuenta otros factores de valoración.
3. Terapia concomitante. a) Monoterapia. b) Otros fármacos.	3. Probable.		No permite determinar correctamente el grado de causalidad
4 Readministración.	4. Posible.		
	5. Improbable.		
	6. No relacionado.		

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 45 minutos.

### ALGORITMO DE RUSKIN.

Método parecido al de la FDA pero con más preguntas

Factores de valoración	Grados de causalidad (3 grados)	Ventajas	Desventajas
1. ¿Conoce el mismo evento seguido del mismo fármaco?	1. Ligero	Sencillo	No permite conocer una nueva RA
2. ¿Es biológicamente medible la contribución de factores del huésped/enfermedad/otra terapia que conduzca al evento?	2. Grave.	Poco extenso	No toma en cuenta la reversibilidad del evento
	3. Irreversible.		

- No existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 45 minutos.

## ALGORITMO DE GRASSI, VALERIO, PISTOLLANO Y SOVERINI.

### 3 Factores.

Factores de valoración	Grados de causalidad (Fueron medidos por el método de Kramer con 4 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Síntomas no deseados.	1. Definido: +6 ó +7		No es muy claro
2. ¿Se presenta al principio del tratamiento? Si la respuesta es si, pasa a la siguiente pregunta. Si la respuesta es no, entonces el efecto potencial es secundario	2. Probable: +4 ó +5		Complicado en su manejo.
3. ¿El síntoma empeoró después del tratamiento? Si la respuesta es no, pase a la siguiente pregunta. Si la respuesta es si, el efecto potencial es secundario.	3. Posible: 0 a +3		No toma en cuenta la readministración
4. ¿Los síntomas no mejoraron, pero la depresión se supero por dos puntos? Si la respuesta es no, la enfermedad está relacionada con el síntoma. Si la respuesta es si, el efecto del potencial es secundario	4. Improbable: menor a 0		No toma en cuenta medicamentos concomitantes

- No existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 90 minutos.

## ALGORITMO DE LAGIER VINCENS CASTOT.

Nueve criterios. Divididos en tres grupos.

Factores de valoración	Grados de causalidad (3 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Cronológica dividida en: 1.1. Preadministración. 1.2. Administración. 1.3. Suspensión del fármaco. 1.4. Readministración.	1. Detección. Aquí la sensibilidad puede estar dada prioritariamente sobre la especificidad y es evaluada independientemente de cualquier otro fármaco.	1. El fármaco causal es considerado con cada factor.	Requiere datos de laboratorio.
2. Signos y síntomas específicos y subdivididos en: 2.1. Clínico. 2.2. Pruebas de laboratorio.	2. Presunción: Considerando un caso aislado simple, aquí la especificidad aumenta a expensas de la sensibilidad y cada uno de otros fármacos asociados es considerado como una causa alternativa.	2. El riesgo relativo es dado por la división del número de pacientes que tomaron el fármaco y desarrollaron la reacción entre el número de pacientes que no tomaron el fármaco y desarrollaron la reacción.	
3. Riesgo relativo subdividido en: 3.1. Relacionando dosis-duración de exposición al fármaco. 3.2. Relacionando a factores predisponentes. 3.3. Relacionando a interacciones del fármaco.	3. Aserción (Para un grupo de casos): Siguiendo una investigación de todos los fármacos.		

- Si existe concordancia con el Formato oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.

- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 120 minutos.

### ALGORITMO DE NARANJO.

Diez preguntas con respuestas: sí/no/no se sabe.

Factores de valoración	Grados de causalidad (4 grados)	Ventajas	Desventajas
1. ¿Hay reportes previos concluyentes de la reacción?	Definido: Con puntuación de 9 o más.	Método simple, claro y corto.	No puede resolver todos los problemas complejos de reacciones adversas de los medicamentos.
2. ¿El evento adverso aparece después de suspender el fármaco que fue administrado?	Probable: Con puntuación de 5 a 8.		
3. ¿El efecto adverso mejora cuando el fármaco es suspendido o un antagonista específico fue administrado?	Posible: Con puntuación de 1 a 4.		
4. ¿La reacción adversa reaparece cuando el fármaco fue administrado?	Dudoso: Con puntuación de 0 o menos.		
5. ¿Hay causas alternativas (diferentes al fármaco) que pueden tener causa en la reacción?			
6. ¿La reacción aparece cuando el placebo es administrado?			
7. ¿Fue detectado el fármaco en la sangre u otros fluidos en concentraciones conocidas como tóxicas?			
8. ¿Fue la reacción más severa cuando la dosis fue incrementada o menos severa cuando la dosis disminuyó?			
9. ¿El paciente tuvo una reacción similar al mismo fármaco o similar a una previa exposición?			
10. ¿Fueron los eventos adversos confirmados por una evidencia objetiva?			

- Si existe concordancia con el Formato oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 40 minutos.

**ALGORITMO DE KRAMER.**

6 ejes mediante preguntas, las cuales llevan una calificación.

Factores de valoración	Grados de causalidad (4 grados)	Ventajas	Desventajas
1. Experiencia general previa con el fármaco.	Definido: +6 o +7.	Es reproducible y validado.	Muchas preguntas
2. Candidatos etiológicos alternos.	Probable: +4 o +5.	Es útil para reacciones retiradas, interacciones y nuevos fármacos.	Por la puntuación es difícil para un eje rechazar otros ejes en preguntas pivotes
3. Sincronización de eventos.	Posible: 0 o +3.	Sincronizado para una reacción adversa al fármaco probado.	
4. Niveles de fármaco y evidencias de sobredosis.	Improbable: <0.		
5. Suspensión: a) Evaluación dificultosa. b) Ausencia de suspensión. c) Mejoramiento después de la suspensión.			
6. Readministración.			

- Si existe concordancia con el Formato Oficial de notificación de sospechas de reacciones adversas.
- Tiempo que se emplea para aplicar el método de valoración = 90 minutos.

## B. Evaluación de los métodos

La tabla que a continuación se observa contiene la evaluación de los métodos elegidos.

	<i>KARCH LASAGNA</i>	<i>EVREUX JOUGLAR</i>	<i>KRAMMER</i>	<i>NARANJO</i>
Repetitibilidad				
Explicidad				
Capacidad aleatoria				
Presición	<b>Inciso a.</b>	<b>Inciso a.</b> <b>h y c</b>	<b>Inciso a.</b> <b>h y c</b>	
Balance etiológico				
Ausencia de factores alternos				

**Tabla 2.** Evaluación de los métodos

De acuerdo a las ventajas, desventajas, grado de causalidad y factores de valoración, que incluyeron los 16 métodos analizados se eligieron 4 métodos los cuales fueron:

- *KARCH LASAGNA*
- *EVREUX JOUGLAR*
- *KRAMMER*
- *NARANJO*

Al realizar la evaluación se obtuvo que 3 métodos

- *EVREUX JOUGLAR*
- *KRAMMER*
- *NARANJO*

Son de mayor confiabilidad para establecer la relación de causalidad evento-medicamento. Esta evaluación se llevó a cabo con 14 notificaciones del CNFV. Se aplica a las condiciones de información que contiene el formato oficial que se emplea en el CNFV. (ver tabla página 52).

Con la evaluación anterior se eligió el método Evreux Jouglar el cual se adaptó y reevaluó para detectar sesgos y se obtuvo la misma confiabilidad que presentaba antes de la adaptación, esta reevaluación se llevo a cabo con las 14 notificaciones ya mencionadas.

Obteniendo como resultado final la aceptación del método Evreux-Jouglar que a continuación se muestra.

## C. MÉTODO ADAPTADO

ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO	TIEMPO DESAPARICIÓN DEL EVENTO					
	MUY SUGESTIVO		COMPATIBLE		INCOMPATIBLE	
SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO	READMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO (R)					
	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>
EVOLUCIÓN SUGESTIVA: LA REGRESIÓN DEL EVENTO COINCIDE CON LA SUSPENSIÓN	C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>
EVOLUCIÓN NO CONCLUYENTE: REGRESIÓN "PARAISANT" AL CONTRARIO, MÁS BIEN ESPONTÁNEA O PROVOCADA POR UN TRATAMIENTO SIMTOMÁTICO NO ESPECÍFICO REFUTA LA EFICACIA SOBRE ESTOS TRASTORNOS O EVOLUCIÓN DESCONOCIDA O RETROCESO INSUFICIENTE O LESIONES DE TIPO IRREVERSIBLE (O MEDICAMENTO NO SUSPENDIDO).	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>
EVOLUCIÓN NO SUGESTIVA. AUSENCIA DE REGRESIÓN DE UN EVENTO DE TIPO REVERSIBLE (O REGRESIÓN COMPLETA A PESAR DE LA READMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO).	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>
						C <sub>0</sub>

R(-): positivo el evento reincide; R(0) no evaluable o no sucede R(-): negativo, el evento no reincide.  
 C<sub>3</sub>: cronológico verosímil C<sub>2</sub> plausible C<sub>1</sub> dudoso C<sub>0</sub> "paraisant" excluye de los registros del medicamento.

Tabla de decisión combinando los criterios cronológicos (C). Cada medicamento tomado por el paciente debe ser imputado sucesivamente de manera independiente

SEMIOLÓGIA (CLÍNICA O PARACLÍNICA)	INFORMACIÓN ANTERIOR DEL MEDICAMENTO (Y/O FACTORES MUY FAVORECIENTES)	OTRAS EVENTUALIDADES SEMIOLÓGICAS
OTRA EXPLICACIÓN NO MEDICAMENTOSA	EXAMEN COMPLEMENTARIO ESPECIFICO VIABLE (L)	
	$L_{(+)}$ $L_{(0)}$ $L_{(-)}$	$L_{(+)}$ $L_{(0)}$ $L_{(-)}$
AUSENTE (DESPUÉS DEL BALANCE APROPIADO)	$S_3$ $S_2$ $S_1$	$S_3$ $S_2$ $S_1$
POSIBLE (NO BUSCADO O PRESENTE)	$S_3$ $S_2$ $S_1$	$S_3$ $S_1$ $S_1$

$L_{(-)}$ : Pruebas de laboratorio positivas;  $L_{(0)}$  Prueba no disponibles para el evento-medicamento considerado

$L_{(-)}$ : Pruebas negativas, (esto contribuye a que sea sensible).

$S_3$ : semiológico verosímil  $S_2$  plausible  $S_1$  dudoso .

Tabla de decisión combinando los criterios semiológicos ( S ). Cada medicamento tomado por el paciente debe ser imputado sucesivamente de manera independiente.

CRONOLOGÍA	SEMIOLÓGIA		
	$S_1$	$S_2$	$S_3$
$C_0$	$I_0$	$I_0$	$I_0$
$C_1$	$I_1$	$I_1$	$I_2$
$C_2$	$I_1$	$I_2$	$I_3$
$C_3$	$I_3$	$I_3$	$I_4$

$I_4$ : Causalidad intrínseca muy verosímil  $I_3$  verosímil  $I_2$  plausible  $I_1$  dudoso  $I_0$  "paraisant" excluye

Tabla de decisión de la causalidad intrínseca. Cada causalidad debe establecerse por cruzamiento de las escalas cronológicas ( C ) y semiológicas ( S ) obtenidos a partir de las tablas I y II.

### ACOTACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.

- $B_3$  Efecto notorio del medicamento, bien, descrito en la última edición de al menos uno de los libros usuales siguientes: Martindale: The Extra Pharmacopoeia (Reynolds J.E.F., Pharmaceutical Press de). Meyler's Side Effects of Drugs (duke M. N. G. Elsiever de). Riesgos y enfermedades ligadas a los medicamentos (Heusgen C., Lagier G., Lechat P., Masson ed).
- $B_2$  Efecto no notorio del medicamento "publicado" solamente una o dos veces con una semiología relativamente diferente (signos clínicos o paraclínicos, evolución, gravedad, factores de riesgo, etc.) o solamente reportados con un medicamento muy parecido o datos puramente experimentales (o la lectura de la literatura precedente o en "s'aidant" de toda otra fuente de información.
- $B_1$  Efecto no descrito conforme a las definiciones de  $B_3$  o de  $B_2$  en la literatura mencionada anteriormente para asignar la clasificación de  $B_3$
- $B_0$  Efecto "paraissant" todo a un hecho nuevo y jamas publicado después de una revisión bibliográfica exhaustiva incluyendo los bancos de datos informaticos: por ejemplo Pascal/Pascal en Conversationnel Medlars/Medline; reactions (Adis Pressed), bibliotecas universitarias, documentos de los laboratorios fabricantes, etc. La escala debe ser excepcional y emplearse solamente cuando la reacción medicamentosa presumible sea realmente nueva y deberá ser objeto de una publicación.

**Valoración de 14 notificaciones de sospechas de RAM con el método adaptado.**

Fármaco	Reacción	Sexo	Edad	Alteración en aparatos y sistemas	Gravedad	Kramer	Naranja	Validado
A	Leucopenia y agranulocitopenia leve	M	44	Hematológico	Leve	Definida	Probable	Muy verosímil
B	Neutropenia leve	M	29	Hematológico	Moderada	Definida	Definida	Muy verosímil
C	Calofríos, cianosis e hipertermia	F	25	Circulatorio	Moderada	Probable	Posible	Verosímil
D	Eosinofilia, urticaria generalizada e insuficiencia respiratoria	F	36	Inmunológico y respiratorio	Moderada	Posible	Posible	Posible
E	Anafilaxia, insuficiencia cardiorespiratoria y edema pulmonar	F	16	Respiratorio	Grave	Definida	Probable	Muy verosímil
F	Vómito, distensión abdominal, broncoaspiración, fallecimiento	F	58	Digestivo, respiratorio	Letal	Definida	Definido	Muy verosímil
G	Nausea, vómito, cefalea ligera	F	43	Digestivo	Leve	Posible	Probable	Plausible
H	Malestar general, náusea, vómito, fiebre, hipotensión	F	50	Digestivo cardiovascular	Leve	Improbable	Posible	Dudoso
Y	Necrosis hepática incremento en enzimas hepáticas	M	43	Hepático	Letal	Definido	Definido	Muy verosímil
J	Debilidad muscular, parestesias, ictericia, insuficiencia renal y cardiorespiratoria	F	45	Músculo esquelético hepático y renal	Letal	Definida	Definida	Muy verosímil
K	Visión borrosa	M	37	Sistema Nervioso Central	Leve	Probable	Definido	Verosímil
L	Dermatitis	F	24	Tegumentario	Leve	Posible	Dudoso	Plausible
M	Priapismo	M	65	Gemifourinario	Severa	Definido	Probable	Verosímil
N	Pancitopenia, uremia, parenquimatosa, fallecimiento	F	51	Hematológico, renal	Letal	Definido	Definido	Muy verosímil

## VII. CONCLUSIONES.

De acuerdo de que el método Evreux-Jouglar evalúa factores intrínsecos y extrínsecos para valorar las notificaciones de sospechas de RAM se determina que el método es \confiable explícito, con balance etiológico, preciso, y no tiene influencia de valores alternos.

Al adaptar el método, simplificándolo y usando una forma terciaria de probabilidad garantiza que tenga una capacidad aclaratoria y sea repetible.

Debido a la adaptación del método que toma en cuenta la secuencia temporal, el conocimiento previo permite la anulación del informe de sospecha de RAM cuando los datos no son satisfactorios evitando así falsos positivos.

Este método validado permite establecer la relación de causalidad evento-medicamento para cualquier informe ya que no influyen factores alternos como son por mencionar algunos edad, sexo, población, factores religiosos, étnicos, genéticos y costumbres.

Debido a que las autoridades regulatorias mexicanas requieren de algoritmos con sensibilidad y especificidad para aplicar una acción regulatoria al realizar la adaptación del método de acuerdo con el formato oficial de notificación de sospechas de RAM permitirá valorarlas correctamente y con gran confiabilidad en bien de la población mexicana.

Al tener un método ya sea de creación nacional o bien adaptado a las condiciones y necesidades de cada país, para confiar en la información generada en la valoración de las notificaciones de las sospechas de RAM y así contribuir al uso racional de los medicamentos y lograr una optimización a la farmacoterapia.

Por lo anterior el método ayudará a la detección de RAM en el período de comercialización garantizando la seguridad del medicamento y mejorando así la salud pública.

Finalmente se concluye que los objetivos planteados al inicio del estudio se cumplieron satisfactoriamente que son acordes a los objetivos del Sistema Internacional de Farmacovigilancia propuesto por la OMS.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Karch FE, Smith CL, Kerzner B, Mazullo JM, Weintraub M, Lasagna L. Adverse drug reactions-a matter of opinion.*Clin pharmacol ther* 1976;19:489-2.
2. Koch-Weser J, Sellers EM, Zacest R. The ambiguity of adverse drug reactions.*Eur J Clin pharmacol* 1977;1:75-8.
3. Dangoumau J, Bégau B, Boisseau A, Albin H. Les effets indésirables des médicaments .*Nouv Pres Med* 1980;9:1607-9.
4. Eddy DM, Clanton CH. the aer of diagnosis.*N Engl J Med* 1982;306:1263-8.
5. Wolf FM, gruppen LD, billi JE. Differential diagnosis and the competing- hypotheses heuristic. *JAMA* 1985;253:2858-62.
6. Schwartz WB, Gorry GA, Kassirer JP, Essig A. Decision analysis and clinical judgment.*am J. Med* 1973;55:459-72.
7. Ziporyn T. Medical decision making: analyzing options in the face of uncer tainty. *JAMA* 1983;249:2133-41.
8. Hall GH. The clinical application of bayes' theorem.*lancet* 1967;ii:555-7.
9. Feinstein AR. the haze of Bayes, the aerial palaces of decision analysis and the computerized ouija board. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:482-96.
10. Girard M. Data quality in post-marketing surveillance. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1986;2:87-95.
11. Venulet J, Bernecker G-C, Ciucci AG, eds. *Assessing causes of adverse drug reactions*. London: Academic Press, 1982.
12. Kirkpatrick EM, ed. *Chambers 20th century dictionary*.Edinburgh: W & R Chambers, 1983.
13. Ireys NS. Diagnostic problems in drug-induced diseases. Vol 4, Meyler L, Peck HM, eds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1972:1-24.
14. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:1055-1105.

15. Reidenberg MM, Lowenthal Dj. Adverse non-drug reactions. *N engl J Med* 1968;279:678-9.
16. Green DM. pre-existing conditions, placebo reactions and side effects. *Ann Intern med* 1964;60:255-65.
17. Le bulletin officiel du ministere des affaires sociales et de la solidarité nationale, 85/59 du 24 janvier 1985.
18. Irey Ns. Tissue reactions to drugs *Am J pathol* 1976;82:617-47.
19. Irey NS. When is a disease drug-induced? in: Riddell RH, ed. *Pathology of drug-induced and toxic diseases*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
20. Irey NS. Case report methods for assessing causality. *Drug Information Journal* 1984;18:241-9.
21. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol ther* 1977;21:247-54.
22. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. *JAMA* 1975;234:1236-41.
23. Dangoumau J, Evreux J\_C, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie* 1978;33:373-81.
24. Bégaud B, Evreux J-C, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). *Therapie* 1985;40:111-118.
25. Bégaud B. Standardized assessment of adverse drug reactions. The method used in France. *Drug Information Journal* 1984;18:275-81.
26. Blanc S, Leuenberger P, Berger J\_P, Brooke Em, Schellig J-L. Judgments of trained observers on adverse drug reactions. *Clin Pharmacol ther* 1979;25:493-8.
27. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An Algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I: Background description and instructions for use *JAMA* 1979;242:623-32.
28. Hutchinson TA, Leventhal JM, Kramer Ms, Karch FE, Lipman AG, feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II: Demonstration of reproducibility and validity. *JAMA* 1979;242:633-8.
29. Leventhal Jm, Hutchinson TA, Kramer MS Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. III: Results of tests among Clinicians. *JAMA* 1979;242:1991-4.

30. Kramer MS, Hutchinson TA. The Yale Algorithm. *Drug Information journal* 1984;18:283-91.
31. Hutchinson Ta, Flegel KM; hopingkong H, Bloom WS, Kramer Ms, Trummer EG. Reasons for disagreement in the standardized assessment of suspected adverse drug reactions. *Clin Pharmacol ther* 1983;34:421-6.
32. Naranjo CA, BustoU, Sellers EM, Et al. A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol ther* 1980;27:274-5.
33. Naranjo CA, Busto U Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse durg reactions. *Clin Pharmacol ther* 19810:239-45.
34. Naranjo CA, Busto U Sellers EM. Empiric delineation of the probability spectrum of adverse drug reactions. *Clin pharmacol ther* 1981;29:267-8.
35. Lagier G, Vincens M, Castot A. Imputabilité en Pharmacovigilance. Principes de la méthode appréciative pondérée (M.A.P.) et principales erreurs à éviter. *Thérapie* 1983;38:303-18.
36. 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* 1982;37:377-84.
37. Danan G, LagierG Bégaud B, Couzigou P. guide dimputation des hépatites médicamenteuses. *Thérapie* 1985;40:247-51.
38. Jones JK . Adversedrug reactions in the community health setting: approaches to recognising, counselling and reporting. *Family and community Health* 1982;5:58-67.
39. Turner WM. The food and Drug Administration algorithm. *Drug information journal* 1984;18:259-66.
40. Ruskin A. Working causality algorithm for drug event associations. In: Stephens MDB: *The detection of new adverse drug reactions*. London: Macmillan Press, 1985:234.
41. *Report of suspected adverse drug reactionas* No 4. Australian Government Publishing service. Canberra: 1978.
42. Mashford ML. The Australian method of drug-event assessment. *Drug information Journal* 1984;18:271-3.
43. WiholmB-E. The Swedish drug-event assessment method. *Drug infomation Journal* 1984;18:267-9.
44. Weber JCP: Storage and retrieval of data on adverse reactions to drugs. *Interphex Symposium*. Brighton: 1980.

45. Venulet J, Ciucci A, Berneker GC. Standardized assessment of drug-adverse reaction associations-rationale and experience. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980;18:381-8.
46. Bastin Ch; Wertheimer P, Smith PR, Venulet J. Adverse drug reactions-a computer assisted application of correspondence analysis for automatic causality assessment. *Meth Inform Med* 1984;23:183-8.
47. Venulet J. The ciba-Geigy approach to causality. *Drug information journal* 1984;18:315-18.
48. Emanuelli A, Sacchetti G. Extended multi-clinical trials. Post-marketing surveillance with special reference to the role of the pharmaceutical industry. *Acta ther* 1978;4:313-25.
49. Emanuelli A, Sacchetti G. Post-marketing surveillance methodology as applied in a pharmaceutical medical department. In: Auriche M, Burke J, Duchier Y, eds. *Sécurité et médicaments*. France: Pergamon Press, 1982:265-73.
50. Emanuelli A. A simple algorithm for assessing causality of adverse reactions. *Drug information journal* 1984;18:303-6.
51. Cornelli U. The Phase IV monitoring studies. Example of naproxen Na multi-centre Italian trial. In: Crescioni C, James JM, eds. *Postmarketing clinical trials-the phase IV studies* Paris: Editions de santé, 1984:89-105.
52. Farina JC, Krupp P, Tobler HJ: Computer Tools in spontaneous reporting of adverse drug reactions. A multinational company approach. in: Ducrot et al, eds. *Computer aid to drug therapy and to drug monitoring*. IFIP North-Holland Publishing Company, 1978.
53. Stephens M Assessment of causality in an industrial setting. *Drug information Journal* 1984;18:307-13.
54. Stephens MDB. *The detection of new adverse drug reactions*. London: Macmillan Press Ltd, 1985:49-54.
55. Lane DA. A probabilist's view of causality assessment. *Drug information Journal* 1984;18:323-330.
56. Lane DA, Hutchinson TA, Jones JK, Kramer MS, Naranjo CA. A bayesian approach to causality assessment. *University of Minnesota school of statistics Technical Reports*. No 472.
57. Auriche M. Approche Bayésienne de l'imputabilité des phénomènes indésirables aux médicaments. *Thérapie* 1985;40:301-6.

58. Lane DA. Causality assesment for adverse drug reactionas. An application of subjective probability to medical decision making. Guyton S, Berger J, eds. *Proceedings of fourth PERDUE Symposium on atastical decision theory and related topics* (in press).
59. Hutchinson TA. Abayesian approach to assessment of adverse drug reactions. Evaluation of a case of acute renal failure. *Drug information journal* 1986;20:4.
60. Lane Da, Naranjo CA, Hutchinson TA, Kramer MS, JonesJK. A bayesian method for assessing the causality of adverse drug reactions (ADRs). *Proceedings of III World Conference on Clinical Pharmacology and Terapeutics* 1986 (in press).
61. Maistrello I, Grassi G, Bertolino A, Valerio P, PistollatoG, Soverini S. Unwanted syntoms in depressed patients treated whith viloxazine. an algorithm for identification of illness-related symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24(PtII):277-81.
62. Stricker BHCh, Spoelstra P, Esd. *Drug-induced hepatic injury*. Elsevier Science Publishers BV, 1985:22-3.
63. Ruskin A In: Stephens MDB, ed. *The detection of new adverse drug reactions*. Stephens MDB. London: Macmillan Press, 1985:235.
64. Loupi E, Ponchon AC, Ventre JJ, Evreux J-CI. Imputabilité d'un effet tératogçrne. *Therapie* 1986;41:207-10.
65. Péré JC, BégauD B, Haramburu F, Albin H. Méthodes d'étude des effest indésirables des médicaments. I. Comparaison des méthodes d'imputabilité, modélisation et méthodologie. *Therapie* 1984;39:279-89.
66. Dangoumau J, BégauD B, Boisseau A, Albin H. Méthodes d'identification et d'imputabilité des effets indésirables des médicaments, L'effet indésirable, unc réalité fuyante? *Therapie* 1980;35:287-92
67. Leroy O, BégauD B Dangoumau J, Peytour P, Salamon R Etude comparative de quatre méthodes d'imputabilité. *Therapie* 1981;36: 223-7.
68. BégauD B, Boisseau A, Albin H, Dangoumau J. Comparaison de quatreméthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie* 19816:65-70.
69. Busto U, Naranjo CA, Sellers Em. Comparison of two recently published algorithms forassessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:223-7.
70. Hasford J. Current conceps for assessing the drug adverse event relationship and their problems. In: Aurice M, Burke J, Duchier Y, Eds. *Securité et médicaments*. France:Pergamon Press, 1982:257-62.

ESTA TESIS NO DEBE  
 SER PRESTADA  
 SIN LA APROBACION  
 DE LA BIBLIOTECA

71. Hasford J. Causality Assessment of suspected adverse drug reactions. Decision-algorithms, Applicability and stactical aspects. *Proceedings of II World Conferene on Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983.
72. Lagier G, Vincens M, Lefebure B, Frelon JH. Assessment of individual adverse drug reactions. Comparison of methods. *Therapie* 1983;38:296-302.
73. LoupiE, Ponchon AC, VentreJJ, Descotes J, Evreux J-Cl. Le Rechallenge est-il nécessaire a une imputabilité maximale? *Therapie* 1984;39:461-6.
74. Péré JC, Bégau B, Haramburu F, Albin H. Méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments. *Therapie* 1984;39:369-78.
75. Girard M L'imputation en Pharmacovigilance est-elle fiable? *therapie* 1984;39:291-6.
76. Evreux Jc. L'imputation en pharmacovigilance est-elle fiable? *Therapie* 1984;39:437-8.
77. Girard M Testing the methods of assessment fot adverse reactions. *Adv Drug React Ac Pois Rev.* 1984;4:237-44.
78. Girard M Incertitudes Théoriques et vérités emperiques en pharmacovigilance. *Therapie.* 1985;40:257-62.
79. LouikC, Lacouture Pg, Mitchell AA, et al. A study of adverse reaction algorithms in a drug surveillance program *Clin pharmacol ther* 1985;38:187-7
80. Schmidt L g, Dirschedl P, Wunderlich O, Muller-Oerlinghausen B. Consistency of adverse drug reactions in psychiatric hospitals: a comparison of an algoritm and an empirical approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:199-204.
81. Pér'r JC, Godin MH, Bégau B, Haramburu H, Albin H. Sensitivity and specificity of imputability criteri. Study and Comparison of these indices for seven ADRs' assessment procedure. *Therapie* 1985; 40: 307-12.
82. Lane Da Hutchinson TA. Assessing Causality assessment methods. *University of Minnesota Technical Report No. 460.* 1966.
83. Naranjo CA, Lane D. The value of standardized decision aids for assessein the causality of adverse drug reactions. *Proceedings of III World conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1986 ( Abstr. 716)
84. Stephens M.D.B. et al. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* Oxford University. 1987; 1: 1-35.



SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE CONTROL DE INSUMOS PARA LA SALUD  
SUBDIRECCIÓN DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS  
**INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS**  
**(CONFIDENCIAL)**



N° DE NOTIFICACIÓN DEL LABORATORIO	No DE NOTIFICACIÓN DEL CNFV	FECHA:
------------------------------------	-----------------------------	--------

NO LLENAR LA PARTE SOMBRREADA.

**I. INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DE LA REACCIÓN ADVERSA**

INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO		INICIO DE LA REACCIÓN			CONSECUENCIAS DE LA REACCIÓN
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M	DÍA	MES	AÑO	
DESCRIPCIÓN DE LA(S) REACCIÓN(S) ADVERSA(S) (INCLUYENDO RESULTADOS RELEVANTES DE EXPLORACIÓN O DE LABORATORIO)										<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO  <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO  <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN O PROLONGACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN  <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA  <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA  <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN

**II. INFORMACIÓN DEL O LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS**

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)		¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE
DOSIS DIARIA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE
MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN		
FECHAS DEL TRATAMIENTO (desde/hasta)		DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

**III. HISTORIA CLÍNICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES**

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACIÓN (Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa)
DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (Ej. Diagnósticos, alergias, embarazo, etc.)
COMENTARIOS (SI LO REQUIERE ANEXE HOJAS).

**IV. DATOS SOBRE LA PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN**

NOMBRE Y PROFESIÓN	
DIRECCIÓN Y TELÉFONO.	
TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	ORIGEN <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA

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

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA  
SUBDIRECCIÓN DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS  
MARIANO ESCOBEDO No 373, 6o PISO COL. CHAPULTEPEC MORALES, MÉXICO D.F. CP.11570, TEL. 254-79-57, FAX. 203-55-04