



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**FARMACOVIGILANCIA. REVISION
BIBLIOGRÁFICA Y ACTUALIZACIÓN.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

MARCELA FLORES CASAS

ASESORA:

**M. EN FC. MARÍA EUGENIA R. POSADA
GALARZA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Farmacovigilancia, Revisión Bibliográfica y Actualización

que presenta la pasante: Marcela Flores Casas
con número de cuenta: 09955298-7 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Noviembre de 2009

PRESIDENTE	MFC. <u>Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	MC. <u>Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
SECRETARIO	MFC. <u>Ricardo Oropeza Cornejo</u>	
PRIMER SUPLENTE	MFC. <u>Cecilia Hernández Barba</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	MFC. <u>Beatriz de Jesus Maya Monroy</u>	

AGRADECIMIENTOS

A mi hijo Miguel Ángel

Mi pequeño.... éste trabajo va dedicado principalmente a ti por ser la persona más importante para mí y mi más grande motivo. Gracias por siempre darme fuerzas con una sonrisa o un abrazo en los momentos más difíciles, por siempre apoyarme y creer en mí y por todas las lecciones que me has enseñado a pesar de ser un niño Gracias por hacer mi vida tan increíble y por ser un niño tan maravilloso. Es y siempre será un orgullo ser tu mamá.

Nunca olvides que todo empieza con un sueño y que si te comprometes con tus sueños y trabajas duro por alcanzarlos puedes lograr lo que sea. TE AMO PEQUEÑO.

A mis padres Norma Casas y Jaime Flores.

Mamá.... Que te puedo decir, eres y siempre serás mi ejemplo a seguir como ser humano, como madre, como mujer y como profesionalista. Es un honor ser tu hija y saber que puedo contar contigo incondicionalmente. Gracias por compartir conmigo tus conocimientos, por tu cariño, por tu apoyo, por tu confianza, por siempre creer en mí a pesar de todo, por ser mi mejor amiga en los mejores y los peores momentos, gracias por ser una abuela tan maravillosa para mi hijo, en fin...gracias por todo, nunca lo hubiera logrado sin ti. TE AMO MAMI.

Papá.... Por ser la increíble persona que eres, por siempre apoyarme, por siempre estar ahí cuando más lo he necesitado. Gracias por tu cariño, por compartir conmigo tus conocimientos, por siempre cuidarnos a mí y a Migue, por siempre hacerme reír, por el ejemplo que nos has dado a mí, a mis hermanos y a mi hijo. Eres un padre ejemplar. LO ADORO INGENIERO.

A mis hermanos Rodrigo, Rolando e Iván, ha sido un placer y un orgullo crecer a su lado.

Rodrigo....Gracias por todas las cosas aprendidas y los momentos compartidos, gracias por ser el increíble ser humano que eres, no tienes idea de todas las cosas que he aprendido de ti; gracias por tu apoyo incondicional, por tus palabras y por ser una de las personas que más ha influenciado mi vida. TE ADORO SURICATA.

Rolando.... Gracias por que en ti más que un hermano he encontrado a uno de mis mejores amigos y a una de las personas más maravillosas que existen. Gracias por cuidarme, por todos tus regañones, por tus palabras y por confiar en mí. TE ADORO HERMANITO.

Iván.... A pesar de ser una persona de pocas palabras, siempre dices lo indicado, no tienes idea de lo mucho que significan para mí tus palabras. Gracias por ser un excelente hermano y por ser esa persona tan extraña y tan increíble. TE QUIERO MUCHO.

A Rafael.

Gracias por tanto amor, por tu apoyo incondicional, por tus regaños, por siempre creer en mí y por estar a mi lado a cada momento, por todo lo que hemos vivido y aprendido juntos, gracias por enseñarme a ver la vida de una forma tan distinta, pero sobretodo mil gracias por darme la libertad de ser yo misma a tu lado. TE AMO CORAZÓN.

A la señora Ángela Ramírez.

Mil gracias por su cariño, por su apoyo incondicional, por sus palabras de aliento, por siempre creer en mí y sobre todo gracias por ser una abuela tan maravillosa para mi hijo y por cuidarlo siempre. Es un ser humano maravilloso, no lo hubiera logrado sin usted. LA QUIERO MUCHO.

A mis cuñadas y amigas Abigail y Fátima....Son como hermanas para mi, gracias por ser parte de mi vida, por su amistad y su apoyo. LAS ADORO.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la FES-Cuautitlán....Es un orgullo ser egresada de la máxima casa de estudios.

A mi asesora y amiga MFC. María Eugenia Posada Galarza. Gracias por darme la oportunidad de trabajar y de aprender con usted y de usted, gracias por su infinito apoyo, por su confianza y por sus palabras. Siempre es un honor trabajar con usted. MIL GRACIAS.

A mis amigas Daniela, Lucía, Rocío y Sarait.... Mil gracias por su invaluable amistad, por regalarme momentos inolvidables, por ser mis confidentes, por todo lo que aprendimos y vivimos juntas, por su apoyo dentro y fuera de la escuela, en fin....gracias por formar parte importante de mi vida. LAS ADORO AMIGAS.

ÍNDICE

	Página
i. Introducción	1
ii. Antecedentes	3
iii. Objetivos	7
iv. Metodología de investigación	9
1. Investigación farmacológica básica y clínica de un fármaco	11
1.1. Etapas de investigación de un producto farmacéutico	12
1.2. Reacciones adversas de los medicamentos (RAM)	26
1.3. Interacciones Farmacológicas	55
2. Farmacovigilancia	105
2.1. Definición	105
2.2. Necesidad social y económica de la Farmacovigilancia	106
2.3. Antecedentes y desarrollo nacional e internacional de la Farmacovigilancia	110
2.4. Farmacoepidemiología. Bases epidemiológicas en la investigación de la Farmacovigilancia	116
2.5. Metodología de estudio e investigación en Farmacovigilancia	130
2.6. Legislación nacional e internacional de la Farmacovigilancia, Normas y Suplemento de Farmacopea	141
2.7. El papel del farmacéutico en la Farmacovigilancia internacional y nacional, responsabilidades, actividades e impacto	234
2.8. Perspectivas a futuro de la Farmacovigilancia	243
2.9. Protocolo para establecer la Farmacovigilancia en una farmacia de hospital y de comunidad	246
3. Discusión	257
4. Conclusiones	261
5. Bibliografía	263
6. Glosario	269

Anexo 1. Norma Oficial Mexicana NOM 220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia.....	283
Anexo 2. Formato de notificación/reporte de sospecha de reacción/evento adverso.....	303
Anexo 3. Formato de notificación/reporte de evento adverso en investigación clínica.....	304
Anexo 4. Informe de seguridad de medicamento en México.....	307

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo para la interfase de descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas.....	15
Figura 2. Desarrollo clínico de los medicamentos.....	26
Figura 3. Algoritmo para la clasificación de las RAM.....	35
Figura 4. Relación entre las distintas formas de “Errores de medicación”.....	38
Figura 5. Papel de los EUM (Estudios de Utilización de Medicamentos) en la racionalización de la terapia.....	128
Figura 6. Proceso de notificación de RAM.....	131
Figura 7. Estudios usados en investigación epidemiológica.....	140
Figura 8. Procedimiento normalizado de operación para la renovación de registros de medicamentos.....	166
Figura 9. Esquema de gestión y manejo de riesgos para las notificaciones de RAM....	196
Figura 10. Proceso de notificación de RAM detectada ya sea por el servicio de Farmacovigilancia hospitalaria o por el servicio de Farmacovigilancia de farmacia comunitaria.....	256

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Algunos medicamentos y excipientes retirados del mercado por razones de seguridad desde 1961 hasta la actualidad.....	5
Tabla 2. Comparación entre las RAM tipo A y B.....	33
Tabla 3. Ejemplos de características individuales que pueden influenciar la farmacocinética de los fármacos.....	41
Tabla 4. Valoración de la relación causal de RAM según Karch y Lasagna.....	44
Tabla 5. Valoración de la relación causal según Naranjo y col.....	46
Tabla 6. Ejemplos de interacciones farmacéuticas por incompatibilidades físicoquímicas.....	59
Tabla 7. Interacciones en la absorción de fármacos.....	66
Tabla 8. Interacciones por inducción enzimática.....	71
Tabla 9. Sustratos e inhibidores de isoformas del citocromo P ₄₅₀	73
Tabla 10. Fármacos que compiten por el mismo sistema de transporte en los túbulos renales.....	75
Tabla 11. Interacciones por antagonismo.....	78
Tabla 12. Fuentes de interferencia en pruebas de laboratorio.....	84
Tabla 13. Interacciones de fármacos en pruebas clínicas en sangre.....	90
Tabla 14. Interacciones de fármacos en pruebas clínicas en orina.....	99
Tabla 15. Características de un Sistema de Notificación exitoso.....	215

FARMACOVIGILANCIA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ACTUALIZACIÓN.

i. INTRODUCCIÓN

En 1961, la consternación mundial suscitada ante el desastre de la talidomida, hizo patente la necesidad de conocer, lo antes posible, los efectos indeseables de los medicamentos, surgiendo así el Programa Internacional de Farmacovigilancia, en el cual participaron inicialmente 10 países, y hoy agrupa 71 países incluyendo a México.

No obstante que la farmacovigilancia en México inició en 1989, fue hasta 1999 que se integró al Programa Internacional de Farmacovigilancia. El Instituto Mexicano del Seguro Social, implementó en 1997 éste programa. (1)

En la actualidad, existen cada vez más pruebas de que el metabolismo de los fármacos y de otras sustancias químicas extrañas al organismo no siempre constituye un proceso bioquímico "inocuo". Al utilizar un medicamento para curar, atenuar, o diagnosticar una patología el usuario está expuesto al riesgo de sufrir una reacción no deseada a dicho medicamento. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias, hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente; por lo tanto, todo medicamento antes de su comercialización es sometido a pruebas de seguridad y tolerancia mediante estudios toxicológicos en animales y ensayos clínicos en humanos, para garantizar su eficacia y seguridad; sin embargo en la etapa de postcomercialización, suele suceder que aparezcan reacciones adversas a medicamentos (RAM). (2)

Muchas de las reacciones adversas son observadas en ensayos clínicos, los cuales son un requisito necesario para comercializar el medicamento, cuyo destino puede ser pacientes muy diferentes a los de los ensayos clínicos o a grupos de personas diferentes a los usados en dichos ensayos donde son excluidas mujeres embarazadas, niños y ancianos.

De lo anterior podemos deducir que garantizar la eficacia-seguridad de un medicamento es una tarea que debe observarse desde los primeros ensayos realizados con dicho medicamento en su

periodo de investigación farmacológica, hasta el periodo en que el medicamento esté en uso en la fase de postcomercialización (Fase IV) lo cual se conoce actualmente como Farmacovigilancia. Dichos estudios, se llevan a cabo mediante la aplicación de conocimientos y métodos farmacoepidemiológicos al estudio de los efectos nocivos de los medicamentos a una población humana. (2, 3)

Actualmente se define a la Farmacovigilancia como “la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes”. (4)

Por lo anteriormente mencionado, podemos decir que la Farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias en la manifestación de reacciones adversas a medicamentos, vacunas y otros insumos para la salud y problemas relacionados con los mismos; todo esto puede ser debido a diferencias en la producción, distribución, la calidad y la composición, y el uso de los productos farmacéuticos, e inclusive a diferencias étnicas y raciales. (2)

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una Farmacovigilancia adecuada, La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos, y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de la Farmacovigilancia. (3)

Los medicamentos comercializados en nuestro país necesitan una vigilancia continua, por lo tanto, es importante establecer estrategias que permitan detectar, registrar y evaluar las sospechas de RAM en nuestro país para poder prevenirlas y minimizarlas.

La finalidad de éste trabajo es hacer una recopilación de datos los cuales tengan una aplicación directa y práctica tanto a nivel hospitalario como comunitario en México, así como establecer un protocolo de Farmacovigilancia aplicable en cualquier tipo de farmacia.

ii. ANTECEDENTES

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma, el primer testimonio formal que se tienen de los efectos indeseables data de siglo XVI, cuando Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”. (5)

En el siglo XX justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, La Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no solo al cloramfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento.

Durante el periodo de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un número creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas (focomelia); fenómeno que también se presentó en Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica. Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida, fármaco indicado para evitar las náuseas en mujeres en etapas tempranas de la gestación, introducido al mercado en 1956. (6)

La epidemia puso de manifiesto la insuficiencia de los estudios clínicos para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, lo que se explica por el número reducido de sujetos participantes en ellos; la ausencia de mujeres, niños y ancianos como sujetos de la investigación; su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos; situaciones todas muy diferentes a las presentadas una vez que el medicamento es comercializado. (7)

Ante esta desafortunada situación, en 1962 la OMS elaboró un programa de promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se construyó en Reino Unido, el *Committee on Safety of Drugs*. En 1964, la OMS solicitó a sus miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre efectos indeseables de los medicamentos. (8)

Finalmente la OMS inicio en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos y su financiamiento corrió a cargo del gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica, la selección del personal fue realizada por la misma OMS; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por primera vez en Alexandria, Estados Unidos de Norteamérica. (9)

Como resultado de la evaluación del programa piloto, la OMS decidió poner en marcha la primera fase operativa del *Programa Internacional De Monitoreo de los Medicamentos* y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió qué es una reacción adversa.

Algunos medicamentos y excipientes han sido retirados del mercado alrededor del mundo por razones de seguridad desde 1961 hasta la actualidad gracias a los Programas de Farmacovigilancia vigentes desde el caso de la Talidomida (Tabla1).

Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la OMS. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia; ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos.

Tabla 1. Algunos medicamentos y excipientes retirados del mercado alrededor del mundo por razones de seguridad desde 1961 hasta la actualidad.

Medicamento	Indicación (uso terapéutico)	Reacción adversa
Talidomida	Náuseas en el embarazo	Focomelia
Dietilelbestrol	Se utilizaba para evitar abortos espontáneos	Adenocarcinoma de células claras en útero
Clozapina	Antipsicótico	Agranulocitosis
Terodilina	Incontinencia urinaria	Taquicardia
Fenformina	Hipoglucemiante	Acidosis láctica
Temafloxacina	Antibiótico	Anemia hemolítica
Zimelidina	Antidepresivo	Síndrome de Guillain-Barré
Dipirona	Analgésico	Agranulocitosis
Zomepirac	AINE	Choque anafiláctico
Practolol	Arritmias cardiacas	Síndrome mucocutáneo
Benoxaprofeno	Analgésico	Síndrome hepatorenal
Nomifensina	Antidepresivo	Anemia hemolítica
Droxicam	AINE	Hepatotoxicidad
Dietilenglicol	Se usaba como excipiente	Hepatotoxicidad
Rofecoxib (Vioxx)	AINE	Inhibe la coagulación y produce cardiotoxicidad

Hasta el momento, 71 países se han unido al *Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos*. México ingresó en 1999, previo establecimiento del Centro Nacional (1989) con su programa de Farmacovigilancia. (10, 11)

iii. OBJETIVOS

- Mediante una investigación biblio-hemerográfica y electrónica, revisar los antecedentes, la historia, el origen, evolución y avances de la Farmacovigilancia tanto nacional como internacional, para elaborar una recopilación cuyo contenido tenga una aplicación directa y práctica tanto a nivel hospitalario como comunitario en México.
- Proponer un protocolo de Farmacovigilancia con aplicación práctica, que pueda ser aplicado en cualquier tipo de farmacia en México (comunitaria o de hospital).

iv. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Se llevará a cabo una investigación retrospectiva biblio-hemerográfica y electrónica, sobre Farmacovigilancia, su origen, antecedentes, metodología, desarrollo actual y perspectivas a futuro. Después de la recopilación y selección de la información se realizará un documento que sea de utilidad para los farmacéuticos activos y en formación, que contenga toda la información necesaria y de utilidad para el conocimiento del tema y el desarrollo y aplicación de protocolos de Farmacovigilancia en la farmacia, considerando los aspectos metodológicos, técnicos, farmacéuticos y legales para su ejecución.

1. INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA BÁSICA Y CLÍNICA.

En la práctica de la medicina clínica, la mayoría de las atenciones culminan en la prescripción de un medicamento. Pocas veces uno se detiene a pensar en los pasos que están involucrados en el desarrollo de este fármaco, que una vez fue sólo una molécula, y damos por hecho la existencia de comprimidos, inyecciones, cremas, etc. (12)

El proceso de investigación y desarrollo es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito. De las muchas moléculas identificadas y ensayadas muy pocas llegan a los estantes de las farmacias, siendo desechada la mayoría en distintas etapas del proceso. La complejidad del proceso es manejada por una diversidad de disciplinas científicas que incluyen químicos orgánicos, biólogos moleculares, toxicólogos, médicos, farmacólogos, bioquímicos y científicos de la computación. Todos participan en una etapa del proceso, lo que en parte explica los enormes costos involucrados. En promedio, el proceso de estudiar y ensayar un nuevo fármaco dura entre 12 y 15 años y significa una inversión cercana a los 600 millones de dólares antes que esta sea aprobada para su comercialización. Solo uno de 5 mil fármacos que entran a la etapa de ensayo pre-clínico será aprobado para su uso terapéutico. La mayoría de las moléculas (90%) son desarrolladas por las grandes casas farmacéuticas internacionales y no por las universidades u otros organismos. (13)

Según las leyes actuales, debe demostrarse la eficiencia y seguridad de todos los medicamentos nuevos para llegar a ser comercializados. Ningún fármaco es absolutamente seguro y siempre hay riesgos de una reacción adversa, pero si al sospechar los beneficios terapéuticos y los riesgos de complicaciones o efectos adversos, los primeros son mayores, los organismos administradores del manejo de fármacos y alimentos podrán aprobar su uso. (12)

Las tres agencias más relevantes que aprueban el uso de fármacos para uso humano son: la *Food and Drugs Administration* (FDA) de EEUU, la *Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales* (EMA) y el *Ministerio de Salud de Japón*. (12)

Food and Drugs Administration (FDA): Es la agencia encargada de autorizar la comercialización de nuevos medicamentos en Estados Unidos y es la más antigua de las tres

agencias. No desarrolla fármacos si no que revisa los resultados de los ensayos realizados por los científicos y determina si la sustancia o producto es suficientemente segura para ser vendida al público, las indicaciones de uso, el contenido del folleto instructivo dosis, efectos secundarios, advertencias y contraindicaciones. La FDA recién se involucra en el proceso una vez terminados los ensayos pre-clínicos en animales y cuando el producto está listo para ser ensayado en seres humanos. (14)

Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA): Empezó a funcionar en 1995 con sede en Londres, es la agencia de la Comunidad Europea encargada de autorizar productos medicinales para uso humano y veterinario. Para su funcionamiento, depende de la cooperación entre las diferentes autoridades nacionales de los estados miembros, actuando como interfase entre éstos. Este sistema europeo ofrece dos vías para aprobar el uso de productos medicinales: El *procedimiento centralizado* en que las solicitudes de registro de productos nuevos son dirigidas directamente a la EMA, la que genera una sola autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea dentro de un plazo máximo de 210 días. Este procedimiento es obligatorio para los productos derivados de la biotecnología. La otra alternativa es el *procedimiento descentralizado*, en que las solicitudes son presentadas a los estados miembros seleccionados por el postulante y el procedimiento opera con un reconocimiento mutuo de autorización de las autoridades nacionales, sin tener que repetir todo el proceso de evaluación. Donde esto no es posible, la EMA asume el rol de árbitro. (15)

1.1. Etapas de investigación de un producto farmacéutico.

A continuación se detalla el modelo de investigación de productos farmacéuticos exigido por la FDA en EEUU, pero básicamente común para Europa y otros países industrializados. (12)

Origen de los nuevos fármacos.

Existen cinco fuentes principales de nuevos fármacos: (16)

1.- Diseño Racional de Moléculas: Se trata del diseño sobre la base de la comprensión del mecanismo patogénico de la enfermedad a nivel molecular. Uno de los casos más notables es el del diseño de las oximas para el tratamiento de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, ya que estos agentes se derivaron del conocimiento del sitio de la acción tóxica,

así como del tipo de interacción química que se presentaba en ese caso; en cierta forma, cuando se descubrió que los antipsicóticos más eficaces bloqueaban a los receptores D2 y 5HT2A, pudieron diseñarse agentes que bloquearan tales receptores. Otro ejemplo es el de la obtención de las estatinas a partir del conocimiento de la molécula del Acetil-coenzima-A. Aunque se trata de la fuente “ideal” de nuevos fármacos, es también una de las menos eficientes, ya que aún el conocimiento sobre las bases de la enfermedad humana es incompleto.

2.- Estudio de Moléculas creadas al azar: Aunque pudiera parecer lo contrario, este es uno de los métodos más provechosos para la obtención de fármacos nuevos, sobre todo desde el punto de vista económico. Con relación a los grandes costos de la obtención de un nuevo fármaco, el proceso de síntesis química “al azar” (sumado al de la realización de pruebas preliminares de la acción de los compuestos resultantes) resulta sumamente barato.

3.- Tamizaje de productos naturales: Aunque los primeros agentes farmacológicos realmente eficaces fueron obtenidos de fuentes naturales (digitálicos, penicilina, opioides, insulina, etc.), el tamizaje de productos naturales fue hasta cierto punto dejado de lado por un tiempo considerable. Sin embargo, esta metodología ha vuelto a ganar adeptos y se han obtenido moléculas que representan verdaderas novedades en campos diversos, como la terapia de las enfermedades neoplásicas (taxol) o el tratamiento de la malaria (artemisininas).

Aunque cada vez aumenta el número de fármacos de otros orígenes, todavía en la actualidad alrededor de un 40 % de los nuevos agentes deriva de productos naturales (más de la mitad de los cuales son plantas).

4.- Modificación de moléculas conocidas: Este procedimiento en teoría debería limitarse al mejoramiento de la eficacia y o seguridad de fármacos ya existentes, pero en realidad se utiliza básicamente para la obtención de nuevas moléculas que puedan soslayar los derechos de patente de otras que ya hayan ganado cierto espacio en el mercado farmacéutico.

5.- Biotecnología: Consiste fundamentalmente en el uso de métodos de clonación genética para la obtención de ciertas moléculas peptídicas.

Solo una de cada 5.000 a 10.000 nuevas moléculas evaluadas inicialmente llega a pasar por todo el proceso de evaluación de nuevos fármacos, aunque esto no garantiza que la misma sea finalmente comercializada, y, si es comercializada, no garantiza su persistencia ulterior en el mercado. (16)

Estudios pre-clínicos. (16)

Una vez hallada una molécula que pudiera suponer un avance en la terapéutica, la siguiente fase consiste en la realización de pruebas físicas y químicas, básicamente orientadas a determinar la susceptibilidad a la degradación de moléculas potencialmente útiles. Usualmente las moléculas más inestables son rápidamente descartadas o, en el mejor de los casos, se modifican químicamente para aumentar su estabilidad.

Las moléculas más estables pasan entonces a ser probadas desde el punto de vista biológico, comprobando su efecto en diversos modelos experimentales, incluyendo el uso de cultivos celulares, órganos aislados o ensayos en animales de experimentación entre otros.

Estas pruebas biológicas son los primeros ensayos para comprobar tanto la eficacia como la seguridad de un nuevo fármaco y pueden llegar a determinar que no se continúe con el estudio del mismo.

Las pruebas de eficacia no solo implican la observación del efecto propiamente dicho, sino de un estudio farmacocinético y farmacodinámico tan completo como sea posible.

Las pruebas de seguridad en esta fase deben implicar la determinación global de diversos parámetros que incluyen además de la estabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de la molécula; los niveles plasmáticos tisulares, toxicidad (aguda y crónica), efecto sobre la reproducción y la posibilidad de mutagénesis o carcinogénesis. En estas pruebas se usan dosis elevadas, lo que favorece limitar el número de animales utilizados así como la posible detección de respuestas tóxicas de baja frecuencia. Basado en los resultados de esta etapa, se evalúa el desarrollo de formulaciones para estudios clínicos y se proponen evaluaciones farmacológicas más extensas. Estos estudios duran un promedio de 3.5 años para un compuesto exitoso, pero solo uno de mil compuestos avanza a la siguiente etapa, que comprende a los estudios clínicos en seres humanos. Si estos complejos estudios preliminares son prometedores, normalmente el

propietario solicita la patente del compuesto en este momento se decide si se solicita a la FDA o a la EMEA para desarrollar el fármaco y comenzar con los estudios en seres humanos, solicitando el correspondiente IND (Interfase de descubrimiento y desarrollo). Fig. 1. (16)



Figura 1. Modelo para la interfase de descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas. (12)

Estudios clínicos.

Un estudio o ensayo clínico se define como toda actividad de investigación científica experimental emprendida para definir prospectivamente la eficacia y/o seguridad de agentes, dispositivos, regímenes y/o procedimientos, ya sean profilácticos, diagnósticos y/o terapéuticos, aplicados a seres humanos, así como para poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos y/o farmacocinéticos. (16)

En la actualidad un ensayo clínico farmacológico es toda la evaluación de una sustancia o fármaco, a través de su administración o aplicación en seres humanos, orientada a algunos de los siguientes fines:

- 1.- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
2. Establecer la eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
3. Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad. (16)

Estos estudios deben ser realizados de acuerdo con las llamadas Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practices o GCP), respetando los principios de la Declaración de Helsinki elaborada durante la Asamblea del Consejo Médico Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964, y reactualizada periódicamente con el objetivo básico de proteger a los pacientes. Estos principios reconocidos y exigidos por el Congreso Internacional de Armonización (ICH) que permite que estos estudios realizados en Europa sean válidos para el registro de productos en EEUU o Japón. En general, los pacientes de los estudios clínicos son asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento a al grupo control, eliminando la posibilidad de sesgo. Frecuentemente existe el análisis interno y periódico de datos, que permite decidir anticipadamente si hay reales beneficios o, más importante, efectos adversos del fármaco en estudio. Estos análisis se realizan a través de comités multiprofesionales independientes; constituidos por expertos en el tema, con poder de detener el estudio si la evidencia demuestra diferencias sustanciales entre los tratamientos, en cuyo caso resultaría una falta de ética continuarlo. (12)

Otra polémica que ha surgido con los ensayos clínicos, es la participación de mujeres y niños. Generalmente, los niños no están incluidos en los estudios hasta que el fármaco ha sido evaluado por completo en los adultos (a menos que el fármaco sea destinado a enfermedades pediátricas). Las mujeres de edad fértil fueron excluidas de participar en estudios clínicos en 1977 por la FDA. Esto fue eliminado en 1993 y actualmente la FDA estimula a los patrocinadores a incluir mujeres en sus estudios, pero evitando el embarazo mientras participan. Además ahora se exige la participación de minorías étnicas para semejar la población real. (12)

Metodología a seguir para llevar a cabo un estudio clínico: (17)

La adecuada combinación de las características de los distintos tipos de ensayos clínicos nos permitirá ir construyendo un ensayo clínico ideal, formado por las clases más potentes, fiables, rigurosas o reproducibles. Aunque el ensayo clínico ideal será aquel que, como se verá, mejor se adapte a las condiciones de cada intervención, en una hipotética situación ideal habrá de cumplir las siguientes características:

Estudio controlado: El ensayo clínico es un estudio experimental en el que en el diseño de investigación están definidas las variables y los mecanismos de control de dichas variables, cuya función es evitar los sesgos y las variables de confusión. Existe un grupo con el que se

compara la intervención experimental. Este grupo sufre también una intervención con un procedimiento placebo o con un procedimiento estándar de referencia, ya validado para la situación objeto de estudio. Para que ambos grupos sean comparables todos los factores pronósticos, tanto los conocidos (mediante los criterios de selección) como los desconocidos (mediante la asignación aleatoria), deben estar repartidos por igual entre los grupos antes de iniciar el tratamiento. Puede existir más de un grupo de intervención experimental cuando queremos probar más de una hipótesis, así como más de un grupo control cuando existe más de una intervención validada que se sabe eficaz. Esto se suele hacer cuando se quiere estratificar la eficacia de las intervenciones. (17)

Estudio prospectivo: Según la temporalidad, es decir, el momento en el que se define el estudio respecto al tiempo, los estudios pueden ser:

- Estudio retrospectivo: es un estudio longitudinal en el tiempo que se analiza en el presente, pero con datos del pasado.
- Estudio transversal: es un estudio que se realiza con los datos obtenidos en un momento puntual. Es útil para sacar una "instantánea" de la situación existente en un momento dado, como en los estudios de prevalencia.
- Estudio prospectivo: es un estudio longitudinal en el tiempo que se diseña y comienza a realizarse en el presente, pero los datos se analizan transcurrido un determinado tiempo, en el futuro.

Las fechas de inicio y terminación se han definido previamente en el protocolo de investigación.

Estudio aleatorio: Lo podemos encontrar frecuentemente bajo el término randomizado. La aleatorización significa que los casos son distribuidos al azar. El objetivo es conseguir que los diferentes grupos sean comparables u homogéneos, evitar el sesgo del investigador en la asignación de casos a los grupos y garantizar que los estudios estadísticos tendrán valores de significación estadística válidos. Existen varias alternativas metodológicas de aleatorización, que deben ser consideradas en la fase de planificación del estudio, y cuya idoneidad depende de las características del ensayo a efectuar.

El enmascaramiento de todos los involucrados en el estudio es una medida fundamental para lograr neutralizar la subjetividad, fuente permanente de sesgos y prejuicios. Existen varias formas de formas de enmascaramiento:

- *Ensayo no enmascarado*: El paciente y/o el investigador desconocen el tratamiento administrado.
- *Ensayo ciego simple*: Solo el paciente o sólo el investigador conoce el tratamiento administrado.
- *Ensayo doble ciego*: Ni el paciente ni el investigador conocen el tratamiento administrado.
- *Ensayo triple ciego*: Además del paciente y del investigador, el analista de datos o el comité de seguimiento tampoco conoce el tratamiento administrado. También conocido como RCT (Randomized Controlled Trial) se considera el tipo de ensayo que aporta mayor evidencia científica.
- *Ensayo ciego por terceros o cuádruple ciego*.: Cuando las características de la intervención hacen muy dificultoso o imposible que el investigador no conozca el estudio realizado, la recogida de datos se realiza por una tercera persona ajena a la intervención. (17)

Predeterminación muestral adecuada: A la hora de realizar un estudio debemos definir claramente a qué población va dirigido (población de estudio). Así, sería inútil realizar un estudio sobre los anticonceptivos orales entre mujeres mayores de 70 años. La población estudio representa las características de esa población general, pero habitualmente no podemos incluir a toda esa población en el estudio, por lo que hemos de seleccionar una muestra más pequeña de ella. Los criterios que seguiremos para obtener una muestra reciben el nombre de criterios de selección. Los criterios de selección son pautas que definen determinados aspectos de una población y que en su conjunto delimitan a la población estudio. De todos los sujetos que cumplan los criterios de selección se elegirán una parte para realizar el estudio. Los criterios de selección pueden ser:

- **Criterios de inclusión**: Describen el tipo de sujetos que se pretenden incluir en el ensayo. La descripción ha de ser lo más clara y detallada posible, para que en cualquier momento otro investigador pueda repetir el ensayo en las mismas circunstancias.

- Criterios de exclusión: Describen el tipo de sujetos que se excluirán del ensayo por razones éticas, metodológicas, prácticas o de seguridad para el sujeto.

Además, habremos de tener en cuenta que de los sujetos que cumplen los requisitos y que han sido seleccionados no todos terminarán el estudio. Unos porque no lo empezarán (pérdidas prealeatorización) y otros porque no podrán terminarlo (pérdidas postaleatorización). Estas pérdidas habrán de ser sumadas al total de sujetos para realizar el cálculo del tamaño muestral. El tamaño de la muestra debe ser el óptimo para detectar las diferencias estadística y clínicamente significativas entre dos intervenciones cuando realmente existen tales diferencias, y no son meramente debidas al azar. Una muestra demasiado grande encarece el estudio, tanto desde el punto de vista económico como de los recursos humanos y físicos. Por otra parte, una muestra demasiado pequeña puede hacer que el estudio sea incapaz de detectar las posibles diferencias entre grupos, llegando a conclusiones erróneas. (18)

Aspectos éticos de los ensayos clínicos: Existen ciertos requisitos que deben guiar la evaluación del marco ético de las propuestas de investigaciones clínicas. Estos requisitos especiales se hacen necesarios porque los sujetos de investigación pasan a ser el medio por el cual se obtiene el conocimiento y en esta condición, el hombre puede ser explotado al exponerlo al riesgo de ser perjudicado en pos del bien de otros. En este contexto, estos requisitos reducen al mínimo el riesgo de explotación y les asegura ser tratados con respeto. Estos siete requisitos proporcionan un marco sistemático y racional para determinar si una investigación clínica es ética. A su vez, estos han sido elaborados para guiar el desarrollo y la ejecución de los protocolos y su revisión. Los requisitos han sido elaborados para ser universales, sin limitaciones a una situación en particular, un país o un grupo de investigación:

- *Valor y validez científica:* La investigación clínica debe tener valor (importancia social, científica o clínica), es decir, que sus resultados deben tener la probabilidad de promover mejoras en la salud, el bienestar o el conocimiento de la población. La razón por la cual una investigación clínica debe tener valor está en dos puntos: el uso responsable de recursos limitados (dinero, espacio y tiempo), esto de la mano del concepto de equidad, y evitar la explotación (la exposición de personas a riesgos y daños potenciales sin obtener resultados valiosos). El requisito de que la investigación

clínica sea valiosa asegura a los sujetos de investigación que no serán expuestos a riesgos sin la probabilidad de algún beneficio personal o social.

- *Selección equitativa del sujeto:* El requisito de la selección equitativa del sujeto se sustenta en el principio de la equidad distributiva (los beneficios y las cargas de la vida social deben ser distribuidos equitativamente). Así todos deben poder recibir los beneficios obtenidos en la investigación, especialmente, aquellos que corrieron el riesgo, y los riesgos a su vez no deben caer solo en grupos vulnerables.
- *Proporción favorable de riesgo beneficio:* Tomando en cuenta que el grado de riesgo-beneficio es incierto, siendo mayor la incertidumbre en las primeras etapas, a una investigación clínica se le pide que:

1. Los riesgos potenciales a los sujetos individuales se minimizan.
2. Los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan.
3. Los beneficios potenciales sean proporcionales o exceden a los riesgos asumidos.

A su vez, todos los riesgos potenciales son sostenidos por los sujetos individuales, pudiendo recibir beneficios potenciales, mientras que los beneficios principales son recibidos por toda la sociedad. A pesar de carecer de fórmulas que permitan determinar la proporcionalidad del riesgo-beneficio, las evaluaciones de los riesgos y beneficios de la investigación son juicios que pueden implicar normas explícitas basadas en un delineado sistemático, sobre la base de datos existentes, de los tipos potenciales de riesgo y beneficio, su probabilidad de ocurrir y sus consecuencias a largo plazo.

- *Evaluación independiente:* Dado que los investigadores tienen potencial de conflicto de múltiples intereses, pueden involuntariamente distorsionar sus juicios sobre el diseño y la realización de la investigación, al análisis de los datos y su adherencia a los requisitos éticos. Todo esto se puede minimizar por medio de una evaluación independiente realizada por peritos independientes al estudio, y con autoridad para aprobar, enmendar o cancelar la investigación. Otra razón para hacer una evaluación independiente es la responsabilidad social. Así se vela por el cumplimiento de los requisitos éticos de un estudio o investigación, garantizando a la sociedad que las personas inscritas para los ensayos serán tratadas éticamente y no solo como medios.
- *Consentimiento informado:* Su objetivo es que los sujetos que participan en investigaciones clínicas lo hagan cuando esta sea compatible con sus valores, intereses y preferencias. El consentimiento informado tiene los siguientes requisitos: la provisión

de información sobre la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación y de su propia situación clínica, y la toma de una decisión libre no forzada sobre si participar o no. Con todo esto los sujetos pueden tomar decisiones racionales y libres. El consentimiento informado atiende a la necesidad del respeto por las personas y a sus decisiones autónomas.

- *Respeto a los sujetos inscritos:* Los individuos deben ser respetados durante todo el desarrollo de la investigación, no solo hasta firmar el consentimiento informando.
 1. Permitir al sujeto cambiar de opinión y a retirarse sin sanción.
 2. Se debe respetar la privacidad del sujeto, administrando la información acerca de él recopilada de forma confidencial.
 3. Si durante la investigación se obtiene nuevos datos sobre riesgos o beneficios de las intervenciones realizadas, se debe comunicar a los sujetos inscritos.
 4. Debe informarse a los sujetos sobre los conocimientos científicos obtenidos como resultado de la investigación.
 5. Se debe ir evaluando a medida que avanza el estudio el bienestar de los sujetos, para pesquisar la aparición de reacciones adversas, para poder prestarles un tratamiento adecuado y oportuno, y retirarlo de la investigación si fuese necesario. ⁽¹⁸⁾

Fases de los ensayos clínicos.

Dado que los animales de laboratorio se presentan como cepas con variabilidad biológica limitada, los estudios realizados con ellos no pueden ser suficientes para determinar sin dudas que un fármaco determinado tendrá las características deseadas de eficacia y seguridad en poblaciones humanas; esto no sólo depende de las diferencias entre las especies, sino también de la posibilidad de reacciones que no pueden ser adecuadamente determinadas en animales (cefalea, depresión, náuseas, etc.). Por esta razón, antes de su posible aprobación un fármaco debe ser probado en seres humanos, a través de una metodología que distingue tres fases, considerando el estudio y seguimiento de un fármaco, y una cuarta fase después de su comercialización. ⁽¹²⁾

Estudios clínicos fase I: Denominada farmacología clínica, corresponde a la primera administración del fármaco en el ser humano. Las pruebas son realizadas en voluntarios sanos, a través de estudios controlados de farmacocinética y farmacodinamia que utilizan dosis múltiples progresivas o dosis múltiples, en un corto plazo. El número de voluntarios en ésta etapa varía de 20 a 100 y depende del fármaco en estudio. El objetivo es determinar el perfil de seguridad, toxicidad y rango de dosis potencialmente eficaz. Generalmente son realizados en hospitales o unidades de investigación especializadas y tienen una duración de 1 a 2 años. Se establece la dosis máxima tolerada y se empieza a formar un perfil de reacciones adversas comunes. En esta fase también se definen las vías de administración. Solo 1 de cada 3 compuestos pasa a la siguiente etapa. (12)

Estudios clínicos fase II: Estos son los primeros estudios que se llevan a cabo en poblaciones homogéneas en cuanto a sus características basales (presentar solo la enfermedad en cuestión) y restringidas de pacientes que padecen cierta enfermedad y requieren entre 100 y 500 sujetos (a veces esta fase se subdivide en IIa y IIb, según el número de pacientes). Los pacientes son monitorizados, muy estrechamente, a través de varios parámetros de seguridad. El objetivo de esta etapa es establecer la eficacia, a través de la relación dosis-respuesta, definir la dosis mínima efectiva y la dosis máxima tolerada y determinar los efectos adversos. En esta fase, el fármaco debe compararse con los mejores fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad implicada, y si tales fármacos no existen, la comparación se hace con placebo. Esta fase transcurre en 2 a 5 años y un tercio de las moléculas no la supera, deteniendo ahí su desarrollo. (12, 16)

Estudios clínicos fase III: Los estudios clínicos en esta fase son de acceso expandido, metacéntricos y emplean investigadores menos especializados en una población más general y son de más larga duración. Básicamente la efectividad del fármaco ha sido establecida en los estudios anteriores y los estudios realizados en esta fase están diseñados para recolectar evidencia adicional sobre efectividad en indicaciones específicas y con una definición más precisa de los efectos adversos relacionados al fármaco, también se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas. Se hacen estudios comparativos con un medicamento estándar establecido para el tratamiento de la enfermedad (placebo cuando no los hay) e implica la medición de múltiples variables y resultados con los cuales se obtienen una mejor perspectiva entre seguridad y eficacia. Estos estudios emplean entre mil a 5 mil

pacientes de elección más heterogénea, para tratar de asemejar a la población real que utilizará el fármaco. Dura entre 2 y 4 años. Con estos ensayos la compañía podrá disponer de la base para la información regulatoria (etiquetas, indicaciones, efectos adversos, etc.). Sólo 2 de cada 3 moléculas aprueban esta fase final. (12, 16)

Los llamados estudios IIIb se realizan cuando un fármaco está aprobado, pero la indicación, formulación o dosis ha cambiado. Debido a que éstos estudios no permiten detectar o identificar efectos adversos raros, de ocurrencia en 1 de 10 mil pacientes o menos, muchas autoridades exigen que la Farmacovigilancia continúe en la siguiente etapa. (12)

Consideraciones de las fases II y III:

El hecho de que el efecto del fármaco sea determinado por comparación con un fármaco ya conocida (o con placebo) hace que el ensayo clínico sea controlado, en el sentido de que se supone que la diferencia supuestamente positiva que se pueda observar será solo debida al fármaco en cuestión; cuando los individuos asignados a estos grupos se eligen al azar. Los ensayos clínicos aleatorizados son considerados como el diseño experimental de mayor rigor metodológico para la evaluación de tratamientos alternativos para una enfermedad o condición médica, pero aún así pueden ser susceptibles a diversos factores que pueden afectar la validez de los datos obtenidos. Entre estos factores, la variabilidad humana es el punto a considerar, puesto que para la realización de ensayos clínicos se parte de dos supuestos fundamentales:

- Que la muestra es “homogénea”, en el sentido de que los enfermos pueden clasificarse en grupos discretos con características básicas semejantes (que por tanto, responderán de manera semejante).
- Que la muestra es “generalizable”, en el sentido de que sea representativa de un universo mayor de personas que sufra o pueda sufrir de la misma condición. (16)

Estos dos supuestos pueden ser difíciles o incluso imposibles de sustanciar, pero a pesar de ello, los ensayos clínicos controlados son la base de lo que se conoce como *Medicina Basada en la Evidencia*, que no es más que el respaldo de las prácticas clínicas con pruebas consistentes desde el punto de vista científico. Para lograr esta consistencia de pruebas, en la realización de los ensayos clínicos deben resaltarse algunos aspectos fundamentales:

- En el ensayo clínico se extraen conclusiones de una muestra para ser extrapolados al universo de pacientes con la misma enfermedad, por lo que las restricciones aplicadas en la selección de la muestra pueden comprometer la generalización. Esto implica, además, que la información sobre el tratamiento en un caso en particular (“*reportes de casos*”) no pueden extrapolarse a otros sujetos, si bien pueden ser muy importantes al mostrar el efecto de la variabilidad biológica individual.
- En la planificación del ensayo clínico deben considerarse todas las posibilidades, no dejando
- Ninguna decisión para ser tomada “sobre la marcha”. Esto no implica solamente la necesidad de tener objetivos simples y claros, sino también la forma de actuar ante cualquier eventualidad, incluyendo la posibilidad de detener el ensayo clínico antes del tiempo estipulado si en un momento dado las pruebas recolectadas son ya de tal magnitud que puede garantizarse que el tratamiento estudiado supera ampliamente al tratamiento convencional o que el tratamiento estudiado es claramente menos eficaz (o más peligroso) que el tratamiento convencional.
- Debe compararse resultados de tratamientos nuevos con otros ya existentes y en base a ello y no en abstracto extraer sus conclusiones. Los grupos en estudio deben ser comparables en edad, sexo y cualquier otra variable que tenga importancia en la evolución de la enfermedad.
- En el ensayo clínico se deben medir de manera objetiva y cuantificable las variables de interés, disponiendo del número de individuos suficiente como para reducir posibles sesgos y aumentar la potencia estadística del subsiguiente análisis.

Respecto a este último punto, uno de los factores de sesgo más importantes está dado por la expectativa del participante y/o el investigador sobre el efecto del tratamiento. En el primer caso, el paciente puede presentar mayor efecto (efecto placebo) ante una medicación que él espera que sea muy provechosa (por ejemplo, si se le informa que se le administrará un fármaco “novedoso”); en el segundo caso, el investigador puede verse impulsado, consciente o inconscientemente, a considerar como más significativos ciertos hallazgos que otros, sobre la base del resultado que espera (sobre la base de que el nuevo tratamiento sería mejor). Para resolver el problema, suele utilizarse el enfoque del “estudio doble ciego”, en el que el tratamiento administrado es desconocido para el paciente y el investigador hasta el final del estudio. (16)

Estudios clínicos fase IV o Farmacovigilancia: Se refieren a los estudios realizados una vez que empieza a comercializarse el medicamento (estudios postmarketing). Con los estudios llevados a cabo en esta fase, se puede determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características acerca de la oferta, la prescripción la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, para conseguir, mediante el análisis de los mismos su uso racional.⁽²⁰⁾

En estos estudios se examina en qué grado se puede transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en las fases II y III de los ensayos clínicos, ya que la población de estas fases, no son necesariamente representativas de la población que recibe el fármaco una vez comercializado (varios miles de personas), y por que las condiciones en las que se realizan estos estudios no son las mismas que las habituales. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. ⁽²⁰⁾

Los estudios clínicos fase IV consisten en el seguimiento del fármaco después de que ha sido comercializado (estudios postmarketing). Son ensayos con fármacos aprobados que incluyen estudios de calidad de vida y farmacoeconomía que verifiquen una relación costo beneficio adecuada. Además, son estudios para extensión de líneas, para acceder a poblaciones más amplias, cambiar una formulación existente o cambiar la dosis. A veces, se usan para apoyar una aprobación condicional, cuando los organismos aprobatorios dan la aprobación de comercialización, pero quieren que la compañía recolecte más datos para comprobar su efectividad o seguridad; también pueden ser usados para evaluar interacciones medicamentosas. Esta etapa en la que el medicamento está en uso generalizado en varios países permite que realmente se puedan apreciar los efectos adversos raros, los derivados de uso prolongado y los factores de riesgo adicionales no conocidos, así como toxicidad previamente insospechada y la evaluación de la eficacia a largo plazo. ^(12, 19)

De lo anterior, podemos decir, que los estudios de Farmacovigilancia constituyen un conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas, interacciones farmacológicas y ocasionalmente, efectos farmacoterapéuticos benéficos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento como el caso de la aspirina en la

prevención secundaria del infarto al miocardio (inhibe la agregación plaquetaria, evitando así la formación de trombos). A continuación se muestra una figura (Figura 2) que resume el desarrollo clínico de los medicamentos: (12)

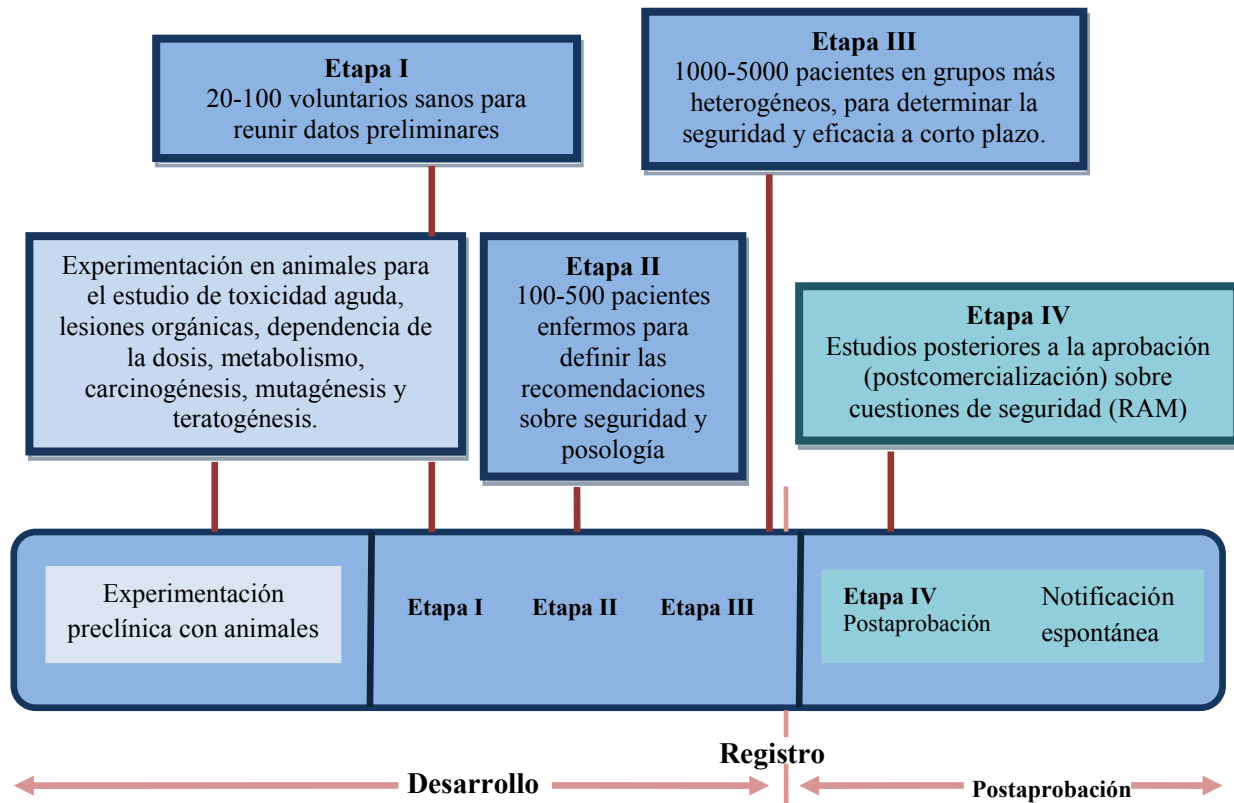


Figura 2. Desarrollo clínico de los medicamentos. (12)

1.2. Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Definición

La OMS ha definido como **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)** a “todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis, tratamiento o para la modificación de alguna función biológica”. (19)

Esta definición excluye los fallos terapéuticos, la intoxicación intencional o accidental y el abuso de fármacos; no incluye los efectos nocivos derivados de errores en la administración de drogas o del no cumplimiento de la terapia farmacológica; muchos casos de sobredosis no se ajustan tampoco, ya que muchos casos implican la administración de dosis que no debieran usarse en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos. (21)

Un término algo más reciente es el de **Evento Adverso Medicamentoso (EAM)**, que se define según la OMS como “cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento”. Lo anterior se refiere a cualquier signo, síntoma, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluyendo resultados anormales de estudios de laboratorio y/o gabinete) durante o posterior al uso de un medicamento o producto. (19, 21)

La definición de este concepto, a diferencia de la de RAM, sí incluiría aquellos efectos adversos derivados de errores de administración. El Ministerio de Salud y Desarrollo Social sustenta una definición de EAM más amplia, considerándolo como cualquier experiencia adversa que ocurre después de administrar un medicamento, aunque no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.

Algunas definiciones alternativas de RAM son las siguientes:

Según la *American Society of Health-System Pharmacists* una reacción adversa es “toda respuesta inesperada, no intencional, no deseada o excesiva a un medicamento”. Siempre y cuando la misma cumpla con al menos una de las siguientes condiciones:

- Requiera discontinuar la medicina (terapéutica o diagnóstica).
- Requiera cambiar la medicación y/o realizar cambios sustanciales de dosis.
- Requiera de admisión hospitalaria y/o prolongue la estancia de un paciente ya hospitalizado.
- Requiera de tratamiento de soporte.
- Complique el diagnóstico.
- Afecte negativamente el pronóstico.
- Resulte en daño o incapacidad temporal o permanente (incluyendo la muerte).

Según Asscher y col. se define como “todo efecto indeseable de un fármaco más allá de su efecto terapéutico esperado durante su uso clínico”.

Según Karch y Lasagna una RAM es “cualquier respuesta a un fármaco que resulta nociva y no intencional, ocurriendo a dosis usadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o terapéutica, excluyendo el fallo para lograr el propósito deseado. (21)

Clasificación de las RAM

A) Clasificación de las RAM en base a la dosis y su posibilidad de predicción.

La clasificación más usada de los efectos adversos de los medicamentos no distingue entre RAM y EAM, por lo tanto la clasificación a continuación mostrada usa el término Reacción Adversa Medicamentosa de una manera que incluye quizás algunos casos más clasificables como Eventos Adversos Medicamentosos. (21)

Aunque hay una tendencia actual para reevaluarla, la clasificación más usada por su carácter práctico y aceptada por la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) es la de Rawlins y Thompson, quienes se basaron en dos aspectos básicos: La posibilidad de predicción de las RAM y su relación con la dosis. Así, agruparon las RAM en dos tipos, “A ó I” y “B ó II”.(19, 21)

Reacciones Tipo A (Augmented): También conocidas como reacciones tipo I o dosis dependiente, presentan efectos aumentados o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica del medicamento y por lo tanto tienen una incidencia relativamente alta (cerca de un 80% de todas las RAM). El hecho de que se asocien con la farmacología “habitual” implica una dependencia considerable de la dosis usada; por la misma razón, son bastante predecibles, por lo que generalmente implican baja mortalidad. Las siguientes son reacciones de este tipo:

1. Sobredosis o “Toxicidad”: La RAM se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de su acción: por ejemplo, la hemorragia por uso de anticoagulantes o la bradicardia por uso de bloqueadores beta. El daño proveniente de prescripción y/o administración de dosis demasiado altas de un fármaco no constituye RAM; las únicas “sobredosis” en esta categoría

son relativas, producidas por factores farmacocinéticos, o “Alteraciones LADEM” (alteraciones de la liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos), por ejemplo si el paciente presentara eficiencia menor a la usual para la eliminación del fármaco administrado.

2. Efecto colateral: La RAM se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción: Por ejemplo, el sangrado digestivo que puede producirse con el uso de aspirina.

3. Efecto secundario: La RAM se relaciona con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria del fármaco: Por ejemplo, la sequedad de mucosas producida por los antidepresivos tricíclicos.

4. Interacción de fármacos: Se hace referencia a la modificación del efecto de fármaco por otro administrado antes, durante o después del primero. Estas modificaciones pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas (interacción física y/o química de los fármacos al estar presentes en el mismo preparado). Aparte de las interacciones fármaco-fármaco, también ocurren interacciones fármaco-enfermedad o fármaco-alimentos. Un ejemplo de estas RAM es el de la inducción enzimática causada por fármacos como el fenobarbital; todo fármaco con metabolismo hepático importante y que se administre de manera concomitante tendría potencialmente una menor vida media y, por ende, un menor (y/o menos duradero) efecto farmacológico. No todas las interacciones son indeseables, de hecho, muchas resultan terapéuticamente útiles. (21)

Reacciones Tipo B (Bizarres): También conocidas como reacciones tipo II o dosis no dependientes se consideran “bizarras” por no asociarse con la farmacología habitual del fármaco, apareciendo solo en ciertos individuos. Hay múltiples causas para tal susceptibilidad, lo que hace que estas RAM sean poco predecibles, excepto cuando hay agregación familiar. Son relativamente raras y dependen poco de la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no detectarse en los estudios iniciales de un fármaco, pues incluyen un número limitado de individuos: Se requerirían 30 mil pacientes tratados con fármaco para descubrir, con un poder estadístico de 0.95 una RAM cuya incidencia sea de 1/10 mil. Así, es frecuente que algunas RAM se descubran sólo al comercializar el fármaco, implicando la necesidad de

Sistemas de Vigilancia Post-mercadeo (*Farmacovigilancia*). Las reacciones de tipo B incluyen las siguientes:

1. Intolerancia: Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante un fármaco, que puede tener una base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva cuantil dosis-respuesta. Conceptualmente, la intolerancia no difiere de la hipersensibilidad, siendo clave la ausencia primaria de manifestaciones inmunológicas. La intolerancia excluye también las reacciones asociadas a liberación no inmunológica de mediadores inmunes (pseudoalergia). Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aún con su estructura tan variada, causan el síndrome Asa-Triada (asma intrínseca, rinitis con/sin poliposis; la intolerancia a AINES aparece como broncoespasmo y/o clínica nasconjuntival). Aunque la intolerancia sugiere un efecto aumentado por mecanismos farmacodinámicos, su falta de relación con la dosis se contradice con la farmacodinamia del fármaco a las dosis habituales.

2. Reacción Idiosincrática: Reacciones no características, inexplicables por la farmacología conocida del fármaco. El efecto farmacológico es cualitativamente diferente (excluyendo los casos mediados inmunológicamente). Estas RAM suelen tener base genética, como el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria, que favorece la anemia en pacientes que usan antioxidantes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos); otro ejemplo es el desencadenamiento de una crisis en pacientes con porfiria que usan barbitúricos. No hay diferencia clara entre las reacciones idiosincráticas y la intolerancia, aunque se asume que en la segunda los efectos pueden ocurrir potencialmente en cualquier individuo (dada la dosis suficiente), mientras que las reacciones “idiosincráticas” por ser cualitativamente diferentes ocurren solo en individuos particulares. Aunque se clasifica aparte, la hipersensibilidad puede considerarse hasta cierto punto como una reacción idiosincrática, pues también es impredecible, ocurre en un bajo porcentaje de la población y no depende de la dosis.

3. Hipersensibilidad o Alergia: Reacciones de origen inmunológico, como por ejemplo, la anafilaxia por uso de penicilina. La “sensibilidad cruzada” es un fenómeno por el que una RAM se presenta no solo ante cierto fármaco, sino también con otras químicamente relacionadas (esto es distintivo de los casos de hipersensibilidad, pero puede ocurrir en otras RAM de tipo B).

Aunque teóricamente podría determinarse la propensión genética de un individuo, desde el punto de vista práctico tal cosa sería imposible toda vez que cada individuo podría tener el potencial de producir millones de anticuerpos diferentes. Aunque no es imposible su ocurrencia con la primera administración, la hipersensibilidad suele requerir de cierto tiempo de sensibilización (“latencia”) a un fármaco, como se desprende de sus cuatro mecanismos básicos:

a. Tipo I: (Reacciones alérgicas inmediatas): La hipersensibilidad tipo 1 es una reacción alérgica provocada por re-exposición a un tipo específico de antígeno referido como un alérgeno. La exposición puede haber sido por ingestión, inyección o por contacto directo. La diferencia entre una respuesta inmune normal y una hipersensibilidad de tipo 1 es que las células plasmáticas secretan IgE. Esta clase de anticuerpos se unen a los receptores para la porción constante (Fc) del anticuerpo sobre la superficie de los mastocitos tisulares y basófilos circulantes. Al cubrirse estas células con IgE son sensibilizados al momento de la aparición inicial del alérgeno. Con subsecuentes exposiciones al mismo alérgeno, hace que las IgE se entrecrucen en la superficie celular de células sensibilizadas, resultando en una desgranulación y secreción de mediadores farmacológicamente activos, tales como la histamina, leucotrieno y prostaglandina. Los principales efectos de estos productos son la vasodilatación y la contracción del músculo liso. Este tipo de reacción puede ser localizada o sistémica. Los síntomas varían de una irritación leve a la muerte súbita por anafilaxia.

b. Tipo II (Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras): los anticuerpos producidos por el sistema inmune se unen a antígenos en la superficie misma de las células del paciente. Los antígenos así reconocidos pueden ser de naturaleza intrínseca (son parte innata de la célula del paciente) o extrínseca (absorbidas a la célula durante la exposición a un antígeno extraño. Estas células son reconocidas por macrófagos o células dendríticas que actúan como células presentadoras de antígeno, lo que causa que las células B respondan produciendo anticuerpos en contra del antígeno. Un ejemplo es la reacción a la penicilina, en el que el fármaco se une a los eritrocitos causando que éstos sean reconocidos como extraños para el cuerpo. Ello hará proliferar las células B junto con la secreción de anticuerpos en contra del medicamento. Los anticuerpos de tipo IgG e IgM se unen a éstos antígenos formando complejos que activan la vía clásica del complemento iniciando una secuencia que terminará

con la eliminación de las células que presentan los antígenos extraños, causando lisis y muerte celular.

Otro tipo de hipersensibilidad de tipo II es la llamada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En este caso, las células que exhiben los antígenos extraños son marcados con anticuerpos (IgG o IgM), los cuales son luego reconocidos por células asesinas naturales y macrófagos (reconocidos vía IgG unido a la superficie del receptor), los cuales terminan liquidando a la célula así marcada.

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

d. Tipo IV (Alergia mediada por células): es frecuentemente llamada tardía, pues a la reacción le toma 2 o 3 días para instalarse. A diferencia de los otros tipos, no es mediada por anticuerpos, sino por células inmunes. Los linfocitos T CD8 y CD4 cooperadores reconocen los antígenos en un complejo con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y II. Las células presentadoras de antígeno en este caso son los macrófagos que secretan IL-12, la cual estimula la proliferación de más linfocitos T. Los CD4+ secretan también IL-2 e interferón gamma, estimulando aún más la liberación de citocinas, de ese modo mediando la respuesta inmune. Las células CD8 destruyen las células diana al entrar en contacto con ellas mientras que los macrófagos activados producen enzimas hidrolíticas y, ante ciertos patógenos intracelulares, se transforman en células gigantes multinucleadas.

4. Pseudoalergia (no inmunológica): Este tipo de reacciones simula una reacción alérgica pero no implica un mecanismo inmunitario. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en anestesia general inducen liberación no-inmunológica de histamina desde los basófilos y

mastocitos, con manifestaciones clínicas muy semejantes a las de tipo alérgico. El diagnóstico final suele depender de los niveles de Inmunoglobulina E, que aumentan sólo en las reacciones realmente anafilácticas. (21)

A continuación se muestra una tabla (Tabla 1) comparativa entre las RAM de tipo A y B:

Tabla 2. Comparación entre las RAM tipo A y B. (21)

Características	Tipo A	Tipo B
Farmacológicas		
Relación con la farmacología del fármaco	Importante	Ninguna o muy limitada
Posibilidad de predicción	Presente	Usualmente no
Dependencia de las dosis	Generalmente notable	Ninguna (o dependencia muy compleja).
Epidemiológicas:		
Frecuencia	Alta (80%)	Relativamente baja (< 20%)
Factores Genéticos	Posible relación con los mismos	Se acepta que la dependencia es alta
Impacto clínico:		
Morbilidad	Alta	Alta
Severidad	Variable. Usualmente leves	Variable, proporcionalmente más severas
Mortalidad	Usualmente baja (por ser predecibles)	Relativamente alta (por no ser predecibles)
Estudios Farmacológicos		
Detección inicial	Generalmente en fases I a III del desarrollo del fármaco	Usualmente en la fase IV del desarrollo del fármaco, ocasionalmente en la III
Modelos Animales	Generalmente reproducibles en animales	Modelos inexistentes o de utilidad muy limitada

La clasificación de Rawlins y Thompson no da cabida a algunos efectos nocivos derivados claramente del uso correcto de fármacos, por lo que se ha propuesto adicionar tres grupos: (21)

Reacciones de Tipo C (Continues/Chronic): Dosis y tiempo dependientes. Son reacciones continuas relacionadas con el uso prolongado de un fármaco. Entre estas, se pueden clasificar la dependencia a ansiolíticos, la nefropatía por analgésicos o la discinesia tardía por antipsicóticos. Generalmente son bastante predecibles.

Reacciones de Tipo D (Delayed): Se presentan como reacciones demoradas o retardadas con efectos nocivos que solo se manifiestan a muy largo plazo, aún si su desarrollo puede comenzar ya desde las primeras etapas de la terapia. Estas reacciones incluyen la teratogénesis y la carcinogénesis. Son relativamente raras en la actualidad, porque los ensayos clínicos de los nuevos fármacos incluyen estudios muy completos de mutagénesis y carcinogénesis; no obstante, toda vez que tales estudios se realizan fundamentalmente en animales de experimentación, este tipo de reacción no puede descartarse por completo en los seres humanos, por lo que se suele limitar al máximo el uso de fármacos en el embarazo.

Reacciones de Tipo E (End of use): Asociadas al cese de uso; suceden como reaparición (“rebote”), usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste “fisiológico” del organismo a la administración del fármaco. Un ejemplo de estas reacciones puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con esteroides. La retroalimentación negativa aumenta la supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia puede originar un cuadro clínico que puede ser mucho más grave que el original. También se incluyen en estas reacciones ciertos casos de aparición de síntomas que no existían antes del inicio de la terapia farmacológica; como la presentación de “convulsiones de rebote” al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento prolongado con este anticonvulsivante genera una retroalimentación que disminuye el umbral convulsivo normal del paciente.

Algunos autores utilizan las letras A, B, C y D como parte de la clasificación de importancia clínica de las RAM, que no debe ser confundida con la clasificación que ha sido descrita. La Figura 3 muestra un algoritmo para clasificar las RAM.(21)

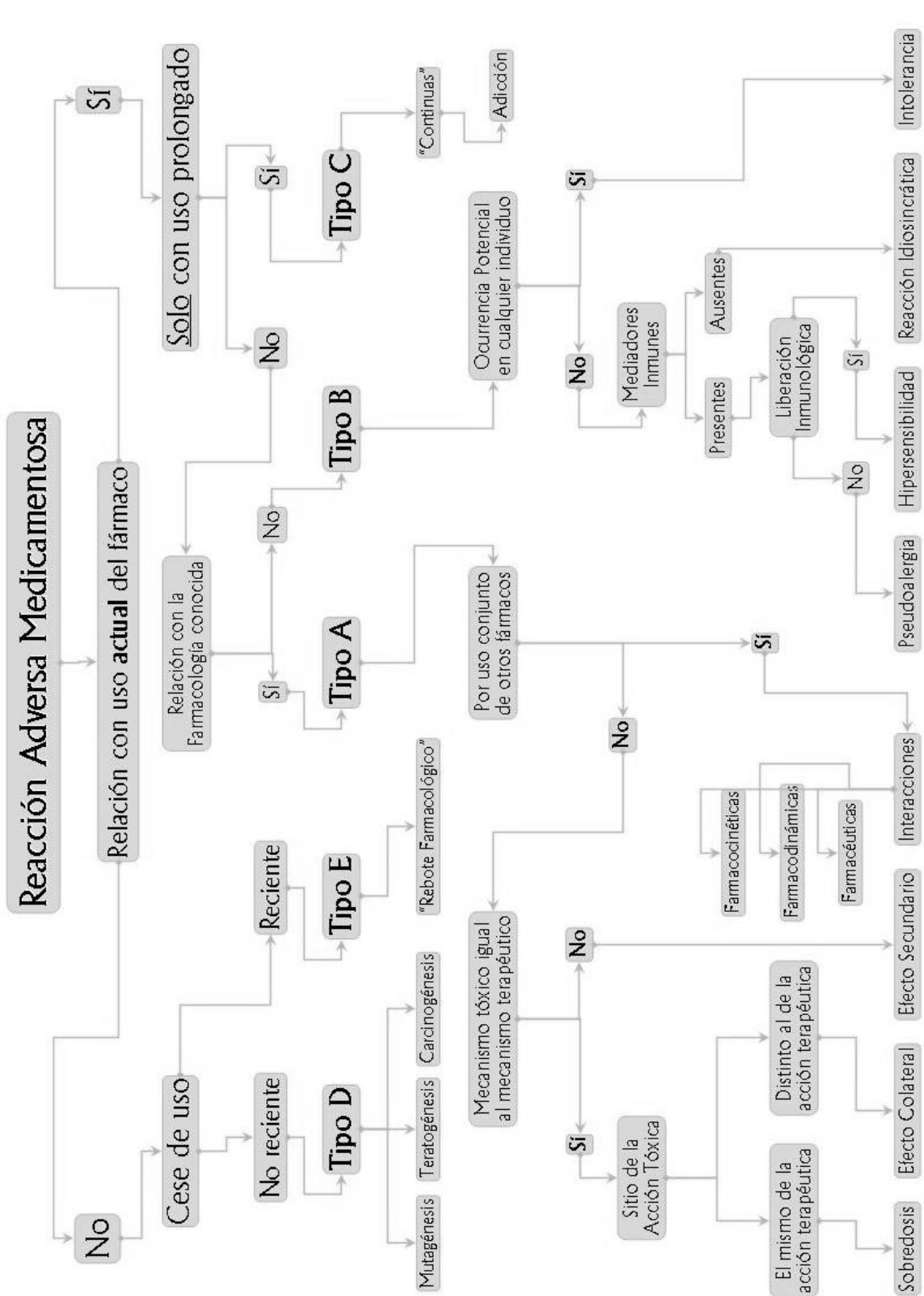


Figura 3. Algoritmo para la clasificación de las RAM. (21)

B) Clasificación de las RAM de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica.

Según la OMS, de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad), las reacciones adversas se clasifican en:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni antídoto, generalmente son de corta duración, no interfieren sustancialmente la vida en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de suspensión del medicamento.

Moderadas: Interfiere con las actividades habituales del paciente sin amenazar directamente la vida del mismo. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa. Puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales.

Graves (serias): Cualquier manifestación que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:

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

Letales: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. (22, 23)

C) Clasificación de las RAM según la causalidad. (21)

Las reacciones adversas a los medicamentos son descubiertas la mayor parte de las veces tras una importante y detallada observación de los acontecimientos clínicos que presentan los pacientes expuestos a un determinado fármaco. La descripción clínica de la reacción tiene sus limitaciones para establecer relaciones de causalidad entre la exposición previa a un fármaco y a la aparición de una reacción adversa.

La causalidad de una reacción adversa se puede definir como la relación causa-efecto en la individualización del fármaco asociado con un evento adverso determinado, o bien, como la relación etiológica entre la exposición a un medicamento y la aparición de un efecto adverso. De acuerdo con la OMS, y con la finalidad de unificar criterios de evaluación y terminología al clasificar las RAMS, la causalidad de una reacción adversa puede asumir las siguientes categorías:

Definitiva: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, que se produce con una secuencia temporal plausible respecto a la administración del fármaco, y que no puede ser explicada por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias químicas. El acontecimiento debe ser definitivo farmacológica o fenomenológicamente, utilizando si es necesario el proceso de reexposición, el cual debe ser siempre positivo.

Probable: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad interconcurrente, ni a otros fármacos o sustancias y que, al retirar el fármaco, se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

Posible: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con una secuencia temporal de administración del fármaco razonable, pero que puede explicarse también por la enfermedad concurrente o por otros fármacos sustancias. La información sobre la retirada puede no existir o ser confusa.

Improbable: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, con secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede explicarse de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condiciona/no clasificada: Acontecimiento clínico, incluidas anomalías en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa del que o bien se necesitan más datos para una apropiada validación, o estos datos se encuentran pendientes de ser examinados.

No evaluable/inclasificable: Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser completada o verificada. (21)

Como ya se ha indicado anteriormente, existe cierta controversia respecto a los conceptos básicos que se relacionan con los efectos indeseables del uso de los fármacos por lo tanto, la Sociedad Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud ha sugerido una propuesta, aún no totalmente aceptada, para unificar los términos referentes a los efectos dañinos y/o no deseados derivados del uso de fármacos, dicha propuesta se muestra a continuación:

En primer lugar, se integra un término muy amplio, **“Errores de Medicación”** (“Medication Misadventure”), que se define como un “incidente o peligro de origen iatrogénico”. Es un riesgo inherente a cualquier terapia farmacológica y puede darse por omisión o comisión asociados a una administración farmacológica durante la cual un paciente puede resultar con daños, que van desde molestias leves hasta la muerte. Esta definición implica todas las posibilidades, independientemente de que el resultado sea o no dependiente de estados previos en el paciente o de que dicho resultado sea atribuible a errores (humanos o no), respuestas inmunológicas o idiosincrásicas, etc. Se trata de sucesos inesperados y/o indeseables. (21)

La Figura 4 muestra la relación entre las distintas formas de “Errores de Medicación”.

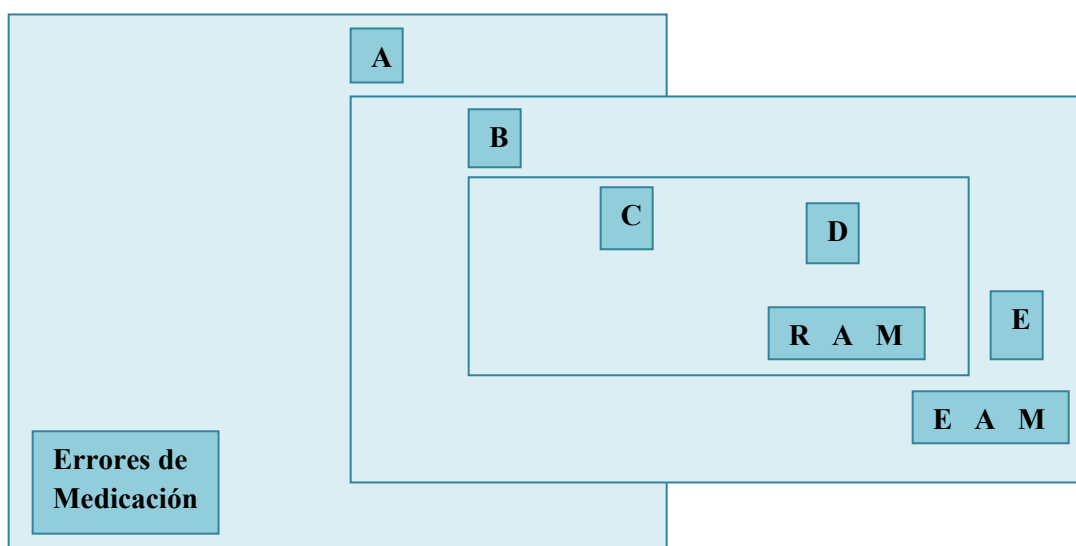


Figura 4. Relación entre las distintas formas de “Errores de Medicación”. (21)

Este diagrama muestra los tres tipos de “Errores de Medicación. Hay cinco “zonas”, según que el hecho se asocie o no a daño en el paciente:

- Un error de medicación no siempre lleva a daño en el paciente; por ejemplo, un medicamento puede administrarse ligeramente fuera de horario (lo cual es inapropiado) sin que se produzcan consecuencias. Esto se muestra en la zona marcada como **A**.
- Los errores de medicación que conlleven daño al paciente se muestran en la zona **B**. Estos sucesos son entonces tanto Errores de Medicación como Eventos Adversos Medicamentosos.
- Las Reacciones Adversas Medicamentosas se muestran en las zonas **C** y **D**. La diferencia entre ambas se corresponde con la presencia o no de error en la medicación. Por ejemplo, administrar penicilina según un esquema correcto a un paciente conocidamente alérgico llevaría a una RAM en la zona **C** (evitable al administrar otro fármaco), mientras que la misma administración en un paciente alérgico no conocido llevaría a una RAM no prevenible, ubicada en la zona **D**.
- La posible ocurrencia de algunos tipos de daño puede ser predicha, a pesar de lo cual quizás no puedan ser prevenibles (zona **E**), sin ser el resultado de error alguno. Un ejemplo puede ser la pérdida de cabello durante la terapia antineoplásica.⁽²¹⁾

El segundo término referido es el de “**Error de Medicación**”, definido como cualquier evento prevenible que puede originar un uso inapropiado de una medicación y/o daño al paciente mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor en general. Estos eventos se relacionan con la práctica profesional y los productos y sistemas de cuidado de salud, incluyendo la prescripción, rotulado o empaque de productos, la nomenclatura utilizada, la forma de distribución y administración, etc.

El término “**Evento Adverso Medicamentoso**” (EAM) se define de una manera similar a la ya presentada anteriormente, incluyendo cualquier daño ocasionado por un fármaco (o falta de un fármaco cuya administración se intentaba).

Factores que modifican el riesgo de RAM.

Una problemática de particular interés es la identificación de los factores asociados o que predisponen a las reacciones adversas. Los estudios realizados han logrado identificar algunos de estos factores. (19)

- ❖ **Edad:** Las edades extremas, vale decir, individuos mayores de 60 años y los recién nacidos, presentan mayor probabilidad de sufrir efectos adversos. En ambos grupos, el fenómeno puede deberse a cambios de distribución y eliminación de algunos fármacos o a variaciones en la sensibilidad de los receptores.
- ❖ **Sexo:** Aunque existen pocos estudios bien diseñados que identifiquen a éste como un factor que predispone a reacciones adversas, se ha logrado demostrar que la mujer tendría una mayor probabilidad de experimentar reacciones de tipo gastrointestinal inducidas por fármacos.
- ❖ **Polifarmacia:** Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea pueden desarrollar con mayor facilidad efectos adversos; esto pudiera deberse a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.
- ❖ **Patología asociada:** La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.
- ❖ **Antecedentes de alergia o función renal o hepática, o ambas, alteradas.** Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones alérgicas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor posibilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por éstas vías.(19)

Son múltiples los factores que pueden modificar el riesgo de RAM, aumentándolo o disminuyéndolo. De manera general, estos son dependientes del paciente y/o del fármaco. Aunque deben ser conocidos, muchos de estos factores no son modificables, por lo que su presencia debe asociarse a mayor grado de vigilancia del personal de salud. En condiciones normales, puede haber variación individual de efectos, con participación de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. (21)

Aparte de los rasgos poco predecibles propios de las reacciones tipo B, la variabilidad relacionada con el paciente se deriva sobre todo de alteraciones farmacocinéticas, siendo más raros los determinantes farmacodinámicos. El Cuadro 2 muestra algunos ejemplos de modificaciones farmacocinéticas específicas del paciente.

Entre las características que permiten suponer posibles modificaciones de este tipo se encuentran la edad, las patologías y el sexo. Entre los factores relacionados con el fármaco se encuentran sus propiedades fisicoquímicas (peso molecular, estructura química), la vía de administración (mayor riesgo con las parenterales) y los aspectos relacionados con el esquema terapéutico usado (dosis, duración e intervalo del tratamiento). El uso simultáneo de varios fármacos (polimedicación o polifarmacia) aumenta significativamente el riesgo de RAM. (21)

Tabla 3. Ejemplos de características individuales que pueden influenciar la farmacocinética de los fármacos. (21)

Parámetro	Característica
Absorción	Motilidad gastrointestinal alterada por enfermedad (diarrea, constipación) Motilidad gastrointestinal modificada por fármacos (procinéticos, anticolinérgicos) Adsorción intestinal de fármacos (quelantes, antiácidos)
Distribución	Concentración alterada de proteínas plasmáticas Uremia Edema
Metabolismo	Disfunción hepática Administración concomitante de fármacos como el fenobarbital o la cimetidina, que pueden interferir con enzimas relacionadas con el citocromo P ₄₅₀ (inducción o inhibición enzimática)
Excreción	Disfunción renal Administración concomitante de fármacos que puedan alterar la excreción renal Uso de fármacos que cambien el pH urinario

Metodología de estudio de las RAM

Evaluación de la causalidad o imputabilidad de las reacciones adversas.

Uno de los objetivos de la Farmacovigilancia es el establecer si existe una asociación causal (relación causa-efecto) entre la reacción adversa y el medicamento sospechoso. Establecer una asociación no siempre es fácil, sobre todo si se debe considerar que: 1) no todas las reacciones adversas son específicas; 2) el paciente generalmente no recibe monoterapia, y en la mayor parte de los casos se administran varios fármacos en forma simultánea, lo que dificulta el análisis; y 3) la reacción adversa cursa con sintomatología clínica muy parecida a la patología de base del paciente.

Por ello, al evaluar la relación causal entre el medicamento y un efecto adverso, se requiere la concurrencia de ciertas acciones y factores indispensables para una correcta evaluación. Estos son los siguientes:

1. Confirmar la administración del medicamento antes del evento adverso.
2. Conocer las dosis diarias y totales usadas del medicamento sospechoso.
3. Describir la reacción adversa: los signos y síntomas, estudios de laboratorio anormales, hallazgos histológicos anormales, concentraciones plasmáticas del fármaco anormales.
4. Conocer los tiempos transcurridos hasta la aparición de los signos y síntomas de la reacción adversa, los estudios de laboratorio anormales, hallazgos histológicos anormales, concentraciones plasmáticas del fármaco anormales.
5. Conocer las características de evolución a partir de la suspensión del fármaco sospechoso; es importante conocer si la reacción adversa disminuyó o desapareció totalmente después de discontinuar el medicamento implicado.
6. Conocer las características de evolución después de la readministración del fármaco. Lo que se requiere saber es si al exponer nuevamente al paciente al medicamento el efecto adverso reaparece. Esto no siempre es posible, ya que generalmente el fármaco no se readministra.
7. Estudiar otras posibles causas de efectos adversos, entre ellas otros fármacos que pudieran causar la misma reacción, y enfermedades concomitantes que puedan cursar con la misma sintomatología.
8. Tener antecedentes sobre exposiciones previas al mismo fármaco.⁽¹⁹⁾

En la actualidad existen diversos métodos para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, los que se conocen como **diagnóstico médico implícito (IMD)**, **ayuda diagnóstica estandarizada (SDA)** y, recientemente, el método denominado **instrumento diagnóstico bayesiano** para reacciones adversas (**BARDI**).

El **diagnóstico médico implícito (IMD)** se conoce también con el nombre de introspección global; en él, el evaluador del evento adverso, una vez interiorizado en las características de la reacción adversa y de las manifestaciones y curso de la misma experimentados por el paciente, debe decidir en cuál de las categorías preestablecidas por éste método (probada, probable, posible, dudosa) puede incluir el evento analizado. Antes de comenzar el estudio, se requiere decidir según cuales características se considerará que una reacción adversa debe ser catalogada en las categorías establecidas, y quienes evalúen deben ceñirse estrictamente a ellas. Este método tiene variadas desventajas: presenta una alta variabilidad inter e intraevaluadores, con un grado de concordancia de 50% o menos, cuando existen distintos evaluadores, para un mismo evento; tienen una validez cuestionable; necesita evaluadores adiestrados e informados de igual manera, y, además categoriza *a priori*. Entre las ventajas se puede decir que es un método sencillo, ocupa poco tiempo y satisface a los evaluadores.

En los intentos por superar las desventajas del método anterior y mejorar la evaluación de la causalidad, se introdujo el método denominado ayuda diagnóstica estandarizada (SDA), en el que se incluyen algunos algoritmos y tablas de decisión. Estos consisten en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder “Sí”, “No”, o “No se sabe”. Esto da origen a un puntaje, el que sumado permite obtener un puntaje total, según el cual se clasifica el evento analizado en las categorías de causalidad. Entre los algoritmos más conocidos está el de Karch y Lasagna, el de Kramer y colaboradores y el de Naranjo y colaboradores (método de Karch y Lasagna modificado). (19)

- ❖ *Algoritmo de Karch y Lasagna (1977)*: Estos autores, elaboraron un método sistemático para evaluar la solidez en la relación causal, entre el fármaco y el efecto. Dicho método permite analizar cada conclusión sobre una RAM de manera reproducible.

La causalidad se basa, generalmente, en la relación temporal de la administración de un fármaco y la aparición o desaparición de un determinado evento o episodio, junto con el conocimiento de las propiedades farmacológicas del fármaco en cuestión. El algoritmo de Karch y Lasagna establece la relación causal entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, en 4 categorías de causalidad –definitiva, probable, posible, condicional– valorando 5 criterios:

- Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseable.
- Criterio bibliográfico (efecto conocido o no).
- Evolución tras la retirada del medicamento.
- Efecto de la readministración.
- Existencia de causa alternativa o explicación no iatrogénica. (23)

Tabla 4. Valoración de la relación causal de RAM según Karch y Lasagna. (23)

Criterio	Valoración de la relación causal			
	<i>Definida</i>	<i>Probable</i>	<i>Posible</i>	<i>Condicional</i>
Secuencia temporal razonable	Si	Si	Si	Si
Respuesta al fármaco conocida	Si	Si	Si	No
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Si	No
Mejoría de la reacción al retirar el medicamento	Si	Si	Si o No	Si o No
Reaparición de la reacción al readministrar el fármaco	Si	¿?	¿?	¿?

❖ *Algoritmo de Kramer y col. (1979):* Consiste en un árbol lógico de 56 preguntas, y en función de la contestación se pasa de una rama a otra. Las preguntas se puntúan como -1, 0, +1. Consta de 6 ejes cada uno de los cuales evalúa: (22)

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

5. Suspensión.
 - Dificultad de valoración
 - No realizada
 - Mejoría
6. Readministración.

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

- Definitiva: +6, +7
- Probable: +4, +5
- Posible: +3, +2, +1, 0
- Dudosa: puntuación menor de 0 ⁽²²⁾

❖ *Algoritmo de Naranjo y col. (1981)*: Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. Consta de 10 preguntas que pueden responderse con sí, no o se desconoce/no aplica; respuestas según las cuales, se asignan puntajes que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma: ⁽²²⁾

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

Tabla 5. Valoración de la relación causal según Naranjo y col. (22, 23)

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

Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el o los fármacos sospechosos y la aparición de la plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del fármaco, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración o reposición al medicamento sospechoso y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del fármaco.⁽²⁴⁾

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

Plausibilidad del episodio descrito: Los eventos notificados pueden ser:

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

Efecto de la retirada del fármaco conocido:

1. El efecto indeseable mejora con la retirada del fármaco independientemente del tratamiento instituido y/o hubo una única administración. El periodo de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el del proceso fisiopatológico.
2. La reacción no mejora con la retirada del fármaco, exceptuando de este grupo las reacciones mortales.
3. No se ha retirado el fármaco sospechoso y el cuadro presente tampoco mejora.
4. No se ha retirado el fármaco y el cuadro mejora (se excluye de éste grupo la aparición de tolerancia).
5. En la notificación no hay información respecto a la retirada del fármaco.
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseado es de características irreversibles. Aquí es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de fármacos durante el embarazo.
7. A pesar de no retirar el fármaco el cuadro mejora debido al desarrollo de tolerancia.

Efecto de la readministración del fármaco sospechoso: La readministración del medicamento de forma accidental o provocada en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque muchas veces puede no ser ética. La reexposición puede ser:

1. Positiva, la reacción aparece nuevamente ante la readministración del fármaco sospechoso.
2. Negativa, cuando no reaparece la RAM.
3. No hubo reexposición o la notificación no contienen información sobre a readministración del medicamento.
4. El efecto indeseable presenta características irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones que dejan secuelas permanentes).

Existencia de una causa alternativa:

1. La explicación alternativa es más importante que la relación causal con el fármaco.
2. Hay una posible explicación alternativa, pero es menos importante que la reacción fármaco-reacción adversa.
3. No hay suficiente información en la tarjeta para poder evaluar la explicación alternativa.

Este sistema permite resumir toda la información necesaria para valorar la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa. (24)

El método de Naranjo presenta una alta concordancia entre el juicio de expertos en RAM, (del 79% al 84%). Este método es rápido, sencillo y eficaz; sin embargo, no lo es tanto en circunstancias donde se evalúa una gran cantidad de información acerca de la reacción. (22)

Los métodos de algoritmos en general presentan ciertas desventajas: puntajes arbitrarios, alta proporción de desacuerdo entre los evaluadores en las preguntas de juicio, requiere evaluadores adiestrados en informados de la misma manera y algunos de sus pasos requieren mucho tiempo. (19)

Algunas de las ventajas de estos métodos son que tienen una mejor reproducibilidad, son didácticos y explícitos. (19)

Las administraciones sanitarias de algunos países han adoptado los algoritmos mencionados anteriormente como métodos de evaluación de la causalidad de las reacciones adversas. Otros,

sin embargo, han elaborado sus propios métodos, como es el caso de U.S.A., Gran Bretaña, Suecia y Australia. (22)

❖ *Método de la FDA (Food and Drugs Administration) norteamericana:* Utiliza un árbol de decisión donde no se valora la bibliografía sobre la reacción. Consta de las siguientes preguntas:

1. ¿Existe una secuencia temporal adecuada?
2. ¿Mejóro al suspender el medicamento?
3. ¿Reapareció la reacción con la readministración?
4. ¿Puede ser explicada la reacción adversa por el cuadro clínico del paciente? (22)

❖ *Método del CSM (Committee on Safety of Medicines) británico:* Se realizan 10 preguntas donde se valora lo siguiente:

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

Contestando a estas 10 preguntas se definen cuatro grados de causalidad: definitiva, probable, posible e imposible.

En la actualidad el Centro Internacional de Uppsala, desarrollo un método basado en el teorema de Bayes denominado, *Bayesian adverse reaction diagnostic instrument (BARDI)*, el cual evalúa mediante probabilidades condicionales, cuán implicado, en términos de probabilidad, está el medicamento sospechoso en el evento adverso. (19)

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

- Riesgo de aparición de la reacción en la población general.
- Riesgos ajustados a las características del caso (antecedentes del paciente, secuencia temporal, etc.) (22)

Según el teorema de Bayes, se deben sopesar las posibilidades de que un fármaco haya causado la reacción, frente a la posibilidad de una causa alternativa para este tipo de efecto adverso antes de que se presente el evento que se está analizando, a esto se le denomina “posibilidades anteriores”. Las “posibilidades anteriores” se multiplican por el “índice de probabilidades”, que es un equilibrio entre los factores que hayan influido sobre el efecto adverso, antes de la presentación del evento y la posibilidad de una causa alternativa, es decir, una enfermedad. Este es un proceso muy largo y que requiere en ocasiones búsquedas bibliográficas de estudios y encuestas anteriores. Generalmente se aplica este método para los casos en los que existe controversia, o bien que son de una importancia relevante.(22)

Este método presenta las siguientes ventajas: no categoriza *a priori*, es altamente didáctico, identifica reacciones adversas no descritas anteriormente. (22)

Entre las desventajas se puede mencionar que consume mucho tiempo, requiere gran cantidad de información, la cual es una gran proporción de los casos no está disponible, y no valida las reacciones adversas, es uno de los métodos más adecuados, pero difícil de utilizar por la necesidad de conocer todos los riesgos posibles relacionados con la reacción adversa que se desea evaluar. (19,22)

Sin embargo, pese a las desventajas, el BARDI es el método que más perspectivas tiene en los estudios futuros tendientes a investigar la problemática del establecimiento de la causalidad de las reacciones adversas. (19)

La Industria Farmacéutica necesita un método de diagnóstico de reacciones adversas que cumpla con las siguientes características:

1. Que sea sensible y específico.
2. Capaz de utilizar absolutamente toda la información disponible.
3. Se deben sopesar las posibilidades de que el fármaco sea o no la causa frente a cada factor. La mayoría de los algoritmos no lo hacen, pero utilizan causas alternativas, como factores adicionales.

Epidemiología de las RAM

Dado que muchos casos de RAM pueden no ser reconocidos y que una gran parte las mismas (especialmente, las menos graves) no son reportadas, el verdadero impacto de las RAM suele subestimarse. Dependiendo del tipo de estudio y de la población investigada, la incidencia de RAM oscila entre 1 y 30 %. Se cree que pueden causar hasta 2-3 % de las consultas generales, 3-7% de las hospitalizaciones y al menos 0.3 % de las muertes hospitalarias. (21)

Como causa de muerte general, las RAM se ubican entre el cuarto y el sexto lugar, sólo superadas por las cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares y quizás por las enfermedades pulmonares y los accidentes de tránsito.

Tomando en consideración que alrededor del 10-20% de los pacientes hospitalizados pueden presentar al menos una RAM, se puede deducir que la letalidad general de las RAM en la población anciana es del 1.5 al 3%.

En los pacientes ancianos, debido a que la prescripción de fármacos reviste características propias, puede ser más frecuente la aparición de las RAM. Según datos de la OMS, entre el 65-90% de los ancianos consume algún fármaco de forma habitual. Por otro lado, estudios de farmacovigilancia en hospitales han establecido una relación lineal entre la edad y la frecuencia de las RAM, apareciendo en un 25% de los mayores de 80 años frente a un 3% de los sujetos entre los 20 y 30 años. Las RAM constituyen la forma más frecuente de enfermedad iatrogénica en adultos mayores, y esto es debido, por un lado, a factores farmacológicos como la farmacocinética y farmacodinamia asociada al envejecimiento y, por otro, a factores no

farmacológicos que hacen referencia a la coexistencia de múltiples enfermedades, complejos esquemas terapéuticos, automedicación, etc. Especial importancia puede tener la polifarmacia, que, según la OMS, es consumir más de tres medicamentos simultáneamente, y hay que decir que los mayores de 65 años consumen de 2 a 3 veces más medicamentos que el promedio de la población general; además, se considera que hasta tres fármacos pueden manejarse correctamente y que el riesgo de toxicidad aumenta proporcionalmente al número de fármacos utilizados.

Por otro lado, las RAM empeoran la calidad de vida de los pacientes, disminuyen la confianza del paciente en su médico y aumentan el coste de la asistencia médica.

Las RAM pueden simular múltiples enfermedades, originando pruebas innecesarias y retrasando el tratamiento. Presentan una clínica muy inespecífica y pueden simular cualquier enfermedad.

El costo de las RAM desde el punto de vista económico es muy importante, reportándose un aumento promedio de estancia hospitalaria de dos días por cada RAM, con aumento de gastos hospitalarios superior a 2 mil dólares, para una media de unos 8 mil dólares por cama por año y se calcula que se gastan 136 mil millones de dólares en el manejo de RAM solamente en los Estados Unidos. (21)

En el año 2003, el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), recibió 890 reportes de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas e insumos para la salud, que incluyeron 220 principios activos. (25)

Del total de las reacciones adversas (n=890), el primer lugar correspondió a las causadas por medicamentos empleados para tratar enfermedades infecciosas parasitarias (38.2% de los casos), seguido de los antineoplásicos (17.7%) y los analgésicos (16.6%). En menor proporción se ubicaron los grupos terapéuticos de cardiología, gastroenterología, neumología-otorrinolaringología, así como las vacunas, toxoides e inmunoglobulinas.

En función del principio activo, se observó que de 890 reacciones adversas reportadas, los fármacos con trimetoprima con sulfametoxazol correspondieron al 12% de los casos, seguida de

la penicilina con 4.3% y la ciclofosfamida con 3.8%; en porcentajes menores se encontraron la ciprofloxacina, metamizol, ampicilina, fluorouracilo y metronidazol, por señalar algunos.

Los medicamentos utilizados para tratar enfermedades infecciosas y parasitarias ocasionaron 340 de las 890 reacciones adversas reportadas, de un total de 31 principios activos. En orden de frecuencia, las reacciones adversas fueron ocasionadas por trimetoprima-sulfametoxazol (31.4%), penicilina procaínica (11.4%) y ciprofloxacina (9.4%), y en porcentajes menores por ampicilina, metronidazol, eritromicina, amikacina, ketoconazol, cefotaxima y dicloxacilina.

Dentro del grupo terapéutico de oncología se reportaron 150 reacciones adversas, de un total de 19 principios activos. Se observó que el primer lugar de las reacciones adversas fueron causadas por la ciclofosfamida (21.5%), seguida del fluorouracilo (18.3%), el docetaxel (8.2%) y el metotrexato (8.2%). Frecuencias menores fueron ocupadas por gemcitabina, epirubicina, cisplatino, etoposido, vincristina e idarubicina que en conjunto sumaron 88.6%. Otros medicamentos no señalados ocuparon el 11.4%.

Entre los analgésicos, la frecuencia con la cual se presentaron reacciones adversas, en orden descendente es la siguiente: metamizol (20.9%), ácido acetil salicílico (14.8%) y diclofenaco (14.1%). En porcentajes menores estuvieron el naproxeno, paracetamol, piroxicam, hidrocortisona, ketorolaco, indometacina y metilprednisolona.

Respecto a los fármacos utilizados en cardiología, se pudo apreciar que el captopril fue el causante de 29.6% de las reacciones adversas, seguido por enalapril, nifedipino y pentoxifilina, con 9.3% cada uno de ellos, y la digoxina con 6.2%. En porcentajes menores se ubicaron la amlodipina, furosemida, isosorbida, metoprolol y la clortalidona.

Entre los medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico de gastroenterología, los primeros causantes de reacciones adversas fueron la metoclopramida y la ranitidina, ambas con una frecuencia de 28.2%, seguidas de butiliosina (17.9%), el omeprazol (10.2%) y el triacetato de celulosa (7.6%).

Los medicamentos de los grupos de terapéuticos de neumología y otorrinolaringología fueron causantes de 24 reacciones adversas; ocupó el primer lugar el salbutamol (29.1%); seguidos del

ambroxol (25%) y el dextrometorfano (12.5%). En menor porcentaje se encontraron la difenhidramina y la beclometasona.

De los medicamentos pertenecientes al grupo terapéutico de la neurología, el primer causante de reacciones adversas fue la carbamazepina (31.5%), seguida de la fenitoína (26.3%), la lamotriguina (10.5%), el diazepam (10.5%) y el ácido valproico (5.2%).

En cuanto a las reacciones adversas correspondientes al grupo de vitaminas y minerales se tiene que el primer lugar lo ocupan el hierro dextrán y el complejo B, con 25% cada uno, seguidos por el fumarato ferroso (16.7%), el ácido fólico (16.7%) y el sulfato ferroso (8.3%).

Respecto al grupo terapéutico de psiquiatría, se tiene que el primer causante reacciones adversas es la olanzapina con tres casos (30%), seguida de la fluoxetina con dos casos (20%), seguida por la sertralina, risperidona y la imipramina, con un caso (10%) por cada una.

En cuanto al grupo de medios de contraste radiológico se observó que el primer causante de reacciones adversas lo ocupó el iopamido (50%), seguido del iodotalamato de meglumina (33.4%) y el ioversol (16.6%).

Las vacunas, toxoides e inmunoglobulinas y antitoxinas causantes de eventos temporales, en orden descendente estuvieron la triple viral (19%), la antinfluenza (14.2%), la DPT (14.2%), la pentavalente (9.5%) y la doble viral (9.5%). En porcentajes menores se encontró el suero antialacrán, toxoide diftérico, anti-rubéola y la BCG (tuberculosis).

Las principales manifestaciones clínicas de las reacciones adversas reportadas por sistema órgano fueron las siguientes: entre los primeros tres lugares estuvo el prurito con 243, la erupción eritematosa con 194 y la erupción maculopapular con 154, seguidos de otras manifestaciones dérmicas menos frecuentes. Cabe señalar que en su conjunto las manifestaciones dérmicas fueron las más frecuentes en función del órgano afectado.

Las náuseas, el vómito y el dolor abdominal se presentaron en 152, 99 y 40 reportes, respectivamente, mientras que las correspondientes al sistema nervioso fueron cefalea con 68, parestesias con 51 y mareo con 34.

Por el número de reportes por sistema-órgano, el primer lugar lo ocupó la piel con 874, seguidos por el sistema gastrointestinal con 327, el sistema nervioso con 190, las manifestaciones clínicas agrupadas en el concepto de generales (por involucrar más de un órgano) con 103 reportes, las del sistema respiratorio con 66 y las cardiovasculares con 49.

Las reacciones en el sitio de aplicación (35 casos) generalmente obedecen a la naturaleza química del medicamento y se manifiestan principalmente por dolor; ocuparon el séptimo lugar. Otros órganos o sistemas menos afectados fueron el musculo esquelético, psiquiátrico, visión, endócrino, y hematológico, entre otros.

Los porcentajes de intensidad de la manifestación clínica (severidad) de las reacciones adversas en el periodo señalado, evaluadas por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, fueron los siguientes: leves, 68.7%; moderadas, 26.4%; graves, 3.9%; letales, 0.8%. En la mayoría la valoración de la causalidad se reportó como probable (46%), seguida de las consideradas como posibles (38.3%), dudosas (7.8%), inclasificables (4.9%) y ciertas (2.7%).

En 62.2% de los reportes los pacientes se recuperaron sin secuela alguna, 5.7% dejó alguna secuela, hubo 7 muertes 80.8%); 23.5% de los reportes no cumplieron con el llenado adecuado de los datos referentes a las consecuencias del evento. (25)

1.3. Interacciones Farmacológicas o Medicamentosas

Definición

Se entiende por interacción al fenómeno que ocurre cuando, al administrar dos o más sustancias simultáneamente, se altera el efecto que normalmente producen ellas por separado. (19)

Cuando hablamos de interacción farmacológica o medicamentosa nos referimos a la modificación que sufre la acción de un medicamento por presentación simultánea de otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas y sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo, que puede traducirse como la aparición de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual o previsto producto de la interacción. (26)

O bien se denomina interacción farmacológica o medicamentosa a toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción (acción farmacodinámica) o el efecto de un fármaco debido a la administración concomitante de otros fármacos, alimentos, bebidas o contaminantes ambientales. (27)

Muchas veces se asocian diversos medicamentos intencionalmente, buscando mejorar un efecto farmacológico determinado. Sin embargo, la gran mayoría de las interacciones conocidas no son deseables y causan efectos tóxicos inesperados o pérdida del efecto buscado. El riesgo de que ocurra una interacción aumenta a medida que se incrementa el número de fármacos prescritos o en los casos en que los pacientes se automedican sin informarlo al médico tratante. (19)

Las interacciones tienen lugar entre medicamentos, entre medicamentos y alimentos, entre medicamentos y el tabaco, entre medicamentos y plantas medicinales y entre medicamentos y alcohol. Por esto, frente a una preparación de una terapia no sólo se deben considerar otros fármacos, sino además, los hábitos del paciente y la manera como toma sus medicamentos habitualmente.

Desafortunadamente, no es posible conocer ni recordar en detalle cada una de las interacciones descritas en la literatura y su importancia clínica real. Sin embargo, es de gran ayuda conocer todos aquellos factores del paciente y características del fármaco que puedan ayudar a predecir y, en muchos casos, evitar una interacción. (19)

Clasificación de las interacciones farmacológicas

Las interacciones pueden clasificarse de diferentes formas: A) según las consecuencias que produzca la interacción, B) según la significancia clínica y C) según la naturaleza de la interacción o el mecanismo por el cual se producen; siendo ésta última clasificación la más útil desde el punto de vista de análisis. (26)

A) Clasificación de las interacciones según la consecuencia de la interacción. (26, 27)

Interacciones beneficiosas: Se caracterizan porque son interacciones cuyo objetivo es potenciar la acción de un medicamento con la administración de otro; es decir, se observa un incremento de la efectividad terapéutica. Ejemplo de esto sería el uso combinado de beta-2 agonistas como el salbutamol y de esteroides para el tratamiento del asma. El salbutamol produce broncodilatación y aumento del movimiento ciliar del árbol bronquial, entre otros efectos, los cuales son favorecidos por la utilización de esteroides dado que estos últimos, a nivel nuclear, aumentan la expresión de receptores beta. Esto también se observa cuando la interacción disminuye las toxicidades de ciertos medicamentos.

Interacciones banales: Son aquellas que no tienen importancia clínica. Sería el caso de los AINES con los alimentos. Los AINES tienen mejor absorción con pH bajo (ácido), los alimentos aumentarían el pH (alcalino), y por tanto retrasarían un poco la absorción de los mismos, pero no tiene ninguna implicación en su efecto clínico porque no se alteraría su biodisponibilidad.

Interacciones adversas: Se observan cuando la interacción disminuye la efectividad terapéutica. Pueden darse cuando se antagoniza (disminución o anulación) el efecto de un fármaco por otra sustancia y el resultado no ayuda al paciente, o cuando dichos efectos se potencian para producir efecto tóxico o empeorar un efecto adverso. Esto ocurriría en el caso de la Carbamazepina en un paciente epiléptico y la combinación de un macrólido como la eritromicina para el tratamiento de una infección bacteriana. La eritromicina puede inhibir el metabolismo de la Carbamazepina, y por consiguiente los efectos adversos y la toxicidad de ésta pueden presentarse. También puede observarse una interacción adversa cuando aumentan las toxicidades, como ocurre cuando se administra etanol con depresores del Sistema Nervios Central (SNC). (26, 27)

B) Clasificación según la significancia clínica. (27)

Interacciones de significancia clínica alta: Interacción bien documentada, aquella que resulta peligrosa para la vida del paciente y antagoniza (disminución o anulación del efecto) notablemente la respuesta farmacológica.

Interacciones de significancia clínica moderada: Interacción que necesita más estudios que la soporten; los posibles efectos sobre la salud del paciente y terapéutico son pocos.

Interacciones de significancia clínica baja: Interacción en la cual existe escasa bibliografía; los posibles efectos sobre la salud del paciente son remotos y la probabilidad de interacción es baja. (27)

C) Clasificación según la naturaleza o mecanismo de interacción.

1. INTERACCIONES *IN VITRO* O INCOMPATIBILIDADES.

Interacciones de carácter farmacéutico o incompatibilidades: Las incompatibilidades representan un grupo de interacciones *in vitro*, es decir, que ocurren antes de que los medicamentos sean recibidos por el paciente. También conocidas como incompatibilidades farmacotécnicas, son reacciones químicas que se producen fuera del organismo al querer mezclar dos o más fármacos para su administración conjunta. Se refieren a incompatibilidades fisicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución, ya que interfieren en la integridad, liberación y solubilizarían, entre otros, de la forma farmacéutica del medicamento (Tabla 5). Habitualmente la interacción es de tipo antagónico y casi siempre suele afectar a los dos fármacos. (26, 27)

Ejemplos de este tipo de interacciones serían la mezcla de penicilinas y aminoglucósidos en el mismo bote de suero, que originan un precipitado insoluble, o de ciprofloxacino con furosemida. También podemos incluir aquí la interacción de algunos fármacos con el medio, que impide que por ejemplo ciertos fármacos puedan administrarse en botes de plástico porque se fijan a las paredes del mismo, perdiendo concentración. (26, 27)

Tabla 6. Ejemplos de interacciones farmacéuticas por incompatibilidades fisicoquímicas. (26)

Fármaco	Incompatibilidad
Aminofilina	Carbenicilina, cefazolina, clindamicina, epinefrina, eritromicina, meperidina, morfina, vancomicina, vitaminas del complejo B y C.
Anfotericina B	Ampicilina, atropina, gluconato de calcio, carbenicilina, cimetidina, dopamina, gentamicina, lidocaína, tetraciclina, verapamilo.
Atropina	Ampicilina, diazepam, epinefrina, heparina sódica, bicarbonato de sodio
Gluconato de Calcio	Anfotericina B, ampicilina, cefazolina, clindamicina, epinefrina, bicarbonato de sodio, tetraciclina
Clindamicina	Aminofilina, ampicilina, gluconato de calcio
Diazepam	Atropina, epinefrina, furosemida, heparina, lidocaína, meperidina, vitamina B y C
Dopamina	Gentamicina, ampicilina
Morfina	Heparina, meperidina, tiopental, pentobarbital
Heparina	Clorpromacina, meperidina, morfina, prometacina
Cimetidina	Anfotericina B, cefazolina
Difenhidramina	Pentobarbital, tiopental
Dimenhidrinato	Clorpromacina, prometacina
Hidrocortisona	Ampicilina, heparina, tetraciclina
Vancomicina	Aminofilina, heparina, pentobarbital, bicarbonato de sodio
Cloruro de potasio	Anfotericina B, diazepam, epinefrina
Bicarbonato de sodio	Atropina, gluconato de calcio, diazepam epinefrina, meperidina, morfina, vitamina B y C

Incompatibilidades de preparados parenterales y enterales antes de su administración.

Preparados parenterales: Se considera una vía de administración parenteral como aquella que introduce el fármaco en el organismo gracias a la ruptura de la barrera mediante un mecanismo que habitualmente es una aguja hueca en su interior llamada aguja de uso parenteral, esto es, atravesando una o más capas de la piel o de las membranas mucosas mediante una inyección.

Las vías de administración consideradas parenterales son las siguientes: intradérmica (capa externa de la piel o epidermis), subcutánea (tejido conectivo laxo debajo de la piel), intramuscular (glúteos, deltoides del brazo y cara externa del muslo), endovenosa (a través de una vena), intratecal/ epidural/ intraventricular (dentro de la columna vertebral), intrarterial (a través de una arteria) e intraperitoneal (en la membrana que envuelve la mayoría de los órganos abdominales). (28)

La vía de administración parenteral tiene la ventaja fundamental de que aporta el fármaco directamente a la circulación sistémica. Además permite el tratamiento en pacientes que no pueden o no deben utilizar la vía oral (inconscientes, enfermedades gastrointestinales, vómito, etc.). (28)

En especial, en las unidades de cuidado intensivo o intermedio, es frecuentemente necesario diluir los preparados parenterales o mezclarlos con otros para así satisfacer las necesidades terapéuticas de pacientes muy comprometidos. En este caso se debe de tener la precaución de evitar incompatibilidades de los productos parenterales empleados. (19)

Se entiende entonces, que, existe una incompatibilidad cuando, al mezclar o diluir un preparado parenteral, se forma un nuevo producto inadecuado para su uso, debido a que ha perdido su actividad o es tóxico. Estas interacciones pueden generar variaciones físicas, fisicoquímicas o químicas de algunos de los preparados parenterales diluidos o mezclados.

Tipos de incompatibilidades de preparados parenterales antes de su administración:

Las incompatibilidades suelen clasificarse en físicas y químicas. Algunas de las incompatibilidades físicas pueden detectarse de manera visual o con la ayuda de medios poco refinados, mientras que las químicas implican procesos de transformación, generalmente imposibles de visualizar al emplear medios simples.

- *Incompatibilidades físicas:* Las incompatibilidades físicas suelen manifestarse por la aparición de un precipitado, el cambio de color o la formación de gas o espuma. Si la precipitación es inmediata, prácticamente no existe riesgo para el paciente, pues nadie se atrevería a administrarla. Sin embargo, en algunas ocasiones la precipitación tarda en producirse o se produce en las vías de administración, por lo cual existe un franco riesgo para el paciente.

En algunas ocasiones, al mezclar o diluir preparados parenterales se produce un cambio de color, lo que indudablemente lleva a descartar la solución. Pero no siempre el cambio de color significa deterioro de la estabilidad. Algo semejante ocurre con la formación de gas o espuma.

- *Incompatibilidades químicas:* Las incompatibilidades químicas implican una degradación irreversible de uno de los componentes de la mezcla, la cual puede deberse a procesos de hidrólisis, oxidación o isomerización. Muchos de estos procesos pueden no significar un cambio en la apariencia de la solución, por lo cual puede que se administren al paciente con los consecuentes riesgos de ineffectividad o toxicidad.⁽¹⁹⁾

Preparados enterales: En la administración de fármacos por vía enteral, la absorción se realiza a través de la mucosa de todo el tubo digestivo: oral, gástrica e intestinal (tanto intestino delgado como intestino grueso). Sin embargo hay dos localizaciones que presentan unas características especiales: la mucosa oral y la mucosa rectal (porción terminal del intestino grueso). En ambas mucosas, tras la absorción el fármaco se incorpora en su totalidad o en gran parte al circuito venoso mayor que deriva directamente al corazón. Desde ahí se distribuye por todo el organismo a través de la circulación sistémica. En el resto de la mucosa digestiva el fármaco se incorpora, una vez absorbido, al circuito venoso menor, que pasa por el hígado antes de llegar al corazón. Este dato es muy importante, puesto que el paso por el hígado implica una primera metabolización del fármaco, disminuyendo la biodisponibilidad del mismo. Es lo que se conoce como efecto de primer paso o metabolismo de primer paso. ⁽²⁸⁾

La administración de fármacos por sonda nasogástrica o enterostomía (sonda que entra por la nariz hasta llegar al estómago) constituye una alternativa para la administración de fármacos en aquellos pacientes cuya situación clínica impide utilizar la vía oral. Además de ser una vía más fisiológica y con menor número de complicaciones que la parenteral, resulta más cómoda para el paciente y en muchos casos facilita que el paciente pueda ser dado de alta del hospital. ⁽²⁹⁾

Sin embargo, no es una vía exenta de complicaciones. En la mayoría de los casos además de medicamentos, estos pacientes reciben nutrición enteral, por lo que debe tenerse en cuenta las posibles incompatibilidades que pueden producirse al realizar la mezcla del preparado fármaco-nutrición enteral antes de su administración.

Tipos de incompatibilidades de preparados enterales antes de su administración:

- *Incompatibilidad física:* Cuando al combinar la nutrición enteral y un fármaco se produce un cambio físico de la solución enteral o de la forma farmacéutica administrada. El resultado final puede ser la formación de un precipitado o un cambio en la viscosidad, lo cual puede llegar a la inactivación ya sea de los nutrientes o del fármaco.
- *Incompatibilidad farmacéutica:* Es el tipo de incompatibilidad que se produce cuando la manipulación de la forma farmacéutica modifica la eficacia del fármaco. Las formas de dosificación especiales (cubierta entérica, liberación sostenida, etc.) suelen ser problemáticas. (29)

2. INTERACCIONES *IN VIVO*.

Los mismos principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que determinan el mecanismo de acción de los fármacos, se pueden aplicar a las interacciones. De manera que podemos hablar de interacciones: (30)

- ❖ *Farmacocinéticas:* modificaciones producidas en la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco.
- ❖ *Farmacodinámicas:* producidas por mecanismos de acción sobre receptores farmacológicos, antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilidad, desensibilización); en los procesos subsiguientes a la activación de los receptores; y en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan entre sí.

Los fármacos que con más frecuencia sufren interacciones son aquellos con índice terapéutico pequeño (cambios pequeños de concentración producen reacciones adversas), los que dependen para su eliminación de rutas metabólicas autoinducibles o saturables y aquellos con una curva dosis-respuesta de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto. En estos casos se encuentran los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos, inmunodepresores y diversos fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC).

Muchas interacciones son dosis dependientes y ajustando las dosis podemos controlar los efectos adversos.

El tiempo que tarda en manifestarse una interacción varía considerablemente, algunas ocurren en segundos o minutos, mientras que otras tardan semanas en manifestarse. (30)

A) INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Este tipo de interacciones afectan los procesos en que el fármaco es liberado, absorbido, distribuido, metabolizado y excretado (LADME).

- ❖ Liberación: el fármaco debe ser liberado de la forma farmacéutica para ejercer su acción.
- ❖ Absorción: el fármaco penetra las barreras biológicas.
- ❖ Distribución: movimiento del fármaco activo al lugar de acción, a otros tejidos o permanencia en sangre de forma latente (unido a proteínas plasmáticas).
- ❖ Eliminación o excreción: salida del fármaco del organismo. El organismo utiliza dos tipos de procesos para desechar el fármaco del cuerpo:
 1. Físicos: eliminación conjuntamente con productos de excreción del organismo (orina, heces, sudor, etc.). Mediante este proceso se eliminan fármacos hidrosolubles.
 2. Químicos: transformación del fármaco (biotransformación) mediante reacciones químicas, realizadas en órganos y tejidos especializados (hígado, intestino, etc.). Mediante éste proceso, fármacos altamente liposolubles sufren cambios físicos y fisicoquímicos, adquiriendo hidrosolubilidad, y así, poder ser excretados por el riñón (orina).

Interacciones en la absorción

Muchos fármacos son administrados por vía oral y deben ser absorbidos a través de las membranas mucosas del tracto gastrointestinal. Puede haber interferencias tanto en la rapidez de absorción como en la cantidad total de fármaco absorbido. Cuando administramos un comprimido por vía oral, este debe desintegrarse en partículas de menor tamaño que pueden

atravesar el epitelio intestinal y llegar al torrente sanguíneo. El intestino delgado es el principal sitio de absorción de fármacos, tienen un área de absorción 200 veces mayor que el estómago, es muy permeable a los fármacos y está muy irrigado.

El paso de los fármacos a través de las membranas mucosas es por difusión pasiva y depende de la cantidad de fármaco en forma no ionizada (liposoluble), por tanto va a depender del pKa del fármaco, de su liposolubilidad, del pH del medio (gástrico o intestinal) y de su forma farmacéutica. (30)

Hay varios mecanismos propuestos de la interacción de fármacos en la absorción gastrointestinal: (19, 28, 30)

1. Fármacos que forman complejos o quelatos: Los fármacos que actúan como agentes adsorbentes (carbón activado) forman quelatos que pueden afectar la absorción de otros fármacos. El carbón activado también interfiere en el ciclo enterohepático de algunos medicamentos, al impedir su reabsorción. Los antiácidos pueden formar también compuestos muy insolubles con determinados fármacos (tetraciclinas, fluoroquinolonas, etc.). De igual manera, las resinas de intercambio iónico (colestiramina, etc.) pueden ligarse en la luz intestinal con diversos fármacos, como la digoxina, formando complejos y limitando la absorción digestiva de ésta última.

2. Alteraciones en la motilidad gastrointestinal: Los cambios en la motilidad gastrointestinal pueden afectar tanto la velocidad de absorción, como la cantidad de fármaco absorbido. También influyen en la velocidad de vaciamiento gástrico, aumentando o disminuyendo la biodisponibilidad de otros fármacos. La administración de fármacos que aumentan la motilidad (antiácidos con magnesio) y el vaciamiento gástrico, pueden favorecer concentraciones altas y tempranas de fármacos rápidamente absorbibles por el intestino; fármacos que disminuyen la motilidad y el vaciamiento gástrico (antiácidos con aluminio), provocan una absorción más lenta y una disminución de la concentración máxima del fármaco. Algunos fármacos sólo se disuelven bien en el estómago y por lo tanto cualquier circunstancia farmacológica, fisiológica o patológica como la migraña que modifique el vaciamiento puede alterar notablemente la absorción y en consecuencia el patrón de respuesta de los mismos. La importancia de las

interacciones que se producen por cambios de la motilidad dependen del inicio de acción del fármaco que es afectado y de su índice terapéutico.

3. *Alteraciones en el pH gástrico*: Los cambios en el pH gástrico e intestinal pueden afectar a las velocidades de desintegración de una formulación, de disolución y/o de absorción de la cantidad absorbida. La velocidad de absorción de ácidos débiles, puede disminuir en presencia de antihistamínicos H₂ como la cimetidina y los antiácidos, pues cambian el pH en el medio, volviéndolo alcalino, lo cual favorece la ionización del fármaco, disminuyendo su liposolubilidad, lo que, a su vez, dificulta el paso a través de la mucosa gástrica.
4. *Alteraciones en la flora intestinal*: La administración oral de antibióticos, cuya absorción no es completa, erradica parte de la flora bacteriana normal, inhibiendo las reacciones de hidrólisis de los medicamentos conjugados que son excretados por la bilis, disminuyendo así su reabsorción y su efecto farmacológico. La administración de antibióticos como eritromicina y tetraciclina destruye la flora intestinal y la absorción del medicamento aumenta, pudiendo aumentar la toxicidad.
5. *Alteraciones por daño en la mucosa*: Los fármacos con toxicidad específica gastrointestinal podrían dañar la mucosa, bloquear el transporte activo y en teoría resultar en interacción con otros fármacos. Por ejemplo, la colchicina es un antimitótico, inhibe la metafase y a dosis altas evita que las células inicien la mitosis. Como primero se afectan las células de alta tasa de división como el epitelio intestinal es posible que este efecto asociado a las altas concentraciones que se alcanzan en el tubo digestivo y secreciones intestinales por administración sean los responsables de su toxicidad. (19, 28, 30)

Tabla 7. Interacciones en la absorción de fármacos. (30)

Mecanismo	Fármaco que interacciona	Fármaco afectado	Efecto de la interacción
Absorción	Antiácidos, carbón activado, caolín-pectina	Digoxina, lincomicina	Disminuye la absorción y biodisponibilidad
Complejos o quelatos	Hierro, antiácidos	Tetraciclinas, metildopa, levodopa, quinolonas	Disminución de biodisponibilidad
Resinas secuestrantes	Colestiramina, colestipol	Tiroxina, warfarina, diuréticos tiazídicos	Disminución de biodisponibilidad
Disminución de la motilidad gastrointestinal	Anticolinérgicos, opiáceos, hidróxido de aluminio	Nitrofurantoína, digoxina	Aumento de biodisponibilidad
		Levodopa, clorpromacina	Disminución de biodisponibilidad
Aumento de la motilidad gastrointestinal	Metoclopramida, laxantes	Digoxina, nitrofurantoína	Disminución de biodisponibilidad
Aumento del pH	Anti-H ₂ , antiácidos, inhibidores de la bomba de protones	Ketoconazol	Disminución de biodisponibilidad
		Fármacos con capa entérica	Disolución prematura de la cubierta entérica
Disminución de la flora intestinal	Antibióticos	Digoxina	Aumenta efecto de digoxina
		Anticonceptivos orales (estrógeno)	Disminuye la eficacia del anticonceptivo
Inhibición del metabolismo en la pared intestinal	IMAOS	Tiramina, fenilefrina	Aumento de presión arterial

Interacciones en la distribución

Después de la absorción, los fármacos se distribuyen por el cuerpo a través de la circulación sanguínea. Algunos fármacos están totalmente disueltos en el agua plasmática, pero la mayoría se transportan unidos a proteínas plasmáticas (albúmina, glicoproteína alfa-1 y transcortina), en particular la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas es reversible y llega a un equilibrio donde las moléculas libres son farmacológica y toxicológicamente activas, mientras que las moléculas unidas a proteínas plasmáticas permanecen como reservorios inactivos en el espacio

vascular y no son metabolizadas ni excretadas. Solamente el fármaco libre es capaz de atravesar las membranas tisulares para unirse a receptores extravasculares. (30)

En general, la distribución de un medicamento en el organismo depende tanto de las características fisicoquímicas del principio activo como de las condiciones fisiopatológicas del paciente.

Las interacciones de tipo fisicoquímico se pueden producir por alteraciones del flujo sanguíneo; por alteración en la captación, extracción y unión tisular; por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. Por alteración del transporte activo en el sitio de acción y por modificaciones del pH sanguíneo.

1. Por alteraciones del flujo sanguíneo: El aclaramiento (depuración renal) de los fármacos que tienen un alto coeficiente de extracción hepática (lidocaína, dextropoxifeno, labetalol) depende de la cantidad de fármaco que llega al hígado tanto libre como unido a proteínas plasmáticas que es directamente proporcional a flujo hepático, que a su vez depende del gasto cardíaco. Por lo tanto, los fármacos que comprometen el gasto cardíaco disminuyen el flujo sanguíneo hepático y el aclaramiento hepático de los mismos como los beta bloqueadores y los antiarrítmicos. (26)
2. Por alteración en la captación, extracción y unión tisular: La localización de los fármacos en el tejido es generalmente no específica. Muchos fármacos se localizan en los tejidos en sitios que nada tienen que ver con la acción terapéutica deseada, como sucede con la digoxina (antiarrítmicos) en el músculo esquelético; en este caso el tejido sirve como sitio de almacenamiento del cual pueden ser desplazados por otro fármaco. El lugar estratégico del hígado, entre el intestino y la circulación sistémica, permite importantes interacciones. Los fármacos que interfieren con la captación hepática, biotransformación, unión intracelular o excreción biliar de otros fármacos que tienen importante efecto de primer paso (aspirina, clorpromazina, imipramina) pueden aumentar la biodisponibilidad sistémica. Por ejemplo: la cimetidina inhibe la captación de propranolol por el hígado; por lo tanto aumenta la concentración plasmática de propranolol y en consecuencia puede aumentar su efecto de toxicidad. (26)
3. Por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas: El impacto del desplazamiento de los fármacos de su unión a la albúmina depende del volumen de distribución (V_D) y

del índice terapéutico (IT). Los medicamentos de carácter ácido suelen tener volúmenes de distribución pequeños, debido a que se unen en alta proporción a la albúmina plasmática, quedando poco fármaco libre capaz de atravesar las membranas y llegar a sitios de acción. Si la constante de afinidad de un medicamento por la albúmina es baja, puede ser fácilmente desplazado por otro fármaco cuya afinidad sea mayor. Esto se traduce en un aumento de la fracción libre del medicamento, pudiendo observarse un efecto farmacológico mayor o una eliminación aumentada.

Estas interacciones adquieren importancia clínica con fármacos de estrecho margen terapéutico, que se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución pequeño o que se eliminan lentamente. El aumento del efecto farmacológico puede comenzar rápidamente, pero después de unos días de tratamiento, ya que también aumenta la cantidad de fármaco libre disponible para ser eliminado por el riñón o el hígado.

Entre los medicamentos que tienen la propiedad de desplazar a otros de sus sitios de unión a las proteínas, específicamente de la albúmina, se encuentran los anticoagulantes orales, las sulfonamidas, la fenitoína y los antiinflamatorios no esteroideos.

Estas interacciones no presentan importancia clínica significativa con los fármacos de carácter básico, los cuales tienen volúmenes de distribución mayores.

Si el índice terapéutico es pequeño, el aumento de las concentraciones libres en plasma podría tener significancia clínica. (19, 26)

4. Por alteración del transporte activo en el sitio de acción: Algunos antibióticos como la anfotericina B y la nistatina, aumentan la permeabilidad de la membrana celular, facilitando el paso de algunos agentes antineoplásicos al interior de la célula, dando como resultado un incremento del efecto farmacológico de éstos últimos.
5. Por modificación del pH sanguíneo: Las modificaciones del pH de la sangre cambian el grado de ionización de algunos fármacos y por tanto la facilidad de su paso a través de la barrera hemato-encefálica (penetran los no ionizados y liposolubles). Ejemplos: penicilinas, cefalosporinas de 3ra. generación, ciprofloxacino, metronidazol, rifampicina.

Interacciones en el metabolismo

Las interacciones por alteraciones del metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica. Aunque algunos fármacos se eliminan del organismo por excreción urinaria inalterados, la mayoría se metabolizan a compuestos más hidrosolubles, facilitando su excreción por vía urinaria. Algunos fármacos son metabolizados en el tracto gastrointestinal, en el pulmón, en la sangre, en los riñones, en la piel, etc., pero la mayor proporción se realiza en las enzimas o sistemas enzimáticos que están en las membranas del retículo endoplasmático liso de las células hepáticas. Los fármacos se metabolizan en dos tipos de reacción:

- *Fase I:* oxidación, reducción e hidrólisis para generar compuestos más polares. Se realiza en el sistema hepático citocromo P₄₅₀.
- *Fase II:* Conjugación o combinación de fármacos con sustancias endógenas (ej. ácido glucurónico, sulfato de glicina) para generar sustancias inactivas y ionizadas fácilmente excretadas. (30)

Las enzimas microsomales hepáticas son un grupo de enzimas estructurales relacionadas y que reciben la denominación de isoenzimas del citocromo P₄₅₀. Dichas enzimas poseen especificidad hacia muy diversos sustratos y se considera el sistema de metabolismo de fármacos más utilizado, tanto por la variedad de reacciones oxidativas como por el número de fármacos que la utilizan.

Las isoformas del citocromo P₄₅₀ son: CYP1 A2 (12%), CYP2 A6 (4%), CYP2 C9 (20%), CYP2 C19 y CYP2 D6 (4%), CYP2 E1 (6%), CYP3 A4 (28%), CYP3 A5, CYP4 A11 y CYP4 A7. En orden decreciente las familias que más metabolizan son: 3A, 2 D6 y 2C; las familias 1 A2 y 2 E1 lo hacen en forma aproximadamente igual. (26)

Si conocemos que isoforma enzimática metaboliza a determinado fármaco o fármacos y a su vez los que pueden comportarse como inductores o inhibidores de las enzimas pueden conocerse las interacciones medicamentosas que se pueden producir por inducción o inhibición del metabolismo de los fármacos. (30)

1. Inductores enzimáticos: Se produce cuando ciertos fármacos incrementan la actividad de las enzimas microsomales hepáticas. Como resultado de la inducción enzimática, se aumenta el metabolismo o biotransformación hepática, aumenta el índice de producción de metabolitos, disminuye el tiempo de vida media, disminuyendo las concentraciones plasmáticas, aumenta el aclaramiento hepático y el efecto farmacológico, siempre que los metabolitos sean inactivos. Si, por el contrario, los metabolitos presentan actividad farmacológica, es posible que se observen efectos tóxicos.

La inducción enzimática es un proceso dosis dependiente, y el retorno de la actividad normal puede demorar varias semanas una vez terminado el tratamiento con el agente inductor. Entre los agentes inductores más importantes de considerar en la práctica clínica se encuentran los barbitúricos, la carbamazepina y la rifampicina. (Tabla 7).

La magnitud de las alteración de la respuesta del fármaco objeto de la inducción enzimática depende de varios factores como la edad (menor grado en pacientes mayores), genéticos (metabolizadores rápidos y lentos), variabilidad biológica individual, si el metabolito es activo o inactivo y la presencia de otros fármacos inductores o inhibidores enzimáticos. (19, 26, 30)

Tabla 8. Interacciones por inducción enzimática. (30)

Fármaco afectado (sustrato)	Fármaco inductor enzimático	Efecto de la interacción
Anticoagulantes orales	Barbitúricos, carbamazepina, glutetimida, fenazona, rifampicina	Reducción de efecto anticoagulante, riesgo de tromboembolia.
Anticonceptivos orales	Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina	Incremento riesgo de embarazo no deseado.
Bloqueadores α -adrenérgicos	Barbitúricos, rifampicina	Disminución del efecto α -bloqueante
Cloramfenicol	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina	Disminución del efecto antimicrobiano del cloramfenicol, disminución del metabolismo de fenitoína y barbitúricos.
Corticoides	Aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina	Disminución de la respuesta antiinflamatoria. Cuidado en enfermedades crónicas.
Ciclosporina	Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina	Disminución del efecto inmunosupresor. Riesgo de rechazo de trasplante.
Digitoxina y digoxina	Barbitúricos, fenitoína, rifampicina	Disminución de efecto antiarrítmico y cardiotónico de digitoxina. La digoxina no interacciona con barbitúricos.
Doxiciclina	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina	Pérdida de efecto microbiano de la doxiciclina.
Fenitoína	Rifampicina	Reducción de efecto anticonvulsivo, riesgo de convulsiones.
Metadona	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina	Disminución del efecto analgésico de la metadona, riesgo de síndrome de abstinencia.
Mexiletina	Fenitoína, rifampicina	Disminución de efecto antiarrítmico.
Neurolépticos	Fenitoína, rifampicina	Disminución del efecto antipsicótico del neuroléptico. Posible pérdida de la respuesta.
Quinidina	Fenitoína, rifampicina	Disminución de efecto antiarrítmico.
Teofilina	Barbitúricos, rifampicina, tabaco	Reducción o pérdida de efecto broncodilatador.
Antidepresivos tricíclicos	Carbamazepina, fenitoína	Pérdida de efecto de antidepresivos.
Verapamilo	Barbitúricos, rifampicina	Disminución de efecto antihipertensivo (interacción mínima vía i.v.)

La inducción enzimática también la producen insecticidas (lindano y disofano), fumar tabaco y el alcoholismo crónico.

2. *Inhibidores enzimáticos*: Hay fármacos que actúan como inhibidores enzimáticos, reduciendo el metabolismo hepático de otros fármacos administrados al mismo tiempo, aumentando su concentración plasmática y su toxicidad. Los mecanismos involucrados son: a) competencia por los sitios de unión, b) alteración conformacional de las enzimas, c) alteración indirecta del sitio de unión.

Este efecto también es dosis dependiente y suele comenzar rápidamente a la primera o segunda dosis.

Hay factores que pueden condicionar la respuesta a la inhibición enzimática como: la dosis de los fármacos, diferencias genéticas, la edad (mayor riesgo en pacientes geriátricos), el uso conjunto con inductores o inhibidores enzimáticos y la presencia de enfermedad hepática.

Ejemplos de estos inhibidores enzimáticos son el cloramfenicol, la cimetidina, el disulfiram, la eritromicina, la isoniazida, la exposición aguda al alcohol, el peroxifeno y el verapamilo, entre otros (Tabla 8). (19, 26, 30)

Interacciones en la excreción

Teóricamente las interacciones medicamentosas pueden alterar el grado de eliminación de los fármacos por cualquier ruta de excreción, ya sea riñón, heces, bilis, sudor, lágrimas o pulmón; sin embargo las únicas interacciones medicamentosas que han sido estudiadas cuidadosamente son aquellas que involucran los mecanismos de excreción renal. Los fármacos se eliminan generalmente por los riñones, y la mayoría de las interacciones que se producen en la excreción de los fármacos son a nivel renal. (26, 30)

Los fármacos alteran la excreción de otros, alterando la unión a proteínas plasmáticas, y por lo tanto, la filtración glomerular, inhibiendo la secreción tubular o alterando la reabsorción tubular

de los fármacos filtrados (alterando el flujo urinario y el pH). A mayor o menor unión a proteínas plasmáticas, mayor o menor será el aclaramiento por el filtrado glomerular.

Tabla 9. Sustratos e inhibidores de isoformas del citocromo P₄₅₀. (30)

Isoenzima	Sustrato	Fármaco inhibidor enzimático
CYP1 A2	Cafeína, clozapina, imipramina, tarcina, teofilina, lidocaína, R-warfarina.	Cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina, tarcina, jugo de toronja
CYP2 B6	Cocaína, ifosfamida, ciclosporina	Cloramfenicol
CYP2 C9/10	Barbitúricos, diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam, fenitoína, tolbutamida, S-warfarina	Amidarona, cloramfenicol, cimetidina, fluconazol, lovastatina, fluoxetina, sulfonamidas, ritonavir
CYP2 C 19	Diazepam, imipramina, omeprazol, propranolol, mefenitoína	Fluvoxamina, fluoxetina, omeprazol, felbamato, ritonavir, troglitazona
CYP2 D6	Anfetamina, captopril, codeína, haloperidol, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, fenotiazinas, metoprolol, propranolol, risperidona, paroxetina, sertralina, venlafaxina	Fluoxetina, paroxetina, quinidina, sertralina, amiodarona, propoxifeno, ritonavir
CYP2 E 1	Paracetamol, etanol, halotano, tamoxifeno, teofilina, dapsona	Disulfiram, ritonavir
CYP3 A3/4	Amiodarona, amitriptilina, astemizol, carbamazepina, ciclosporina, cisaprida, diazepam, eritromicina, hidrocortisona, indinavir, nifedipina, simvastatina, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, triazolam, verapamilo	Cimetidina, claritromicina, ciprofloxacino, Fluvoxamina, fluoxetina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, metronidazol, omeprazol, nefazodona, nelfinavir, indinavir, ritonavir, jugo de toronja

La gran mayoría de las interacciones se traducen en una disminución de la excreción renal de los fármacos involucrados, aumentando las concentraciones plasmáticas y el riesgo de alcanzar niveles tóxicos. Sin embargo es importante considerar que muchas de estas interacciones pueden tener un efecto positivo. (19)

Los riñones excretan los fármacos y sus metabolitos mediante tres procesos: (19, 26, 30)

1. Filtración glomerular
2. Secreción activa tubular
3. Reabsorción pasiva tubular.

1. Filtración glomerular: Los glomérulos son membranas semipermeables que filtran el plasma usando la presión hidrostática de la sangre. Las moléculas pequeñas pasan a través de la membrana, pero los lípidos, proteínas y sustancias ligadas a proteínas quedan retenidas en la sangre.

Sólo los fármacos no unidos a proteínas y sus metabolitos son filtrados al fluido tubular. Si un fármaco es capaz de desplazar a otro de su proteína plasmática se encuentra una fracción alta de fármaco libre, la filtración por el glomérulo será tan grande como fracción de fármaco libre exista.

También hay que tomar en cuenta que una reducción del flujo sanguíneo renal puede disminuir la excreción de fármacos.

No obstante, la interacción observada con mayor frecuencia en la filtración glomerular es la combinación con un fármaco nefrotóxico.

2. Secreción tubular: Este mecanismo se considera el más importante de excreción de fármacos, pues muchos fármacos se eliminan por secreción tubular. La secreción ocurre mediante dos sistemas de transporte activo que requieren de energía y pueden disminuir la concentración plasmática casi a cero. (Un sistema de transporte de aniones para las formas protonadas ácidos débiles y un sistema de transporte para cationes para las formas protonadas de bases débiles). Cada sistema de transporte tiene baja especificidad y puede transportar muchos compuestos, por lo tanto existe una lata competencia entre fármacos por dichos sistemas de transporte. Los fármacos que se eliminan por el mismo sistema pueden interaccionar por una inhibición competitiva del sistema de transporte, dicha inhibición de la secreción tubular resulta en la acumulación del fármaco en el plasma (Tabla 9). (19, 26, 30)

Tabla 10. Fármacos que compiten por el mismo sistema de transporte en los túbulos renales. (26)

Fármacos ácidos	Fármacos básicos
Acetozolamida, indometacina	Amilorida
Ácido aminosalicílico, penicilinas	Dopamina
Cefaloridina, furosemida	Histamina
Probenecid	Morfina
Ácido salicílico	Meperidina
Sulfinpirazona	Compuestos de amonio cuaternario
Diuréticos diacídicos	Quinina
Ácido úrico	Serotonina
Contrastes radiológicos renales	Tolazolina
Conjugados de ácido glucurónico	Triamtereno, amfetamina, atropina
Conjugados de glicina y sulfato	Alopurinol, albuterol
Metotrexato	Clordiacepoxido, clorpromacina

De éstas interacciones, una de las más significativas es entre el probenecid y las penicilinas. El probenecid compite con la penicilina y reduce su secreción tubular y excreción renal, incrementando su concentración plasmática y prolongando su eliminación. También inhibe la excreción de cefalosporinas y del metotrexato incrementando su toxicidad. Este tipo de interacción puede llegar a ser una terapia efectiva en el tratamiento de infecciones de transmisión sexual u otras en las cuales es necesario alcanzar altas concentraciones del o los fármacos por tiempos prolongados.

3. Reabsorción tubular: La excreción y reabsorción de muchos fármacos en los túbulos renales es por difusión pasiva. Las moléculas no ionizadas son reabsorbidas. El pH urinario y el pKa del fármaco condicionará la proporción entre fármaco sin ionizar y el ionizado. Con una orina ácida, los fármacos ácidos tienden a ser reabsorbidos mientras que los básicos se excretan en la orina. Con una orina básica, los fármacos ácidos se excretan y los básicos se reabsorben, aumentando su concentración plasmática. Entre estas interacciones hay fármacos básicos como la quinidina, que puede reducir su

excreción urinaria un 90% cuando el pH urinario se incrementa de 6 a 7.5. Los salicilatos aumentan incrementan su excreción urinaria al utilizar antiácidos, disminuyendo su concentración plasmática de un 70 a un 30%. También es útil acidificar o alcalinizar la orina cuando interesa incrementar la excreción urinaria de fármacos, en el caso de una intoxicación (barbitúricos y salicilatos).

B) INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Se producen interacciones farmacodinámicas cuando el efecto de un fármaco es modificado por la presencia de otro fármaco en su sitio de acción. En ocasiones compiten por el mismo receptor y en otras ocasiones interfieren en el mecanismo fisiológico. En las interacciones farmacodinámicas toma relevancia la modificación de la respuesta del organismo ante la llegada del fármaco (Tabla 10). Son extraordinariamente difíciles de clasificar dada la gran variedad de mecanismos de acción que existen y a que muchos fármacos pueden ejercer su efecto a través de varios mecanismos de acción. (26, 30)

Las interacciones farmacodinámicas se pueden producir:

Interacciones farmacodinámicas a nivel de receptores.

1. Las interacciones sobre el receptor son las más claras de definir, pero también las menos frecuentes. Desde el punto de vista farmacodinámico, dos fármacos pueden considerarse: (26, 30, 31, 32)

a) **Homodinámicos:** Si actúan sobre el mismo receptor. Estos a su vez pueden ser fármacos agonistas o antagonistas.

Agonistas: es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor y provocar una respuesta en la célula. Un agonista es lo opuesto a un antagonista en el sentido de que mientras un antagonista también se une a un receptor, no solamente no lo activa sino en realidad bloquea su activación por los agonistas. A su vez pueden ser:

1. **Agonistas puros:** Un agonista es un fármaco que tiene afinidad (tenacidad con la que un compuesto se une a un receptor) y eficacia (efecto máximo que puede producir un fármaco) interactúa con los receptores y produce una respuesta.
2. **Agonistas parciales:** Al enlazarse con el receptor, tienen el mismo efecto que el fármaco principal, pero con una intensidad más baja.

Antagonistas: Dos fármacos son antagonistas cuando la interacción da lugar a una disminución de los efectos de uno o ambos fármacos. Esto ocurre cuando un fármaco se enlaza directamente sobre el receptor pero su efecto es contrario al del fármaco principal. A su vez los antagonistas pueden ser:

1. **Antagonistas competitivos:** si compiten con el fármaco principal por ocupar el receptor. La cantidad de antagonista o de fármaco principal que nos encontremos unida al receptor dependerá de las concentraciones de cada uno de ellos en el plasma. El antagonismo competitivo es *reversible* cuando se vence al antagonista aumentando la dosis del agonista: el flumazenil es antagonista de receptores para benzodiazepinas (BZD) y se utilizan para revertir la sedación por BZD. Es *irreversible* cuando el antagonista se une al receptor de forma irreversible (no competitivo), y no se desprende de él hasta que no es inutilizado. En un principio la cantidad de antagonista y agonista que se unen al receptor dependerá de las concentraciones, pero como el fármaco principal se suelta del receptor por la presencia del antagonista y éste no lo hace por mucha cantidad de fármaco principal que exista, terminan todos los receptores ocupados por el antagonista.
2. **Antagonistas no competitivos:** El fármaco actúa sobre un sitio de fijación íntimamente relacionado con el receptor, pero diferente del de reconocimiento del agonista. El fármaco antagonista bloquea el efecto del agonista más allá del sitio receptor, o sea en la cadena de reacciones que desencadena al agonista para producir un efecto (el agonista actúa en un sitio diferente del receptor dentro del sistema efector). Los anticálcios, previenen el flujo de calcio a través de la membrana celular por lo que

bloquea la contracción del músculo liso vascular inducido por otros fármacos.

b) **Heterodinámicos**: Si actúan sobre receptores diferentes.

Antagonismo fisiológico: Dos fármacos agonistas que actúan sobre receptores diferentes produciendo efectos opuestos. Se da cuando dos fármacos A y B actúan sobre diferentes receptores, generando respuesta sobre un mismo sistema efector, puede que de la interacción B con su receptor resulte una acción que impida o interfiera en la respuesta provocada por A al unirse al suyo.

Tabla 11. Interacciones por antagonismo.

Fármaco afectado	Fármaco que interacciona	Resultado de la interacción
Anticoagulantes	Vitamina K	Pérdida del efecto anticoagulante
Carbenoxalona	Espironolactona	Pérdida del efecto de cicatrización de úlceras
Agentes hipoglucemiantes	Glucocorticoides	Pérdida del efecto hipoglucemiante
Fármacos hipnóticos	Cafeína	Pérdida del efecto hipnótico
Levodopa	Antipsicóticos que producen parkinsonismo	Pérdida del efecto antiparkinsoniano
Clonidina	Antidepresivos tricíclicos	Efectos antidepresivos opuestos
Digitálicos	Diuréticos que deplecionan sodio	Toxicidad por digitálicos por cambio de balance iónico en miocardio
Litio	Diuréticos tiazídicos	Aumento de litio sérico con riesgo de intoxicación

Interacciones farmacodinámicas por sinergismos funcionales

Cuando la interacción da lugar al aumento de efecto de uno o de los dos fármacos se habla de efecto sinérgico. Hay fármacos con la misma actividad terapéutica y al administrarlos conjuntamente sus efectos son aditivos, pueden ser beneficiosos (aplacian terapéutica) o sumar efectos adversos.

Las interacciones entre dos fármacos no siempre son en sentido negativo, es decir que no siempre se manifiestan como la disminución del efecto de uno por la presencia de otro. Hay combinaciones farmacológicas en las cuales la respuesta puede acrecentarse en lugar de inhibirse. Este fenómeno se llama sinergismo, y comprende dos posibilidades:

- ❖ **Sinergismo de Suma:** es cuando el efecto final es aproximadamente igual a la suma de los efectos de ambos fármacos. Se refiere al hecho de que los dos fármacos implicados en la respuesta tienen actividad por sí solos, la cual se suma al estar presentes ambos para producir un efecto que es la suma de los efectos individuales. Generalmente se da cuando los mecanismos de producción del efecto de cada fármaco son diferentes. Ejemplo: uso concomitante de agonistas adrenérgicos y antagonistas muscarínicos: Ambos son capaces de producir taquicardia, la cual se manifiesta en presencia de los dos en forma más intensa (suma de los efectos).

- ❖ **Sinergismo de Potenciación:** Uno de los fármacos presenta actividad intrínseca, es decir es capaz de producir el efecto; el otro fármaco es capaz de “ayudar” a que ese efecto se realice más fácilmente, pero de por sí, no posee actividad. Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas. Existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciará un efecto notable, sin embargo, estas sustancias serán capaces de hacer que las penicilinas actúen más favorablemente, puesto que no se verán destruidas. (26, 30, 31, 32)

C) INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS (19)

En general, existe mucha controversia sobre la importancia de éste tipo de interacciones. Sin embargo, la consulta de cómo es mejor administrar los medicamentos, con o sin alimentos, es frecuente en el servicio de farmacia. Por esto es que el químico farmacéutico debe conocer aquellas interacciones de este tipo que pueden alterar el curso normal de una terapia.

La mayor parte de las interacciones entre medicamentos y alimentos ocurre a nivel de la absorción. Los mecanismos involucrados se relacionan con la disminución de la solubilidad del principio activo por formación de complejos, modificación del flujo sanguíneo, alteraciones de la motilidad gastrointestinal, y con la formación de barreras físicas que impiden el contacto del medicamento con las superficies de absorción.

A modo de ejemplo se puede mencionar que la absorción de la griseofulvina aumenta cuando se administra con alimentos grasos. Esta interacción es beneficiosa cuando es necesario alcanzar altas concentraciones del medicamento.

En el caso de otros fármacos, como la lincomicina, su absorción es frecuentemente mayor cuando se administra con el estómago vacío. De hecho, se recomienda no ingerir alimentos una a dos horas antes y después de la administración. También se ha observado que las comidas y las bebidas dietéticas que contienen ciclamato de sodio disminuyen significativamente las concentraciones plasmáticas de este antibiótico.

D) INTERACCIONES ENTRE LOS MEDICAMENTOS Y EL TABACO ⁽¹⁹⁾

El hábito de fumar de un paciente puede interferir en su terapia y en el seguimiento de la enfermedad. Se han descrito interacciones de gran importancia entre los componentes del humo del cigarrillo con los medicamentos, tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), originados por la combustión incompleta de materiales orgánicos, son potentes inductores enzimáticos. El tabaquismo aumenta el metabolismo hepático de medicamentos tales como la teofilina, los antidepresivos tricíclicos, la pentazocina y el propoxifeno, entre otros.

Numerosos estudios han demostrado la influencia del tabaco en la farmacocinética de la teofilina. En los fumadores, la concentración plasmática media de éste fármaco es de 1.5 a 2 veces inferior a la observada en pacientes no fumadores, la vida media disminuye en aproximadamente 30% y el aclaramiento aumenta en cerca de 45%. En consecuencia, en estos pacientes se deben aumentar las dosis de teofilina, para alcanzar los niveles terapéuticos normales.

Por otra parte, los componentes del humo del cigarrillo poseen propiedades farmacológicas que pueden potenciar o antagonizar el efecto de un medicamento. La nicotina inhibe la diuresis, eleva la presión sanguínea, estimula el sistema nervioso central y produce vasoespasmos. En los fumadores se observa una disminución del 30% del efecto diurético de la furosemida, probablemente debido al aumento de la secreción de la hormona antidiurética inducida por la nicotina. Esta interacción es de importancia solo en fumadores crónicos.

Los estudios epidemiológicos demuestran que el hábito de fumar aumenta el riesgo de los efectos cardiovasculares inducidos por los anticonceptivos orales. El tabaco también ejerce un efecto antiestrogénico, y en mujeres fumadoras hay una menor incidencia de cáncer endometrial, una menopausia prematura y mayor posibilidad de osteoporosis que en las fumadoras.

Existen descritas muchas otras interacciones de este tipo, siendo entonces muy importante considerar este hábito al momento de prescribir una terapia. Es una tarea del químico farmacéutico informar al médico de las posibles alteraciones farmacocinéticas de los medicamentos en fumadores, aconsejando modificaciones en las dosis o sustitución por otros fármacos que no sufran este efecto. ⁽¹⁹⁾

E) INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y EL ALCOHOL ⁽¹⁹⁾

Vale la pena considerar los efectos del alcohol sobre los medicamentos, pues puede interferir en nivel de la absorción, de la unión a las proteínas plasmáticas y del metabolismo hepático.

El alcohol modifica la velocidad de vaciamiento gástrico, la viscosidad del medio e interfiere en los sistemas enzimáticos presentes en el tracto gastrointestinal. También puede desplazar a algunos medicamentos, como lorazepam, de unión a las proteínas plasmáticas.

A nivel del metabolismo hepático, el efecto del alcohol es diferente cuando estamos frente a un bebedor moderado que cuando se trata de un bebedor crónico. En ingestiones moderadas, el etanol compite con los medicamentos por el sistema microsomal, disminuyendo su biotransformación y aumentando las concentraciones plasmáticas. En cambio, cuando la ingestión es crónica, el alcohol actúa como inductor del metabolismo hepático a nivel del

sistema microsomal. La inducción puede durar varias semanas después de haber sido suspendida una inducción crónica. Las reacciones metabólicas de fase II no son alteradas por el etanol. Es preciso recordar que el alcohol potencia el efecto de los medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central, aumentando muchas veces sus efectos adversos.

El acetaldehído, formado por el metabolismo del etanol, reacciona con aquellos fármacos que poseen un grupo amino libre, formando una base de Schiff, con lo cual se disminuye la biodisponibilidad del medicamento.

Finalmente, es necesario destacar que la administración conjunta de algunos fármacos con alcohol puede dar lugar a una reacción tipo disulfiram, caracterizada por rubefacción, taquicardia, vómitos y cefalea. Este efecto está descrito por el cefamandol, la cefoperazona, el metronidazol, el moxalactam, la tolbutamida, entre otros.

Por lo antes mencionado, en general no es recomendable ingerir alcohol cuando se está recibiendo una terapia medicamentosa. (19)

F) INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS QUE ALTERAN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Idealmente los resultados de las pruebas de laboratorio deberían ser sólo una función del estado de salud de un paciente. Sin embargo, estos resultados pueden verse afectados por distintos factores como, por ejemplo, aquellos relacionados con la técnica analítica utilizada, el procedimiento de obtención de la muestra, el momento del día en el que se realizó el estudio, la dieta del paciente, la postura, etc. Los fármacos también pueden producir alteraciones sobre dichos resultados a través de distintos mecanismos que, en una forma general, los podemos agrupar en aquellos efectos que se producen a nivel analítico (interferencias analíticas) y aquellos relacionados con el perfil de efectos farmacológicos de un determinado fármaco (efectos biológicos de los fármacos). (33)

Con respecto a los efectos producidos por los fármacos en la fase analítica, un estudio realizado en 1971 encontró que el porcentaje de ensayos alterados era del 7% cuando los pacientes tomaban solamente un fármaco, 17% en aquellos que tomaban dos, 67% para los que recibían

tres o cuatro y llegaban a un 100% cuando los pacientes recibían cinco o más fármacos. En el extenso trabajo realizado por Young, en el cual se incluyen todo tipo de efectos sobre las pruebas de laboratorio, aproximadamente el 20% de los casos recogidos corresponde a efectos producidos en la fase analítica. (34)

Por otra parte, los efectos farmacológicos de los fármacos pueden conducir a alteraciones en mayor o en menor grado de distintas funciones fisiológicas. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar la modificación de una función biológica como consecuencia directa de su acción farmacológica, ya sea a dosis terapéuticas o a dosis tóxicas. En algunos casos, estos resultados alterados también podrán ser consecuencia de reacciones no esperadas. En los ensayos clínicos realizados previamente al lanzamiento masivo de un fármaco, resulta de fundamental importancia el conocimiento del efecto de los fármacos sobre el resultado de las pruebas de laboratorio. Si se encuentra un valor alterado en dichos estudios es muy importante poder determinar si dichas modificaciones son producto de una interferencia analítica o de un efecto biológico. (33, 34, 35)

Las alteraciones que se producen en los efectos biológicos pueden llevar a los profesionales a tomar distintas decisiones en cuanto a la continuación, regulación de la dosificación o a la supresión definitiva o temporaria de un tratamiento. (33)

1. INTERACCIONES ANALITICAS (*in vitro*): Las muestras procesadas en un laboratorio clínico poseen una composición compleja que incluye una amplia variedad de sustancias que a su vez tienen características fisicoquímicas muy diversas. Es deseable que los métodos utilizados en la cuantificación y detección de analitos sean lo más precisos y exactos posible. A pesar de que el desarrollo alcanzado en el instrumental analítico de hoy día es elevado, la complejidad de las muestras procesadas hacen que el problema de las sustancias interferentes no haya desaparecido aún. Este error, en el caso particular de las pruebas de laboratorio, puede producirse por diversos factores y sumado a otros podría restar confiabilidad al informe de un laboratorio por lo tanto, el estudio de esta fuente de error resulta de interés en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Debido a la importancia del tema han surgido distintas definiciones de lo que es una interferencia analítica. Según J. Ortolá Devesa y X. Fuentes Arderiu “una interferencia analítica es el error sistemático producido por una sustancia distinta de la que se pretende medir en un procedimiento analítico”. Por otra parte M. Kroll and R. Ellin definieron a la interferencia analítica como “el efecto de una sustancia presente en la muestra que altera el valor correcto del resultado, generalmente expresado como la concentración o actividad del analito”.

Fuentes de interferencia: Las fuentes de interferencias pueden ser endógenas o exógenas. Los principales interferentes endógenos son la hemoglobina, la bilirrubina, los lípidos séricos y las proteínas séricas. Los fármacos constituyen interferentes exógenos junto con las sustancias ingeridas en la dieta o suministradas o absorbidas de alguna otra forma (por ejemplo, tóxicos absorbidos a través de las vías respiratorias o de la piel), y los aditivos que se pudieran agregar a las muestras biológicas.

Tabla 12. Fuentes de interferencia en pruebas de laboratorio. (33)

Fuentes de interferencia	Endógenas		<ul style="list-style-type: none"> Componentes de la muestra como hemoglobina, bilirrubina, lípidos y proteínas
	Exógenas	Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Principios activos y sus metabolitos Excipientes Productos utilizados con fines diagnósticos (ej. medios de contraste radiológico)
		Alimentos	<ul style="list-style-type: none"> Todo tipo de sustancia ingerida y sus derivados metabólicos
		Otras sustancias	<ul style="list-style-type: none"> Sustancias volátiles capaces de absorberse a través de la piel o vías respiratorias (solventes, insecticidas, ácidos o álcalis, distintos productos industriales) Aditivos (conservantes, anticoagulantes) Sustancias cedidas por los recipientes, tapones, material utilizado en su recolección o extracción Detergentes o productos limpiadores o acondicionadores de los instrumentos utilizados en la determinación

Clasificación: Hay varias formas de clasificar las interferencias que pueden producir los fármacos sobre las pruebas de laboratorio. Una de ellas es hacerlo a través de la fuente de la interferencia. El valor obtenido en una determinación puede ser inexacto con respecto al valor real por influencia de una sustancia endógena (hemoglobina) o una sustancia exógena (ej. fármacos) pero en ambos casos las sustancias son inherentes a la muestra. La fuente de la interferencia puede tratarse de una sustancia agregada a la muestra en el momento de su recolección (ej. algún anticoagulante); en este caso la sustancia no es propia de la muestra.

Por último, podemos clasificar las interferencias como analito-dependientes y analito-independientes.

En las interferencias analito-dependientes la magnitud de la interferencia cambia según lo hace la concentración de sustancia interferente. El mecanismo probable sería la reacción entre el analito y la sustancia interferente, siendo esta reacción detectada por el instrumento de medida o que el interferente interactúe en la reacción química. Esto implica que el interferente no es detectado si el analito no está presente simultáneamente en la muestra.

En las interferencias analito-independientes la magnitud de la misma no cambia si la concentración de analito lo hace. Aquí el interferente actúa directamente sobre el sistema de detección produciendo una señal que es independiente del analito. Por lo tanto, el interferente será detectado aún en ausencia de analito y es posible usar el analizador para cuantificar al interferente.

Mecanismos de interferencia analítica: Las técnicas analíticas pueden sufrir interferencias producidas por distintas sustancias a través de diferentes mecanismos que podemos resumir a continuación:

1. Efectos químicos
2. Efectos físicos
3. Falta de especificidad del método de medida
4. Desplazamiento de agua
5. Efectos biológicos

1. **Efectos químicos:** Dichas interferencias pueden deberse a las propiedades químicas de los fármacos presentes, normalmente en cantidades elevadas. A veces las sustancias interferentes pueden tener efectos químicos que afecten en mayor o menor medida una reacción química que forma parte de una técnica analítica. A continuación se muestran los diferentes mecanismos de interferencia química producida por fármacos.
- *Poder reductor del fármaco o sus metabolitos:* Si un interferente reacciona con algún producto intermedio de una serie de reacciones químicas destruyéndolo, el resultado final de la valoración se verá modificado. Las técnicas para determinar glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y algunos otros analitos, poseen una reacción común en la que se produce peróxido de hidrógeno. Este compuesto, producto de una primera reacción, participa en una segunda reacción encadenada cuyo producto final es un compuesto coloreado que se mide espectrofotométricamente. Muchos fármacos, debido a su poder reductor, pueden potencialmente interferir en esta secuencia y en consecuencia producir resultados disminuidos. Ejemplo de interferencias de este tipo lo constituyen el ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico y la metildopa.
 - *Acción específica sobre las enzimas:* En el caso de estar midiendo la actividad catalítica de una enzima, los interferentes pueden reaccionar uniéndose al sitio catalítico de la misma, formar complejos con cofactores u oxidando grupos sulfhidrilo de la enzima. El ácido valpróico, la doxepina y sales de magnesio pueden provocar resultados aumentados en la determinación de actividad de fosfatasa alcalina así como la aminofilina y la teofilina pueden provocar resultados disminuidos.
 - *Formación de complejos:* Los interferentes pueden formar complejos o precipitados con los analitos y de esta manera impedir su participación en la reacción de cuantificación. Así la valoración de calcio iónico se altera por la administración de agentes quelantes en las intoxicaciones por plomo. El citrato y el EDTA, habitualmente utilizados como anticoagulantes in vitro, interfieren en las determinaciones de calcio que utilizan métodos complejométricos.

2. ***Efectos físicos***: En ciertos casos las propiedades físicas del interferente son similares a las del analito en estudio y por lo tanto, la medición realizada se verá alterada. Algunos de los efectos físicos son debidos a las propiedades espectrales de las sustancias, su viscosidad, tensión superficial, fuerza iónica, dispersión de la luz, etc. En el caso de las técnicas cromatográficas utilizadas en el análisis de fármacos o sustancias de abuso en muestras biológicas, la coelución (elución de dos o más sustancias con iguales tiempos de retención en un sistema cromatográfico dado) representa un problema a veces difícil de solucionar.

- *Absorción similar*: La nitrofurantoína puede producir una interferencia en la medición de la actividad de fosfatasa alcalina. En este caso el interferente (nitrofurantoína) produce un color similar al p-nitrofenilfosfato que es el compuesto final de la reacción catalizada por la enzima. Esta semejanza en las propiedades espectrales entre ambas sustancias daría por resultado un valor falsamente incrementado de actividad de la fosfatasa. Otro ejemplo similar está dado por el metronidazol cuyas propiedades espectrales se asemejan a las del NADH. El NADH es un compuesto que puede participar de la composición inicial del reactivo utilizado o bien puede ser el producto final de una serie de reacciones enzimáticas cuya absorbancia es finalmente medida. Esta similitud podrá causar valores sobrestimados o subestimados en aquellas reacciones en las que participe el NADH.
- *Formación de un precipitado o turbidez*: El Intralipid puede provocar turbidez lo que ocasionará trastornos en las técnicas espectrofotométricas. Puede provocar valores aumentados de bilirrubina, glucosa y proteínas. En la determinación turbidimétrica con ácido sulfosalicílico de proteínas en orina, la presencia de penicilinas y tolbutamida pueden generar resultados alterados ya que estas sustancias también precipitan en dicha técnica.
- *Fluorescencia propia o inhibición de ésta*: La valoración fluorimétrica del cortisol en suero o plasma puede incrementarse en pacientes sometidos a los efectos terapéuticos de espironolactona debido a que este fármaco tiende a intensificar la fluorescencia de la solución problema.

- 3. Falta de especificidad del método de medida:** Este es quizá el mecanismo más antiguo reconocido a través del cual una sustancia puede interferir en el análisis de otra. En este tipo de interferencia la sustancia interferente reacciona de igual modo que el analito con el reactivo utilizado en la determinación. Los cetoácidos reaccionan con el reactivo de creatinina en forma inespecífica.

También, en el caso de las técnicas que se basan en reacciones de tipo antígeno-anticuerpo, el interferente y el analito pueden tener comportamientos similares, por ejemplo, ambas sustancias podrían reaccionar con un mismo anticuerpo. Algunos métodos radioinmunológicos para la determinación de triyodotironina presentan este tipo de interferencia con la cafeína, la teofilina, el fenpropfen y el ácido triyodoacético. También se ha informado interferencia en la determinación por radioinmunoanálisis (RIA) de tirotrópina por reactividad cruzada con gonadotropina coriónica y con la subunidad α de algunas glicoproteínas hipofisarias. Otro caso en el cual se reconoce reactividad cruzada es en la determinación de cortisol en la cual los anticuerpos utilizados por el reactivo poseen una alta afinidad por el acetato o el succinato de hidrocortisona y por el succinato de fludrocortisona. Esta mayor afinidad por los fármacos que por el cortisol produce resultados falsamente elevados en su determinación.

Aunque día a día los laboratorios tratan de utilizar técnicas más específicas, la aparición constante de nuevas moléculas en el mercado farmacéutico hacen que este tipo de reacciones siga vigente. También es importante señalar que la mayor cantidad de pruebas basadas en reacciones de tipo antígeno-anticuerpo utilizadas actualmente en el laboratorio, mantiene abierta la posibilidad de aparición de casos de interferencia ya que es sabido que aunque estas reacciones tienen en general una alta especificidad, la misma no es absoluta.

- 4. Desplazamiento de agua:** Este mecanismo no es muy común ya que implica un desplazamiento del agua de la muestra por parte de alguna sustancia lo que produce un error en la medición de la concentración de sustancias en solución. Un ejemplo de este mecanismo es el que aparece en la medición de ion sodio por fotometría en muestras con muy altas concentraciones de lípidos o proteínas. Debido a que en el volumen de muestra tomado la proporción de sodio en solución será menor, el resultado de esta determinación arrojará un valor inferior al real. Altas concentraciones de sustitutos del plasma podrían producir un efecto similar.

2. **INTERACCIONES BIOLÓGICAS (*in vivo*):** Los efectos biológicos se producen cuando la actividad biológica de otras moléculas provoca cambios reales *in vivo* en uno o diversos componentes biológicos.

Para detectar estos efectos debidos a la acción de un medicamento o sus metabolitos deben descartarse previamente las interferencias analíticas y conocer y estandarizar los otros factores de variación analítica, en especial si se trata de determinar un efecto medicamentoso de poca intensidad.

Los efectos observados pueden explicarse por mecanismos fisiológicos, farmacológicos o bioquímicos. Pueden tratarse de:

- *Fenómenos competitivos de fijación a nivel de las proteínas:* se conoce que la fenilbutazona, al desplazar los anticoagulantes fijados sobre las proteínas, potencia su acción y disminuye así la concentración de protrombina.
- *Inhibición de la síntesis de una sustancia del organismo:* Ciertos hipotensores disminuyen la síntesis de catecolaminas; su excreción y la de sus metabolitos también disminuyen y la concentración en la orina queda interferida.
- *Acción sobre los mecanismos de secreción:* eliminación de enzimas en la bilis, modificación de estructuras membranosas, etc., provocando la liberación de enzimas.
- *A través del efecto sobre un metabolito:* una proteína o una enzima.
- *A través de una prueba funcional:* el efecto de los anticonceptivos orales sobre la prueba de tolerancia a la glucosa.
- *Sobre el metabolismo:* el efecto de los agentes hipolipemiantes.
- *Sobre una función endócrina:* el impacto sobre la glándula tiroidea.
- *Sobre un órgano:* hígado o riñón. (33)

A continuación se presenta una lista de resultados de pruebas de laboratorio que se realizan con frecuencia y que pueden estar alteradas por los fármacos de uso frecuente (Tablas 13 y 14). La forma de manifestación de la interferencia se presenta de la siguiente forma: Aumento (A); Disminución (D); Falso aumento (FA) y Falsa disminución (FD). También se pueden encontrar pruebas con los siguientes resultados: Positivo (+); Falso positivo (Falso +) y Falso negativo (Falso -). (35, 36, 37)

Tabla 13. Interacciones de fármacos en pruebas clínicas en sangre.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Ácido úrico en sangre	Acetazolamida	A	Gentamicina	A
	Ácido iopanóico	A	Griseofulvina	D
	Ácido nicotínico	A	Hidroclorotiazida	A
	Alopurinol	D	Indometacina	D
	Aminofilina	FA	Levodopa	FA
	Azatioprina	D	Litio Carbonato	D
	Cafeína	FA	Losartan	D
	Clorfibrato	D	Manitol	D
	Clorotiazida	D	Mercaptopurina	FA
	Clorpromazina	D	Metildopa	FA
	Clortalidona	A	Metotexate	D
	Corticotrofina	D	Norepinefrina	A
	Epinefrina	A	Probenecid	D
	Espironolactona	A	Vincristina	A
	Etambutol	A	Vitamina C	FA
Furosemida	A			
Amoniacó en sangre	Acetazolamida	A	Isoniazida	A
	Clorotiazida	A	Kanamicina	D
	Clortalidona	A	Levodopa	D
	Cloruro de amonio	A	Neomicina	D
	Difenhidramina	D	Tetraciclina	D
	Furosemida	A		
CPK en sangre (creatinfosfoquinasa)	Ácido aminocapróico	A	Digital	A
	Ampicilina	A	Etanol	A
	Anfetamina	A	Insulina	A
	Anfotericina B	A	Lidocaína	A
	Carbencilina	A	Metildopa	A
	Clindamicina	A	Morfina	A
	Clorfibrato	A	Penicilamina	A
	Clorpromazina	A	Cloruro de tubocurarina	A
	Clortalidona	A		

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Bilirrubina en sangre	Ácido iopanóico	A	Ibuprofeno	A
	Ácido nalidixico	A	Imipramina	A
	Ácido nicotínico	A	Indometacina	A
	Alopurinol	A	Isoniazida	A
	Amitriptilina	A	Kanamicina	A
	Anfotericina B	A	Levodopa	A
	Azatioprina	A	Mercaptopurina	A
	Carbamazepina	A	Metildopa	FA
	Clorpromazina	A	Metotrexate	A
	Clorpropamida	A	Morfina	A
	Clotrimazol dermo	A	Nitrofurantoína	A
	Colchicina	A	Novobiocina	FA
	Dextrano-70	FA	Papaverina	A
	Dextropropoxifeno	A	Paracetamol	A
	Disulfiram	A	Pirazinamida	A
	Epinefrina	FA	Probenecid	A
	Eritromicina	A	Procainamida	A
	Fenacetina	A	Quinidina	A
	Fenilbutazona	A	Retinol	A
	Fenitoína	A	Rifampicina	FA
	Fenobarbital	A	Sulfas	A
	Fenoximetilpenicilina	A	Tetraciclina	A
	Gentamicina	A	Tolbutamida	A
Griseofulvina	A	Vitamina C	FD	
Hierro dextrano	FA			
Triglicéridos en sangre	Ácido nicotínico	D	Furosemida	A
	Alopurinol	A	Gibenclamina	D
	Asparaginasa	D	Glucagón	D
	Clorfibrato	D	Heparina	D
	Estrógenos conjugados	A	Lincomicina	A
	Etanol	A	Metmorfina	D
	Fenitoína	A	Vitamina C	D

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Colesterol en sangre	Ácido aminosalicílico	D	Heparina	D
	Ácido nicotínico	D	Imipramina	A
	Alopurinol	D	Insulina	D
	Azatioprina	D	Isoniazida	D
	Clorfibrato	D	Kanamicina	D
	Clorpromazina	FA	Levodopa	A
	Clorpropamida	D	Miconazol	A
	Colchicina	D	Neomicina	D
	Colestiramina	D	Norepinefrina	A
	Disulfiram	A	Penicilamina	A
	Epinefrina	A	Retinol	FA
	Ergocalciferol	FA	Tetraciclina	D
	Eritromicina	D	Tiabendazol	A
	Éter etílico	A	Tolbutamida	D
	Furosemida	A	Trifluoperazina	A
	Glucagón	D	Vitamina C	D
Glucosa	FD			
Calcio en sangre	Clorotiazida	A	Furosemida	D
	Clortalidona	A	Glucagón	D
	Estrógenos conjugados	A	Glucosa	D
	Etinilestradiol	A	Hidroclorotiazida	A
	Fenitoína	D	Tamoxifeno	A
	Fenobarbital	D	Tetraciclina	A
Lactato deshidrogenasa en sangre	Ácido nalidixico	A	Fenitoína	A
	Ácido nicotínico	A	Fenobarbital	A
	Ácido orótico	A	Isoniazida	A
	Amitriptilina	A	Metildopa	A
	Clorpropamida	A	Nitrofurantoína	A
	Dextropropoxifeno	A	Paracetamol	A
	Disulfiram	A	Pirazinamida	A
	Eritromicina	A	Procainamida	A
	Fenilbutazona	A	Tetraciclina	A

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Fosfatasa alcalina en sangre	Ácido nalidixico	A	Imipramina	A
	Ácido nicotínico	A	Isoniazida	A
	Albúmina	FA	Kanamicina	A
	Alopurinol	A	Levodopa	A
	Amitriptilina	A	Lincomicina	A
	Anfotericina B	A	Mercaptopurina	A
	Azatioprina	A	Metildopa	A
	Carbamazepina	A	Metotrexate	A
	Clorfibrato	D	Morfina	A
	Clorpromazina	A	Nitrofurantoína	A
	Clorpropamina	A	Novobiocina	A
	Clotrimazol dermo	A	Oxacilina	A
	Colchicina	A	Papaverina	A
	Dextropropoxifeno	A	Penicilina	A
	Disulfiram	A	Primidona	A
	Eritromicina	A	Probenecid	A
	Fenacetina	A	Procainamida	A
	Fenilbutazona	A	Quinidina	A
	Fenitoína	A	Retinol	A
	Fenobarbital	A	Rifampicina	A
	Fenoximetilpenicilina	A	Sulfas	A
	Gentamicina	A	Tetraciclina	A
	Griseofulvina	A	Tolbutamida	A
Ibuprofeno	A	Warfarina	A	
Prolactina en sangre	Bromocriptina	D	Etanol	A
	Cimetidina	A	Haloperidol	A
	Ciproheptadina	A	Levodopa	D
	Clorpromazina	A	Metildopa	A
	Ergotamina	D	Metoclopramida	A
	Estrógenos conjugados	A	Reserpina	A

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Glucosa en sangre	Acetazolamida	A	Furosemida	A
	Ácido aminosalicílico	A	Glibenclamida	D
	Ácido nalidixico	FA	Glucagón	A
	Ácido nicotínico	A	Glucosa	A
	Alopurinol	D	Guanetidina	D
	Amitriptilina	A	Heparina	A
	Cafeína	A	Hidroclorotiazida	A
	Carbonato de litio	A	Imipramina	A
	Ciproheptadina	D	Indometacina	A
	Clorfibrato	D	Inferon	FA
	Clorotiazida	A	Insulina	D
	Clorpromazina	A	Isoniazida	A
	Clorpropamida	FD	Levodopa	FD
	Clortalidona	A	Lincomicina	D
	Corticotrofina	A	Mercaptopurina	FA
	Dextrano-40	FA	Metildopa	FA
	Dextrano-70	FA	Morfina	A
	Dextropropoxifeno	D	Nitrofurantoína	A
	Diazóxido	A	Paracetamol	FD
	Epinefrina	FA	Propanolol	D
	Eritromicina	D	Reserpina	A
	Éter etílico	A	Tetraciclina	FD
	Fenilbutazona	A	Tiabendazol	A
Fenitoína	A	Tolbutamida	D	
Fenolftaleína	A	Vitamina C	FD	
Magnesio en sangre	Acetato de magnesio	A	Etanol	D
	Anfotericina B	D	Gentamicina	D
	Carbonato de litio	D	Hidroclorotiazida	D
	Clorotiazida	D	Insulina	D
	Cloruro de amonio	D	Neomicina	D
	Ergocalciferol	A		

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Potasio en sangre	Ácido aminocapróico	A	Espironolactona	A
	Ácido aminosalicílico	D	Furosemida	D
	Ácido iopanóico	FA	Glucagón	A
	Ampicilina	D	Glucosa	D
	Anfotericina B	D	Indometacina	A
	Bencilpenicilina	D	Insulina	D
	Carbenecilina	A	Isoniazida	A
	Carbonato de litio	D	Levodopa	D
	Ciclofosfamida	A	Manitol	A
	Clorotiazida	D	Polimixina B	D
	Clortalidona	D	Sulfato de sodio	D
	Doxiciclina	A	Tetraciclina	D
TGP en sangre (transaminasa glutámico pirúvica)	Ácido nalidixico	A	Interferón β -1	A
	Ácido nicotínico	A	Isoniazida	A
	Alopurinol	A	Kanamicina	A
	Amitriptilina	A	Levodopa	A
	Anfotericina B	A	Lincomicina	A
	Azatioprina	A	Metildopa	A
	Carbamazepina	A	Metotrexate	A
	Clorpromazina	A	Morfina	A
	Clotrimazol	A	Nitrofurantoína	A
	Colchicina	A	Novobiocina	A
	Dextropropoxifeno	A	Oxacilina	A
	Disulfiram	A	Papaverina	A
	Eritromicina	A	Paracetamol	A
	Fenacetina	A	Penicilina	A
	Fenilbutazona	A	Probenecid	A
	Fenitoína	A	Quinidina	A
	Fenobarbital	A	Sulfas	A
	Griseofulvina	A	Tetraciclina	A
	Ibuprofeno	A	Tolbutamida	A
	Indometacina	A	Warfarina	A

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
TGO en sangre (aspartato amino transferasa)	Ácido nalidixico	A	Interferón β-1	A
	Ácido nicotínico	A	Isoniazida	A
	Alopurinol	A	Kanamicina	A
	Amitriptilina	A	Levodopa	A
	Anfotericina B	A	Lincomicina	A
	Azatioprina	A	Mercaptopurina	A
	Carbamazepina	A	Metildopa	A
	Clorpromazina	A	Metotrexate	A
	Clorpropamina	A	Morfina	A
	Clotrimazol	A	Nitrofurantoína	A
	Colchicina	A	Novobiocina	A
	Dextropropoxifeno	A	Oxacilina	A
	Disulfiram	A	Papaverina	A
	Eritromicina	A	Paracetamol	A
	Estavudina	A	Penicilina	A
	Fenacetina	A	Probenecid	A
	Fenilbutazona	A	Procainamida	A
	Fenitoína	A	Quinidina	A
	Fenobarbital	A	Retinol	A
	Fenoximetilpenicilina	A	Rifampicina	A
	Gentamicina	A	Sulfas	A
	Griseofulvina	A	Tetraciclinas	A
	Ibuprofeno	A	Tolbutamida	A
Indometacina	A	Warfarina	A	
Interferón β-1	A			
Ácido láctico en sangre	Etanol	A	Isoniazida	A
	Fructosa	A	Morfina	D
	Epinefrina	A	Nitrofurantoína	A
	Glucosa	A	Bicarbonato de sodio	A

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Urea en sangre	Acetazolamida	A	Griseofulvina	A
	Ácido nalidixico	A	Glucosa	D
	Alopurinol	A	Guanetidina	A
	Anfotericina B	A	Hidroclorotiazida	A
	Arginina	A	Imipramina	A
	Clonidina	A	Indometacina	A
	Clorpromazina	FA	Kanamicina	A
	Clortalidona	A	Levodopa	A
	Codeína	A	Metildopa	A
	Dextrano-40	A	Metotrexate	A
	Dextrano-70	A	Neomicina	A
	Espironolactona	A	Nitrofurantoína	A
	Etambutol	A	Oxacilina	A
	Éter etílico	A	Penicilamina	A
	Fenacetina	A	Polimixina B	A
	Fenilbutazona	A	Probenecid	A
Furosemida	A	Tetraciclina	A	
Amilasa en sangre	Ácido aminosalicílico	A	Hidroclorotiazida	A
	Asparaginasa	A	Histamina	A
	Azatioprina	A	Indometacina	A
	Ciproheptadina	A	Isoniazida	A
	Clorotiazida	A	Metildopa	A
	Clortalidona	A	Morfina	A
	Codeína	A	Petidina	A
	Etanol	A	Procainamida	A
	Fenilbutazona	A	Rifampicina	A
	Furosemida	A	Tetraciclina	A
	Hidroclorotiazida	A		A
Tiempo de protrombina en sangre	Ácido aminosalicílico	A	Glucagón	D
	Alopurinol	A	Glutetimida	D
	Asparaginasa	A	Heparina	A
	Carbamazepina	D	Hidrato de cloral	A

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 13.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Tiempo de protrombina en sangre	Cimetidina	A	Levotiroxina	A
	Clorfibrato	A	Metronidazol	A
	Colestiramina	A	Miconazol	A
	Disulfiram	A	Pirazinamida	A
	Etanol	A	Quinidina	A
	Fenilbutazona	A	Rifampicina	A
	Griseofulvina	D	Tetraciclina	A
Prueba de Coombs en sangre	Ampicilina	+	Hidralazina	+
	Anfotericina B	+	Indometacina	+
	Bencilpenicilina	+	Isoniazida	+
	Clorpromacina	+	Levodopa	+
	Clorpropamida	+	Metildopa	+
	Etosuximida	+	Quinidina	+
	Fenacetina	+	Rifampicina	+
	Fenilbutazona	+	Tolbutamida	+
	Fenitoína	+		

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución, Positivo (+); Falso positivo (Falso +) y Falso negativo (Falso -).

Tabla 14. Interacciones de fármacos en pruebas clínicas en orina.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Bilirrubina en orina	Colchicina	A	Nitrofurantoína	A
	Fenacetina	A	Tioridazina	A
Catecolamina en orina	Aminofilina	A	Isoprenalina	FA
	Clonidina	D	Levodopa	A
	Clorpromazina	FA	Nitroglicerina	A
	Formaldehido	FA	Quinidina	FA
	Guanetidina	D	Reserpina	D
	Hidrato de cloral	FA	Riboflavina	FA
	Insulina	A	Teofilina	A
Cuerpos cetónicos en orina	Ácido aminosalicílico	FA	Fenacetina	FA
	Clioquinol	FA	Insulina	A
	Clorpromazina	FA	Isoniazida	A
	Eritromicina	FA		
Esteroides en orina	Acetazolamida	FA	Digoxina	FD
	Bencilpenicilina	FA	Eritromicina	FA
	Carbamazepina	FD	Fenitoína	D
	Cloramfenicol	A	Glutetimida	FA
	Clordiazepóxido	FA	Hidralazina	FA
	Clorotiazida	FA	Hidrato de Cloral	FA
	Clorpromazina	FA	Meprobamato	FD
	Clortalidona	A	Probenecid	D
	Colchicina	FA	Quinidina	FA
	Corticotrofina	D	Quinina	FA
	Dextropropoxifeno	FD	Reserpina	FD
Digitoxina	FA	Vitamina C	FA	
Urobilinógeno en orina	Acetazolamida	A	Nitrofurantoína	D
	Cáscara sagrada	FA	Procaína	FA
	Cloramfenicol	D	Reserpina	D
	Clorpromacina	FA	Sulfatiazol	FA
	Cloruro de amonio	D	Tolbutamida	D
	Eritromicina	D	Vitamina C	D
	Neomicina	D		

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Continúa tabla 14

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
Proteína en orina	Acetazolamida	FA	Fenilbutazona	A
	Ácido aminosalicílico	FA	Fenoltaleína	A
	Ácido iopanóico	FA	Griseofulvina	A
	Anfotericina B	A	Hidralazina	A
	Bacitracina	A	Isoniazida	A
	Bencilpenicilina	A	Kanamicina	A
	Carbonato de litio	A	Neomicina	A
	Cefalotina	FA	Oxacilina	FA
	Clorpromazina	FA	Penicilamina	A
	Clorpropamida	A	Polimixina B	A
	Clortalidona	A	Probenecid	A
	Corticotrofina	A	Tiabendazol	A
	Doxiciclina	A	Tolbutamida	FA
	Estreptomicina	A		
Glucosa en orina	Acetanilida	FA	Fenacetina	FA
	Acetazolamida	A	Fructosa	FA
	Ácido aminosalicílico	FA	Furazolidona	FA
	Ácido nalidixico	A	Furosemida	A
	Ácido nicotínico	FA	Glucagón	A
	Bencilpenicilina	FA	Hidrato de cloral	FA
	Cefalexina	FA	Hidroclorotiazida	A
	Carbonato de litio	A	Isoniazida	FA
	Cloramfenicol	FA	Lactosa	A
	Clorotiazida	A	Levodopa	FD
	Clorpromazina	A	Morfina	FA
	Clortalidona	A	Nitrofurantoína	FA
	Dexametazona	A	Probenecid	FA
	Efedrina	A	Triamcinolona	A
Estreptomicina	FA	Vitamina C	FD	
Gonadotrofina coriónica en orina	Clordiazepóxido	Falso +	Prometazina	Falso -
	Clorpromazina	Falso +	Tioridazina	Falso +
	Flufenazina	Falso +		

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución, Positivo (+); Falso positivo (Falso +) y Falso negativo (Falso -).

Continúa tabla 14.

Prueba clínica	Medicamento	Efecto	Medicamento	Efecto
5-Hidroxiindolacético en orina	Acetanilida	FA	Imipramina	D
	Cafeína	A	Mefenesina	FA
	Clorpromazina	FD	Metildopa	D
	Corticotrofina	D	Metocarbamol	FA
	Fenacetina	FA	Paracetamol	FA
	Fluorouracilo	A	Prometazina	FD
	Formaldehido	FD	Reserpina	A
Fenolsulfonftaleína en orina	Cáscara sagrada	A	Probenecid	D
	Fenolftaleína	FA		
Ácido vanilmandélico en orina	Acido aminosalicílico	FA	Imipramina	D
	Ácido nalidixico	FA	Insulina	A
	Cafeína	FA	Levodopa	FA
	Carbonato de litio	A	Mefenesina	FA
	Clonidina	D	Metildopa	FA
	Disulfiram	D	Metocarbamol	FA
	Efedrina	FA	Morfina	D
	Epinefrina	A	Nitroglicerina	A
	Guanetidina	D	Norepinefrina	A

A: Aumento; D: disminución; FA: falso aumento; FD: Falsa disminución

Epidemiología de las interacciones farmacológicas

En general, son de importancia clínica las interacciones de los medicamentos de estrecho margen terapéutico, tales como los digitálicos, los aminoglucósidos, la teofilina y la fenitoína, o los empleados ampliamente por la población, incluso sin prescripción médica, como los anticonceptivos orales, los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroides. Otros grupos de medicamentos para los cuales también se describen interacciones de importancia son los anticoagulantes, los corticoides y los depresores del sistema nervioso central. (19)

La incidencia de las interacciones es difícil de determinar, pero se relaciona con el número de fármacos administrados conjuntamente. Entre el 37% y el 60% de los pacientes que ingresan en

un hospital están tratados con asociaciones de medicamentos potencialmente peligrosas y hasta un 6% de acontecimientos mortales son debidos a esta circunstancia. (26)

También se deben considerar las características del paciente en relación a su edad, la presencia de enfermedades y la terapia que pueda estar recibiendo. Entre los pacientes de alto riesgo se encuentran los ancianos, los pacientes con anemia grave, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, epilepsia, diabetes mellitus, demencia o asma. (19)

- ❖ **Pacientes ancianos:** son un grupo extremadamente susceptible de presentar interacciones adversas a medicamentos, particularmente a aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central y el cardiovascular. En una interacción pueden entrar en juego factores de la fisiología humana que van cambiando con la edad. Así, el metabolismo hepático, el funcionamiento renal, la transmisión nerviosa o el funcionamiento de la médula ósea, son ejemplos de funcionalismo que se ve disminuido en las personas de edad avanzada. Otro factor a tener en cuenta es el hecho de que en los ancianos hay una disminución sensorial y sensitiva, que favorece los errores a la hora de la administración de los fármacos. Muchas de las interacciones que se observan en estos pacientes pasan inadvertidas en personas más jóvenes y sanas, e incluso asociaciones que han sido bien toleradas en un primer momento pueden ocasionar graves problemas si el paciente desarrolla insuficiencia hepática o renal. En esta población es necesario evaluar las terapias periódicamente, ajustando las dosis e intervalos de administración o suspendiendo los medicamentos. (19, 26)
- ❖ **Pacientes polimedicados:** Cuantos más fármacos tome un paciente más posibilidad habrá de que algunos de ellos puedan interaccionar entre sí.
- ❖ **Factores genéticos:** Los genes son los responsables de la síntesis de enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos. Algunas razas presentan variaciones respecto al genotipo que pueden hacer que tengan una disminución o un aumento de dichas enzimas. La consecuencia será en ocasiones una mayor predisposición para las interacciones farmacológicas y sobre todo para los efectos adversos. Es el caso de las variaciones en el genotipo respecto a las isoenzimas del citocromo P₄₅₀.

- ❖ Enfermos hepáticos o renales: Para fármacos que se metabolizan en el hígado y/o se eliminan por el riñón, el mal funcionamiento de estos dos órganos puede alterar significativamente sus concentraciones en sangre, normalmente aumentándolos.
- ❖ Patologías graves que no toleran un descenso en la dosis del medicamento. (26)

Factores dependientes de los fármacos:

- ❖ Margen terapéutico estrecho: La diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es pequeña. Es el caso de la digoxina, por ejemplo.
- ❖ Curva dosis-respuesta acentuada: Pequeños cambios en las dosis producen grandes cambios en la concentración plasmática del fármaco.
- ❖ Metabolismo hepático saturable: Por encima de determinada dosis la capacidad de metabolizar el fármaco está muy disminuida. (26)

2. FARMACOVIGILANCIA

2.1. Definición

En el mejor de los casos, cuando un fármaco es comercializado se conocen los siguientes elementos: a) características fisicoquímicas; b) perfil de actividades farmacológicas sobre modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*; c) perfil de toxicidad experimental aguda, subaguda y crónica; d) farmacocinética en animales de laboratorio y en la especie humana, y e) actividad farmacológica y sus efectos farmacológicos en el hombre. Se dispone, además, de datos de toxicidad aguda (y a veces crónica) en la especie humana y de datos comparativos con otras alternativas terapéuticas (obtenidos en los ensayos clínicos en las fases I, II y III del desarrollo del fármaco). En ocasiones se han podido obtener datos sobre eficacia terapéutica real, comparada con la eficacia farmacológica medida en la fase II. Sin embargo, difícilmente se puede conocer el perfil de reacciones adversas raras tras la fase III de la investigación farmacológica clínica. La detección de efectos adversos durante estos períodos tiene el inconveniente de que la población incluida en estos estudios es reducida, si se compara con aquella que efectivamente va a usar el medicamento (varios miles de personas) una vez que éste ingrese al mercado farmacéutico. Por lo tanto la detección de eventos adversos poco frecuentes o de lento desarrollo es de ocurrencia más probable durante el período postmarketing. (19)

La Farmacovigilancia es la aplicación de los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de los efectos nocivos o en algunos casos efectos benéficos los medicamentos (no observados en las fases anteriores), en la población humana una vez que el medicamento sale al mercado. (19)

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la Farmacovigilancia de la siguiente forma: “La notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos que se despachan con o sin receta.” (2, 3,4)

En el 2000 redefine: “La Farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamento.”

Para 2002 se amplía su alcance: “La Farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes”. (2, 3, 4)

De lo anterior, podemos decir que, la Farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a eventos adversos de medicamentos.

Se exponen a continuación algunos de los objetivos de la farmacovigilancia o seguimiento de efectos adversos:

- Estudiar la frecuencia relativa de las reacciones adversas.
- Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas.
- Determinar las características de las reacciones adversas.
- Determinar las características principales de los pacientes que las sufren.
- Determinar la relación causal entre el medicamento y la reacción adversa (causalidad).
- Identificar los factores que pueden predisponer al desarrollo de un evento adverso.

2.2. Necesidad social y económica de la Farmacovigilancia

Necesidad social

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina, siendo las siguientes las razones principales: (38)

En primer lugar, los medicamentos son utilizados como herramienta casi en todas las disciplinas médicas, en los distintos niveles del sistema de atención a la salud y en diferentes situaciones sanitarias; como resultado final de un proceso de diagnóstico y decisión, la prescripción refleja la actitud y las esperanzas de un médico y su paciente en relación con el curso de una enfermedad, ya que la prescripción es un compromiso entre dos partes, los medicamentos son el punto de contacto más directo entre las estructuras sanitarias y sus

usuarios y constituyen para el usuario el contacto con el sistema de atención a la salud y finalmente, ya que simbolizan el deseo y la capacidad de modificar el curso natural de la mayoría de las enfermedades, los medicamentos se han convertido en un rasgo cultural cuyas implicaciones van más allá de la actividad terapéutica específica; así, pueden ser considerados como indicadores del resultado que se espera que obtengan las ciencias biomédicas sobre la enfermedad.

En segundo lugar, se debe considerar que los fármacos son utilizados en la práctica médica y que su uso puede conllevar a ciertos problemas: los medicamentos se han convertido en una pieza tan familiar de la práctica médica actual que, más que cualquier otra medida médica (quizás a excepción de las pruebas diagnósticas), corren el riesgo de ser utilizados en condiciones no controladas, y en consecuencia de manera incorrecta (demasiado, demasiado poco, por razones injustificadas como placebos o como sustitutos de un ataque real sobre problemas complejos y molestos); se ha formado un campo de presión alrededor de los medicamentos como herramienta terapéutica, que ha tenido su origen en la industria farmacéutica; esta presión ha afectado a los responsables de la prescripción y a los usuarios, y ha dado lugar a que el sector farmacéutico se encuentre en una disyuntiva permanente entre cubrir una necesidad sanitaria real y asegurar una expansión constante del mercado.

El estudio del modo cómo los medicamentos son pensados, desarrollados, promocionados y después utilizados puede ayudar a caracterizar el mismo sistema sanitario. El objeto básico del estudio del uso de los medicamentos es conocer su interacción con el proceso global de la atención a la salud, en el que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su curso natural. Así, los medicamentos forman parte del modo cómo, culturalmente, la salud es asumida en una sociedad. En consecuencia, los fármacos no sólo deben ser definidos como herramientas terapéuticas, sino también como puntos de encuentro en los que coinciden los diversos factores y actores que conducen a su uso o a su evitación. De ahí que los medicamentos constituyan señales o indicadores de la prevalencia de problemas médicos y de la manera cómo la comunidad científica y médica interactúa con los usuarios en la selección de soluciones a través de la intervención farmacológica.

Está claro que la tendencia creciente a asegurar la valoración controlada de los medicamentos, no sólo cuando son introducidos en el mercado (al menos en los últimos años), sino también en

su uso a largo plazo, no es una casualidad. Comparados con la mayoría de las técnicas médicas, los medicamentos se han convertido sin duda en objeto de una vigilancia especial. (38)

Registro de medicamentos: La autorización para comercializar nuevos medicamentos en la mayoría de los países del mundo se concentra en la evaluación de la eficiencia y seguridad en el contexto de los ensayos clínicos controlados, pero estos ensayos tienen limitaciones inherentes, lo que implica que solo se conozca parcialmente el perfil benéfico y riesgo del medicamento. (39, 40)

Algunos países, han empezado a exigir la realización de estudios de farmacovigilancia para resolver dudas específicas de seguridad que no es posible resolver en estudios previos a la comercialización. Adicionalmente, se ha discutido la incorporación de la exigencia de proyecciones farmacoeconómicas sobre el impacto que va a producir el nuevo medicamento, la demostración de novedad y de la necesidad social del mismo.

Dispensación de medicamentos: Un porcentaje muy elevado de la dispensación de prescripciones médicas en nuestro país, tiene lugar en ámbito extrahospitalario (farmacias comunitarias localizadas fuera de hospitales). Las múltiples farmacias extrahospitalarias encontradas alrededor del país son el principal contacto de algunos sectores de la población con el sistema de salud. Este contacto en pocas ocasiones está mediado por un profesional competente. La mayoría de las veces, la dispensación de medicamentos es realizada por personal con limitada o nula capacitación, lo que facilita la práctica de la automedicación y esta a su vez la comisión de errores de medicación.

La introducción de un número tan elevado de nuevos fármacos en los últimos 50 años, así como su amplio uso, han abierto sin duda nuevas posibilidades terapéuticas; por lo tanto, es de suma importancia garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados, y de establecer normas para reglamentar no solamente la consolidación, sino también la utilización en pro de la defensa de la salud de los consumidores.

Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía a la Farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un

Programa Nacional de Farmacovigilancia. Por otra parte, ésta, debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en circunstancias cambiantes. (39, 40)

La vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización por un número considerablemente mayor de personas a las que participan en los ensayos clínicos y por núcleos de poblaciones diferentes (por ejemplo: grupos de riesgo como niños y ancianos, poblaciones sometidas a condiciones diferentes de calidad de vida, etc.), son un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de la Farmacovigilancia. (38)

La relación Salud Pública/Farmacovigilancia es amplia e incluye diferentes intervenciones y estrategias que resuelvan y prevengan los problemas asociados con los medicamentos, uno de los indicadores que comúnmente evidencian esta relación es la existencia de procesos de seguimiento de terapia farmacológica en el marco de programas de salud para prevenir enfermedades como Malaria, VIH/SIDA, Leishmaniasis y Tuberculosis entre otros. (39)

Necesidad económica

Investigación y desarrollo de nuevos fármacos: La industria farmacéutica no afronta sola el coste de la investigación, ya que el sistema es mixto, con participación pública y privada. Las compañías aducen que la mayor contribución proviene de sus arcas, pero expertos independientes estiman que entre los gobiernos y los consumidores financian el 84% de la investigación en salud, mientras que solo el 12% correspondería a los laboratorios farmacéuticos, y un 4% a organizaciones sin fin de lucro. En cuanto al costo, según la versión de la industria, cada nuevo fármaco que ponen en el mercado requiere más de 800 millones de dólares en investigación. Sin embargo, un estudio que recopiló datos de 117 proyectos de investigación concluyó que el coste rondaría solamente 75 u 80 millones de dólares. (39, 40)

No obstante, las inversiones necesarias para el lanzamiento de un nuevo fármaco han experimentado un fuerte incremento debido al mayor número de ensayos clínicos necesarios antes de su comercialización. Este aumento es consecuencia de una legislación más estricta, que procura mejorar la seguridad de los pacientes, pero también del hecho de que los nuevos

fármacos se parecen cada vez más a los antiguos, lo que obliga a realizar más pruebas para poder demostrar las pequeñas diferencias con el fármaco antiguo.

De hecho según un estudio que revisó la documentación presentada ante la FDA estadounidense (organismo que autoriza la venta de medicamentos), sólo un 20% de la inversión en investigación fue a parar a productos que aportan una mejora terapéutica notable.

Hace 40 años las especialidades farmacéuticas no representaban ni el 25% de las ventas de medicamentos, mientras que en la actualidad constituyen la mayor parte de las ventas de productos farmacéuticos, en detrimento de las fórmulas magistrales.

Este incremento del consumo ha sido a la vez consecuencia del desarrollo económico, la puesta en funcionamiento de sistemas de seguridad social y la presión de los fabricantes. Sin embargo, no ha sido uniforme en todo el mundo.

Una parte importante de la población mundial, la que vive en los países menos desarrollados (y sobre todo la que vive en medio rural), no tiene acceso a los medicamentos que necesita. En los países subdesarrollados, en donde los recursos económicos y humanos son escasos e insuficientes, a menudo no se dispone de los fármacos más necesarios, a la vez que no es raro encontrar medicamentos de utilidad terapéutica no demostrada o combinaciones irracionales.

(39, 40)

2.3. Antecedentes y desarrollo nacional e internacional de la Farmacovigilancia

Antecedentes y desarrollo en Europa

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma, el primer testimonio formal que se tienen de los efectos indeseables data de siglo XVI, cuando Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”. (1)

En los años treinta y cuarenta, cuando la introducción en terapéutica de las sulfamidas y de la penicilina marca el inicio de la terapéutica farmacológica moderna, ya se conocía la posibilidad

de que los medicamentos pudieran producir reacciones adversas; pero fue en esta época cuando se produjo el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. El hecho ocurrió en Estados Unidos, en donde se comercializó un jarabe de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente, lo que originó más de 100 fallecimientos.

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, La Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloramfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al cloramfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento.

Durante el periodo de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un número creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia. Este mismo fenómeno se presentó en Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica. Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida, fármaco indicado como hipnótico a mujeres en etapas tempranas de la gestación, introducido al mercado en 1956. Este medicamento se vendía sin receta; el argumento era que poseía ventajas sobre los barbitúricos, un amplio margen de seguridad y no causaba adicción. La epidemia puso de manifiesto la ineficiencia de los estudios clínicos para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, lo que se explica en el número reducido de sujetos participantes en ellos; la ausencia de mujeres, niños y ancianos como sujetos de investigación; su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos; situaciones todas muy diferentes a las presentadas una vez que el medicamento es comercializado.

Entre 1960 y 1969 se identificaron 8 casos de una rara forma de cáncer de vagina, adenocarcinoma de células claras en un hospital de Boston. La aparición de varios casos de esta enfermedad, hasta entonces prácticamente desconocida, llamó naturalmente la atención de un grupo de médicos que tuvieron la suerte de poder consultar las historias clínicas obstétricas de estas pacientes. El estudio de Herbst y colaboradores y sus irrefutables conclusiones forman ya

parte de la historia: de las 8 historias clínicas de estas pacientes, en 7 constaba que habían tomado dietilestilbestrol (DES), un derivado estrogénico sintético usado para la prevención del aborto durante el embarazo, en comparación con ninguna de un grupo de 32 mujeres que habían dado a luz en el mismo centro y en la misma época.

Ante esta desafortunada situación, en 1962 la OMS elaboró un programa de promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se construyó en Reino Unido, el *Committee on Safety of Drugs*. En 1964, la Organización Mundial de la Salud solicitó a sus estados miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre efectos indeseables de los medicamentos. Además, consideró establecer un centro internacional con su respectivo programa, encargado de monitorear esos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales. Lo anterior, en virtud de que la única forma de alertar lo más pronto posible acerca de las consecuencias indeseables de los nuevos medicamentos, consiste en sistematizar las observaciones de un gran número de personas que los reciben. (8)

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud, llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inicio en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos y su financiamiento ocurrió a cargo del gobierno de Estados Unidos de Norteamérica, mientras que la selección del personal fue realizada por la Organización Mundial de la Salud; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por primera vez en Alexandria, Estados Unidos de Norteamérica. El Director General de la Organización Mundial de la Salud, dentro del marco de la Vigésima Segunda Reunión Mundial de Salud, estableció: “El objetivo principal del monitoreo de los medicamentos en lo relacionado a las reacciones adversas es definir lo antes posible la capacidad de un fármaco de producir efectos indeseables.

Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del *Programa Internacional De Monitoreo de los Medicamentos* y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió qué es una reacción adversa.

Hacia la mitad de la década de los setenta, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambios de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia; ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos.

Hasta el momento, 71 países se han unido al *Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos*. México ingresó en 1999, previo establecimiento del Centro Nacional (1989) con su programa de Farmacovigilancia. ⁽¹⁾

Antecedentes y desarrollo en América Latina

Desde mediados de los noventa la farmacovigilancia ha tomado un interesante impulso en la región de las Américas. A la fecha un total de 17 países de América Latina participan en el programa del Centro de Monitorización de Uppsala. Mientras Canadá, Estados Unidos y algunos países de Europa se vincularon a la iniciativa del centro de monitorización de medicamentos desde sus inicios (1968), la mayoría de los países latinoamericanos se vincularon en el transcurso de las últimas dos décadas. La evolución de los programas de farmacovigilancia es variada. ⁽³⁹⁾

En Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de efectos adversos, pero solo fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre de 1993, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT.

Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red cubana de farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología, quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportantes primarios y los envían a la unidad provincial, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la farmacoepidemiología (CDF). Dicho centro realiza la retroalimentación con el centro de Uppsala desde 1994 y orienta las actividades en la materia. Cuba es el país de la región con el mayor número de

notificaciones (16, 500 por año) y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes.

Otro país destacado por sus avances es Brasil, vinculado como el país número 62 al programa de Monitorización de Uppsala en el año 2001. A la fecha cuentan con 9 centros regionales y más de 29, 000 reportes, de los cuales el 27.2% son reacciones graves. Desde sus inicios, el ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria), ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1665 farmacias, respectivamente.

Por otro lado, Uruguay con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al Ministerio de Salud impulsar la Farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El Centro de Farmacovigilancia es operado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del Centro de Información de Medicamentos. El Centro, ha recibido desde 1997 más de 1000 notificaciones, la mayoría de la ciudad de Montevideo. El 16.7% se refieren a reacciones graves.

El Sistema Peruano de Farmacovigilancia fue aprobado en 1999. Desde febrero del año 2000, el Perú, es miembro oficial del Programa de Monitorización de Medicamentos de la OMS, contribuyendo hasta la fecha con el reporte de 3028 notificaciones por medio el Departamento General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud.

En Venezuela, el programa comenzó a implantarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años; en Bolivia, por intermedio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; en Costa Rica y Paraguay, con la Dirección de Registros y Controles; en Panamá, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia.

En Ecuador, El Salvador y Guatemala las normas sobre Farmacovigilancia se están estableciendo. En Guatemala se menciona que esta función se encuentra a cargo del Ministerio de Salud, en Honduras está cargo la Secretaría de Salud y del Colegio de Químicos

Farmacéuticos y en Colombia por medio de la división de regulación y Vigilancia de Medicamentos, el INVIMA. También existen normas de Farmacovigilancia en Guyana y Jamaica. (39)

Antecedentes y desarrollo en México

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNV). En 1999 el Instituto Mexicano del Seguro Social se incorporó al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, para lo cual estableció el Centro Institucional de Farmacovigilancia dependiente del Centro Nacional de Farmacovigilancia coordinado por la Secretaría de Salud. (25, 39)

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

El propósito del Centro Nacional de Farmacovigilancia es coordinar e integrar las actividades que llevan a cabo los Centros Estatales e Institucionales y la Industria químico-farmacéutica. El Centro de Farmacovigilancia le informa a COFEPRIS para la toma de decisiones, a los profesionales de la salud y por último al Centro Internacional de RAM en Uppsala, Suecia. (Fig. 2). (39)

El marco jurídico que da sustento al Centro Nacional de Farmacovigilancia en México es la *NOM-220-SSA1-2002, para la instalación y operación de la farmacovigilancia*, la cual se muestra de forma detallada más adelante en éste trabajo. (25)

El Centro Nacional de Farmacovigilancia está integrado por los Centros Delegacionales de Farmacovigilancia, ubicados en por lo menos una unidad hospitalaria de segundo o tercer nivel de atención, conforma a la decisión de cada delegación del Instituto Mexicano del Seguro

Social (IMSS). Éstos a su vez están integrados por las Comités de Farmacia y Terapéutica Médica, instalados en cada unidad de los tres niveles de atención integrados por los profesionales que trabajan en éstas unidades médicas. (39)

Actualmente, en México las notificaciones han venido incrementándose año con año, como consecuencia de la promoción y difusión del programa de Farmacovigilancia: entre 1990 y 1997 el número de RAM reportadas era menos de 100; en 1999 aproximadamente 500; en el 2000 cerca de 2200; en el 2003 cerca de 2729 y para el año 2004 se reportaron 5200 RAM aproximadamente (Datos obtenidos del Programa de Farmacovigilancia, 2005).

Dentro de los objetivos principales del Programa de Farmacovigilancia se encuentra el reforzar en la comunidad médica la importancia del reporte de las RAM ; la implementación de un programa de vigilancia temprana postcomercialización de RAM para todos los medicamentos que obtengan un registro sanitario a partir de diciembre del 2005; a su vez actualizar el portal de Farmacovigilancia para hacer más ágil la información, así como ampliar el número de Centros y Unidades de Farmacovigilancia para mejorar la notificación de las mismas. Se pretende a su vez que los laboratorios farmacéuticos informen a la autoridad sanitaria cada 6 meses de los primeros 2 años, después de cada año hasta los 5 años de postcomercialización, para terminar informando cada 3 años.

Las metas establecidas no se han cumplido completamente a la fecha por una serie de problemas como son: la poca difusión de la norma (*NOM-220-SSA1-2002*), el desconocimiento de la forma de notificación, falta de información y motivación de los médicos y otros profesionales de la salud, temor del médico a las repercusiones legales, entre otras. (39)

2.4. Farmacoepidemiología. Bases epidemiológicas en la investigación de la Farmacovigilancia.

El conocimiento de las consecuencias sociales del uso de los medicamentos, es sin duda tan antiguo como éstos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias, refiere el recurso a un método del que se dispone desde hace poco en nuestro país que es la Farmacoepidemiología. (41)

La Farmacoepidemiología, originalmente llamada epidemiología de los medicamentos, y definida por la OMS como “la aplicación de los conocimientos, métodos, y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (benéficos y adversos) de los medicamentos en las poblaciones humanas”; describe, explica y predice el efecto y uso de las diversas modalidades de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población definidos.

Esta disciplina, es una herramienta que ha empleado múltiples ciencias, trata no solo de evaluar los efectos de los medicamentos, sino también su impacto económico y los beneficios sobre la salud y la calidad de vida de las poblaciones humanas. Así mismo, tienen una repercusión significativa y multifacética en los servicios de farmacia clínica, ya que proporciona información sobre los efectos de los medicamentos, además de fundamentar el proceso de toma de decisiones basada en la relación beneficio/riesgo.

Al proporcionar datos esenciales sobre los usos y efectos de los fármacos, sirve de apoyo para actividades fundamentales, tales como la monitorización de la farmacoterapia, la diseminación de la información sobre medicamentos y la toma de decisiones para elaborar guías farmacoterapéuticas. (19)

La participación directa del farmacéutico en la farmacoepidemiología aún no es de ámbito universal, sin embargo, en países desarrollados (E.U.A., Canadá, Unión Europea), estos profesionales, contribuyen activamente en la recopilación de datos fármacoepidemiológicos, debido a su participación en los estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia, ya que ellos contribuyen con una tercera parte de la información en referencia a los aspectos benéficos y adversos de los fármacos para las bases de datos especializadas. Por ello, se considera que los farmacéuticos clínicos y de hospital, pueden ser excelentes farmacoepidemiólogos si reciben educación adicional en métodos de investigación observacional. Lo anterior, en virtud de sus conocimientos y su acceso a grandes cohortes de poblaciones expuestas a medicamentos, situaciones que los ubican en una posición ideal para participar en estudios fármacoepidemiológicos y quizás, para establecer unidades farmacoepidemiológicas en sus propios departamentos de farmacia. (41)

Los datos generados por los estudios farmacoepidemiológicos, pueden contribuir a mejorar la prescripción y la selección de los medicamentos en el proceso de suministro de los mismos, en

varias formas. Primero, los datos farmacoepidemiológicos, promueven el uso racional de medicamentos, ya que proporcionan información no disponible a partir de los ensayos clínicos controlados y datos sobre patrones de uso a largo plazo, así como de sus efectos, eficacia y toxicidad, lo cual es información valiosa y necesaria, en el momento de la prescripción.

La OMS en la conferencia de expertos sobre el Uso Racional de Medicamentos (URM) que tuvo lugar en Nairobi, Kenia en 1985, estableció que para que haya un URM, es necesario que se prescriba el medicamento apropiado, que se disponga de las condiciones debidas y que se tomen en las dosis indicadas en los intervalos establecidos y durante el tiempo prescrito. El medicamento prescrito debe ser eficaz, de calidad y de seguridad aceptable.

Los requisitos fundamentales para que exista un URM son los siguientes:

- ❖ Un diagnóstico preciso
- ❖ Conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad
- ❖ Conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos en enfermos e individuos sanos
- ❖ Aplicación de los conocimientos de los medicamentos en beneficio de la mejora del paciente
- ❖ Expectativas razonables de las relaciones anteriores , de tal modo que se puedan anticipar los efectos de los medicamentos
- ❖ Un plan que revele la eficacia y toxicidad y que establezca el curso de la terapia continúa

Es evidente que a través del desarrollo de la farmacoepidemiología, se pueden detectar problemas más evidentes implicados en la utilización irracional de medicamentos; ya que, los estudios de farmacoepidemiológicos, permiten caracterizar el estado del paciente por el uso de los medicamentos en una unidad clínica, y posteriormente, establecer intervenciones farmacéuticas, que mejoren el uso de los fármacos y la calidad de vida del paciente.

La farmacoepidemiología tienen dos grandes áreas de estudio: **1) los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM)** y **2) la Farmacovigilancia**, siendo los primeros una herramienta básica, que permite conocer las casusas relacionadas a algunos problemas generalmente asociados con

el uso inadecuado de los medicamentos, que pueden servir para determinar las estrategias para determinar el uso racional de medicamentos. Aunque éste tipo de estudios puede que tengan escasa influencia sobre la prescripción, en contraste, su intervención en estrategias de información más globales puede ser muy valiosa ya que, desde hace tiempo, el farmacéutico ha asumido, que para mejorar su intervención en la salud del paciente, debe cambiar su papel de sólo dispensador, por uno más atractivo en el seguimiento del tratamiento farmacológico, así como, el de asesor.

Como ya se menciono anteriormente, los estudios de Farmacovigilancia, se encargan de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud, como los pacientes acerca de las reacciones adversas de los medicamentos, productos biológicos, herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con sus efectos indeseables y prevenir el daño en los pacientes.

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) y La Farmacovigilancia, le brindan al farmacéutico una oportunidad para desarrollar las actividades antes citadas, ya que son los profesionales de la salud que tienen un contacto fácil y directo con el medicamento, con el equipo de salud y con el paciente.

Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

Los EUM tienen por objeto examinar en qué grado se puede transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. Podemos definir los EUM como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional. La OMS los define como el estudio de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial en

las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Típicamente, los EUM pueden abarcar todas o algunas de las siguientes etapas: (42)

- ✓ Descripción de la utilización de medicamentos: proporciona una fotografía de cuál es la situación respecto a la prescripción, consumo, etc.
- ✓ Análisis cualitativo de los datos obtenidos, para identificar posibles problemas de inadecuación en términos de utilización insuficiente o excesiva en una determinada indicación o en una población de características dadas, en comparación con sus alternativas en función de la relación beneficio/riesgo y costo/efectividad, en relación al esquema terapéutico considerado ideal o de referencia.
- ✓ Identificación de áreas de intervención en función del análisis anterior.
- ✓ Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados. (42)

Métodos empleados en los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM).

La clasificación de los métodos empleados en los Estudios de Utilización de Medicamentos son los siguientes:

✚ **Estudios de oferta:** proporcionan una descripción cuantitativa y cualitativa de la oferta de los medicamentos, ya sea de un país, centro hospitalario o en el medio ambulatorio y permiten su comparación en tiempo y espacio. Los elementos que se describen, acostumbran ser el número de principios activos ofertados, el número de especialidades o formas farmacéuticas, el número de asociaciones medicamentosas y el grado de calidad farmacológica de las especialidades ofertadas, con base en la documentación de su eficacia y seguridad. La fuente principal de información de estos estudios, son los Vademécum de especialidades comercializadas en el país o las guías o formularios farmacoterapéuticos de las unidades hospitalarias. Su interés radica en que:

- ✓ Ofrecen un marco de referencia para los estudios de consumo y pueden ayudar a entender los resultados de dichos estudios, ya que la oferta puede ser condicionante importante de los mismos.
- ✓ Permite identificar problemas cualitativos (por ejemplo la accesibilidad) derivados de la propia oferta. (41, 42)

Un caso especial de estudios de oferta es, en los hospitales, el estudio de la prescripción o solicitud de medicamentos no incluidos en la guía farmacológica; su registro y análisis de rutina permite disponer de un indicador de posibles necesidades terapéuticas no cubiertas en la misma. Ello permite una adecuación del proceso de selección de medicamentos y de las intervenciones educativas según las necesidades del hospital. (42)

✚ **Estudios de consumo:** los hay de dos tipos cuantitativos y cualitativos.

- ***Estudios de consumo cuantitativos:*** En estos estudios se describen las tendencias temporales del consumo de fármacos y que permiten comparaciones entre los países, regiones, centros o instituciones. Las fuentes de información, pueden ser las cifras de ventas de mercado, los servicios de farmacia de los hospitales y las registradas por grupos de investigación. En función de las fuentes de datos, estos estudios pueden indicar el consumo total o pueden convertirse en estudios de prescripción o de automedicación. Los estudios cuantitativos tienen tres funciones: disponer de un indicador socio-sanitario, pueden ser útiles para estimar la prevalencia de ciertas enfermedades y pueden ser útiles para proporcionar datos que permiten estimar la exposición a un determinado fármaco y por ello, servir de denominador para los estudios de Farmacovigilancia. También pueden servir para tener cierta estimación aproximada de las RAM a determinado fármaco. (41)

Clasificación de medicamentos: Para que los estudios de consumo sean válidos, es esencial que los resultados se expresen utilizando una clasificación universal que tenga sentido terapéutico y que permita la comparación entre distintos principios activos o grupos terapéuticos. (42)

Ante la necesidad de la existencia de una metodología internacionalmente aceptada que permitiera la realización de estudios cuantitativos de consumo de medicamentos, se creó en 1969 el *Drug Utilisation Research Group* (DRUG) con la misión de desarrollarla. Al mismo tiempo, mediante la modificación de la clasificación de medicamentos adoptada por la *European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA)*, el *Norwegian Medicinal Depot (NMD)* desarrolló un nuevo sistema conocido como *Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ACT)*. En ésta clasificación, los medicamentos son divididos en 14 grupos de

acuerdo con el órgano o sistema anatómico sobre el que actúan (primer nivel), los cuales se subdividen a su vez en dos niveles más que corresponden a subgrupos terapéuticos/farmacológicos. El *Nordic Council on Medicines (NCM)*, establecido en 1975, modificó esta clasificación añadiendo dos niveles más, el cuarto hace referencia al subgrupo químico-terapéutico y el quinto a la entidad química. El siguiente ejemplo ilustra la estructura de la clasificación:

- A Aparato Digestivo y metabolismo (1° nivel, grupo anatómico principal)
- A10 Medicamentos utilizados en la Diabetes (2° nivel, grupo farmacológico/terapéutico principal)
- A10B Antidiabéticos orales (3° nivel, subgrupo químico/farmacológico/terapéutico)
- A10B A Biguanidas (4° nivel, , subgrupo químico/farmacológico/terapéutico)
- A10B A02 Metmorfina (5° nivel, subgrupo para entidad química)

Por lo tanto, en la clasificación ATC, los preparados de Metmorfina reciben el código A10A02.

Los medicamentos son clasificados de acuerdo con el uso terapéutico más importante de su principal principio activo, bajo la regla de un solo código ATC para cada formulación farmacéutica (es decir, principios activos, dosis y forma farmacéutica similares). Un principio activo puede tener más de un código ATC si se utiliza en dosis o formulaciones diferentes para usos terapéuticos claramente distintos.

Un principio activo utilizado en dos o más indicaciones igualmente importantes, o en los que la indicación principal difiere de unos países a otros, generalmente recibe un solo código, aunque se incluyen referencias cruzadas en la guía de utilización de la clasificación ATC para indicar los distintos usos de estos principios activos.

Los principios activos clasificados en el mismo subgrupo de 4° nivel no pueden considerarse terapéuticamente equivalentes, ya que sus mecanismos de acción principal, su efecto terapéutico y su perfil de interacciones y efectos secundarios pueden diferir.

Sólo se asignan códigos ATC a asociaciones de principios activos en casos excepcionales, y siempre que dicha asociación esté ampliamente extendida a nivel internacional (por ejemplo, asociaciones de betabloqueadores y diuréticos).

Unidades de medida: Para poder medir la utilización de los medicamentos, tan importante como tener un sistema de clasificación adecuado es disponer de una unidad de medida adecuada. Para estandarizar los resultados obtenidos de los estudios cuantitativos el NMD desarrolló una unidad técnica de medida denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como “la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo considerado”.

La asignación del valor de la DDD a los distintos medicamentos se rige por los siguientes principios:

- ✓ Salvo excepciones, las DDD están basadas en las dosis utilizadas en monoterapia.
- ✓ Nunca se asigna una DDD antes de que el medicamento esté registrado y comercializado en al menos un país.
- ✓ La indicación principal es la derivada del código ATC.
- ✓ Cuando la dosis recomendada de un principio activo esté en función del peso corporal, se considera la dosis correspondiente a una persona de 70 kg.
- ✓ Cuando el medicamento se utiliza fundamentalmente en niños (por ejemplo, hormona del crecimiento), se utiliza la dosis pediátrica.
- ✓ Generalmente se utiliza la dosis de tratamiento, salvo que la indicación principal sea de profilaxis (por ejemplo, algunos antipalúdicos).
- ✓ Aunque un fármaco se emplee a dosis diferente cuando se inicia el tratamiento, se elige siempre la dosis de mantenimiento.
- ✓ La DDD se establece de acuerdo con el contenido declarado de componente activo, de manera que las diferentes sales de un mismo principio activo tienen una sola DDD.
- ✓ A veces, la DDD es la media de dos o más dosis utilizadas comúnmente en la misma indicación.
- ✓ La DDD que se asigna a combinaciones de varios principios activos es generalmente la misma que tiene el principio activo que se encuentra en su mismo subgrupo terapéutico ATC.

- ✓ Las DDDs asignadas por primera vez se revisan al cabo de cada 3 años, y posteriormente cada 5 años.

En 1981, la Oficina Regional para Europa de la OMS, recomendó el uso del sistema ATC/DDD como estándar internacional para la realización de EUM. Para conseguir el uso generalizado de esta metodología se creó en 1982 el *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*, con sede en Oslo, que se encarga de coordinar la revisión y actualización de la clasificación ATC y de las DDD.

Debe quedar claro que la DDD es una unidad de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita, ya que estas deben basarse en características individuales (edad, peso) y en consideraciones farmacocinéticas. Los datos de consumo expresados en DDD sólo proporcionan una estimación aproximada, y no una fotografía exacta de la utilización real. Las DDDs constituyen una unidad de medida única, independiente del precio y de la forma farmacéutica, que permite evaluar las tendencias en el consumo de medicamentos y llevar a cabo comparaciones entre diferentes poblaciones.

El Centro Colaborador de la OMS de Oslo es quien establece la inclusión de nuevos medicamentos en la clasificación ATC a petición de los usuarios del sistema (laboratorios farmacéuticos, agencias reguladoras e investigadores), generalmente cuando ha sido autorizado su registro en algún país, y quien asigna un valor de DDD a los mismos, además de estimular y fomentar el uso práctico del sistema ATC/DDD cooperando con los investigadores en el campo de la utilización de los medicamentos. Anualmente publica una nueva edición del índice ATC con las correspondientes DDDs, consistente en dos listados, clasificados por orden alfabético de principio activo y de código ATC, respectivamente.

No se establecen DDDs para preparados de uso tópico, sueros, vacunas, agentes antineoplásicos, extractos alérgicos, anestésicos locales o generales, ni medios de contraste. Para grupos de medicamentos para los que no se han establecido DDDs, se recomienda la utilización de unidades de medida alternativas. Por ejemplo, el uso de preparados dermatológicos (cremas, pomada) puede expresarse en gramos.

Aplicaciones del sistema ATC/DDD: El uso de este sistema permite la estandarización de la agrupación de los medicamentos y de los métodos de medida de utilización, para hacer posible la comparación del uso de los medicamentos entre países, regiones, y ámbitos de atención sanitaria, así como examinar las tendencias en el uso de los medicamentos a lo largo de tiempo.

Los datos de consumo de medicamentos deberían presentarse preferible mente como número de DDD/1, 000 habitantes/día, o cuando se trata del consumo hospitalario, como número de DDD/100 estancias.

Ejemplos: para el caso de estudios de consumo ambulatorio, supongamos que las ventas anuales de ácido acetil salicílico han sido de 200 millones de comprimidos de 300 mg en una población de 4, 035, 000 habitantes y la DDD para el fármaco es de 3 g; la expresión del resultado sería:

$$\text{DDD}/1,000 \text{ hab./día} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de comp.} \times \text{peso de cada comp.} \times 1,000 \text{ hab.}}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de hab.} \times 365 \text{ días}}$$

$$\text{DDD}/1,000 \text{ hab./día} = \frac{200,000,000 \text{ comp.} \times 300 \text{ mg} \times 1,000 \text{ hab.}}{3000 \text{ mg} \times 4,035,000 \text{ hab.} \times 365 \text{ días}} = 13.66 \text{ DDD}/1,000 \text{ hab./día} =$$

El consumo anual en un hospital fue de 100, 000 comprimidos, el hospital tienen 1, 000 camas y el índice de ocupación fue del 80%:

$$\text{DD}/100 \text{ est./día} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de comp.} \times \text{peso de cada comp.} \times 100 \text{ est.}}{\text{DDD} \times \text{N}^\circ \text{ de camas} \times \text{índice de ocup.} \times 365 \text{ días}}$$

$$\text{DDD}/100 \text{ est./día} = \frac{100,000 \text{ comp.} \times 300 \text{ mg} \times 100 \text{ est.}}{3000 \text{ mg} \times 1000 \text{ camas} \times 0.8 \times 365 \text{ días}} = 3.42 \text{ DDD}/100 \text{ est./día}$$

Para antibióticos y otros fármacos usados normalmente durante cortos periodos de tiempo, se considera más apropiado presentar los datos como número de DDD/habitante/año, lo que proporciona una estimación del número de días durante los cuales cada habitante, en promedio, es tratado anualmente. Por ejemplo, 5 DDD/hab./año, indica que el consumo es equivalente al tratamiento de cada habitante durante 5 días a lo largo de un año. (42)

- ***Estudios de consumo cualitativo:*** Este tipo de estudios tiene por objetivo, no sólo describir el uso de medicamentos en un ámbito determinado, sino también identificar los factores relacionados con dicho uso, de manera que es un paso más con respecto a los estudios de consumo, a efecto de contrastar las hipótesis que de ellos se han derivado. Cuando en estos estudios, se utilizan datos de consumo provenientes únicamente de prescripciones, se convierten en estudios cualitativos de prescripción. Los estudios cualitativos son estudios en los que las fuentes de datos es distinta de la que proporcionan los datos generales de consumo y en los que el nivel de análisis se centra en aspectos cualitativos. Según el nivel de la cadena terapéutica que se estudia pueden ser:

a) Estudios de prescripción: Estos estudios permiten profundizar en un potencial problema detectado conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos. En ellos se parte de una patología o indicación y se identifican las prescripciones asociadas a la misma, o bien se parte de un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para los que son utilizados. En el medio comunitario se elaboran perfiles farmacoterapéuticos de cada prescriptor a partir de los datos de las recetas de las instituciones de seguridad social (IMSS, ISSSTE, Sistema DIF, Servicios Estatales de Salud, entre otros).

Los objetivos de estos estudios pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como la evaluación del cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes, a la detección de errores de medicación, en todas sus vertientes, o en la detección de problemas relacionados con la medicación en un contexto de atención farmacéutica.

b) Estudios de dispensación: en los que se estudia la calidad de dispensación, de la información al paciente, entre otras.

c) Estudios de uso-administración: permite valorar la calidad de uso de los medicamentos por el personal de enfermería, el cumplimiento por parte del paciente, la autoprescripción, entre otros.

d) Estudios orientados a problemas: dentro de estos cabe mencionar a las autoridades terapéuticas en las que se analiza el uso de fármacos de acuerdo con criterios estándar de uso correcto de los mismos. (41, 42)

- **Auditorías terapéuticas**: Se trata de un instrumento de gran utilidad para la mejora del uso de los fármacos en cualquier ámbito asistencial, cuyos elementos esenciales son:
 - Definición precisa del problema potencial, detectado a partir de estudios descriptivos o analíticos previos.
 - Establecimiento previo de los criterios de uso correcto de fármacos a analizar (indicación, posología, duración del tratamiento) o de la patología a estudiar (guías de práctica clínica y protocolos de tratamiento).
 - Determinación del grado de coincidencia del uso real de los fármacos objeto del estudio y las definidas previamente como correctas, o del grado de adecuación del perfil farmacoterapéutico de los pacientes que presentan determinada patología a las recomendaciones del tratamiento de la misma.

Los EUM como instrumentos de la racionalización terapéutica.

Los EUM, proporcionan información útil para establecer estrategias para racionalizar la terapéutica o para lograr el uso correcto de los medicamentos. Además, se integran en una estrategia global basada en la epidemiología descriptiva, en la analítica y en la de intervención. Los estudios de consumo inician el proceso de identificación de problemas terapéuticos, de un grupo de profesionales de la salud, posteriormente se realiza una revisión de historias clínicas o perfiles farmacoterapéuticos. De análisis y de los resultados surgen las estrategias de intervención farmacéutica, y después se evalúa el impacto del mismo (Fig.2.). (41)

Es muy útil en este tipo de estudios implicar a los prescriptores en su diseño y realización, ya que, de esta forma, se estará planteando directamente una estrategia de intervención educativa.

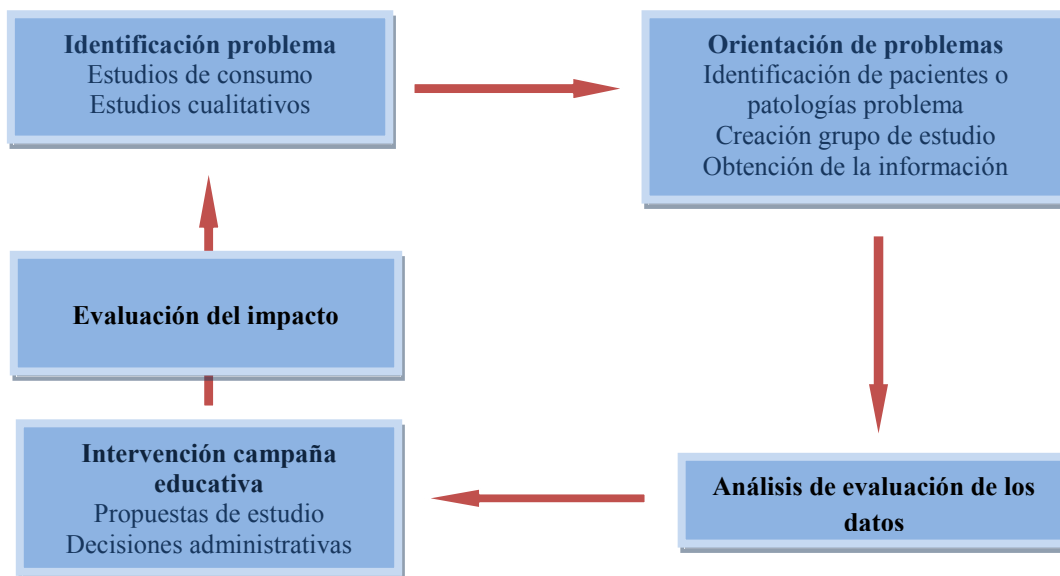


Figura 5. Papel de los EUM en la racionalización de la terapia. (41)

Es importante la aplicación de criterios de priorización al seleccionar los fármacos y las patologías objeto de la auditoría, para que de su realización puedan derivarse consecuencias relevantes respecto a la mejora de la calidad del uso de los medicamentos: (42)

- Fármacos que implican un mayor volumen de consumo en términos económicos.
- Patologías de gran prevalencia, y de las que se sospecha un cierto grado de inadecuación en su tratamiento.
- Fármacos totalmente ineficaces en función de la indicación de uso o forma de utilización.
- Fármacos con problemas importantes de seguridad, debido a efectos secundarios y RAM potencialmente graves, o a interacciones relevantes con otros fármacos.
- Fármacos de reciente introducción, sobre los que existen pocos datos de efectividad o seguridad en la práctica, especialmente en determinadas indicaciones.

En general, para que los estudios de utilización de medicamentos consigan su objetivo último, que no es más que mejorar la calidad de la farmacoterapia, además de que tengan un diseño adecuado, es fundamental que posean determinadas características:

- Que formen parte de programas que tengan continuidad en el tiempo, lo que va a permitir evaluar la evolución de las tendencias de uso y el impacto de las actuaciones que se pongan en marcha.
- Que en el diseño y realización de los estudios participen los propios implicados, especialmente los médicos prescriptores o sus organizaciones científicas representativas, ya que esto les dará credibilidad a los resultados y legitimidad a las actuaciones y programas de mejora que se establezcan.
- Que se establezca un sistema de retroalimentación de la información generada, de manera que los resultados obtenidos lleguen a los propios médicos, alcanzando la mayor difusión posible, lo que, en sí mismo, constituirá una estrategia de mejora de la calidad en el uso de los medicamentos. (42)

Aplicación de los estudios Farmacoepidemiológicos

Los estudios farmacoepidemiológicos proporcionan datos descriptivos respecto al consumo de fármacos, así mismo permiten realizar investigaciones relacionadas con:

- La evolución de los perfiles terapéuticos con el tiempo.
- El análisis de los factores que determinan el uso de ciertos fármacos (edad, sexo, diagnóstico).
- La descripción de patrones de uso de medicamentos.
- La detección del uso inadecuado de los medicamentos tanto por exceso como por defecto.
- La definición de áreas para futuras investigaciones sobre eficacia y seguridad de la terapéutica.
- El diseño de estudios farmacoeconómicos.
- La estimación de las necesidades de medicamentos como base para planificar su selección, y la elaboración de guías farmacoterapéuticas.
- La evaluación de los resultados de políticas educacionales, informativas o legislativas.
- El análisis de la demanda de fármacos con el objeto de rentabilizar los recursos (proceso de suministro de medicamentos).

2.5. Metodología de estudio e investigación en Farmacovigilancia

Existe una variedad de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. Entre los más utilizados se incluyen los expuestos a continuación: (19)

Comunicación o notificación voluntaria: Las notificaciones de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la reunión de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa comunes, suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso. Un primer paso para confirmar las señales generadas por la notificación de casos aislados y por series de casos es la comparación de las experiencias acumuladas en un país con las registradas en otros. (38)

Este método se basa en la cooperación voluntaria de médicos y otros profesionales de la salud, quienes, ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente, comunican esta observación. Se requiere el establecimiento de centros regionales o nacionales de Farmacovigilancia, en los cuales existen profesionales especializados en farmacoepidemiología y en seguimiento y evaluaciones de reacciones adversas. Estos centros deben estimular a los profesionales de la salud para que comuniquen cualquier evento clínico sospechoso de ser una reacción adversa. Para ello han de disponer de sistemas de formularios que permitan describir las características de la reacción adversa observada.

Este sistema, coordinado por la OMS, funciona desde 1970, después de que el programa piloto fue iniciado en 1968 y en la actualidad participan más de 35 países. En cada país participante hay un centro nacional y, en algunos países, varios centros regionales donde se reciben las notificaciones, se clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se almacena y se procesa la información y periódicamente (cada tres meses) esta se envía al Centro Colaborador del Programa situado en Uppsala (Fig. 3).

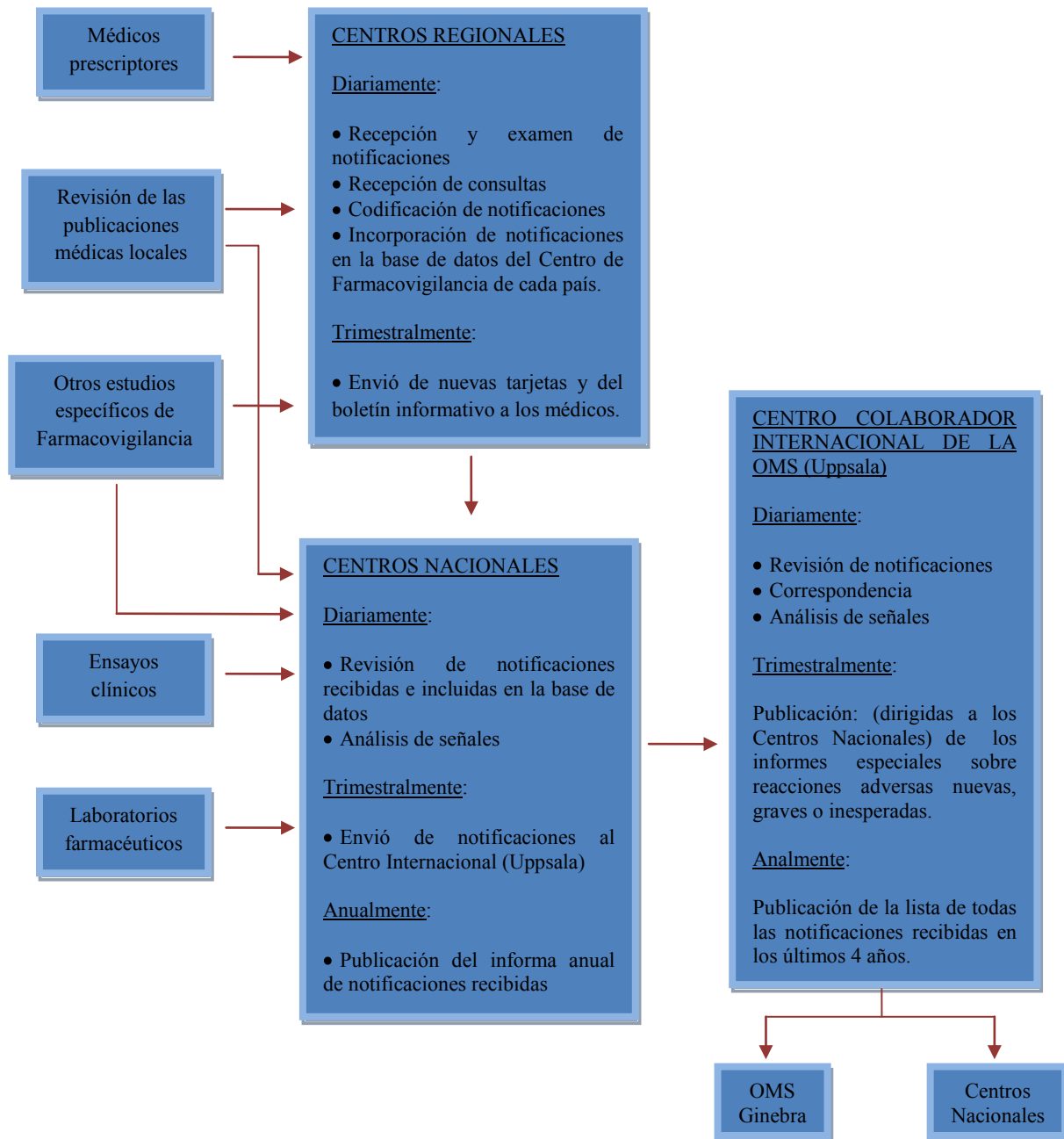


Figura 6. Proceso de notificación de RAM. (38)

Las reacciones adversas comunicadas son evaluadas por profesionales del Centro de Farmacovigilancia, procurando establecer la causalidad o asociación entre el evento observado y el o los fármacos sospechosos.

Esta evaluación puede dar origen a medidas restrictivas tales como limitar la prescripción de un fármaco en vigencia de determinadas circunstancias, o bien sugerir el retiro de un medicamento

del mercado. Estas acciones son llevadas a cabo por la institución que autoriza el registro y comercialización de los medicamentos en el país respectivo. (19)

Entre las ventajas de este sistema se incluyen que permite recolectar información sobre medicamentos usados por pacientes ambulatorios y hospitalizados; puede detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes, y presenta un bajo costo de implementación y manutención.

Algunas de las desventajas son la subdetección de efectos adversos y la imposibilidad de calcular la incidencia de reacciones adversas, debido a que no es factible conocer el número total de usuarios de un determinado medicamento. (19)

Los formatos de notificación son prácticamente iguales en todos los países; lo que varía ligeramente de un país a otro es el tipo de reacciones notificadas y los profesionales que notifican. Los datos básicos que cada centro nacional transmite al Centro Coordinador del Programa en Uppsala son los siguientes: (38)

- 1) Identificación del paciente (sexo, edad, fecha de nacimiento, estatura, peso)
- 2) Descripción de la reacción adversa según la terminología en el Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS
- 3) Información sobre los medicamentos administrados, con mención de sus dosis y pauta de administración, así como fechas de inicio y final de la toma e indicación que motivó la toma, y
- 4) Otros datos básicos (por ejemplo, información sobre reexposición; si la hubo, desenlace de la reacción, complicaciones) y comentarios del Centro Nacional.

Un ejemplo del formato para reporte de reacciones adversas a medicamentos utilizado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia del IMSS se muestra en el Anexo 1. El llenado de dicho formato está regulado por la *NOM-220-SSA1-2002*.

Actualmente hay más de 1, 200, 000 notificaciones de sospecha de RAM almacenados en la base de datos del Centro Colaborador de la OMS en Uppsala. Además, el banco de datos

INTDIS (*International Drug Information System*), comprende diferentes archivos, conectados entre sí por campos comunes:

- Una sección de notificaciones, dividida en los cuatro bloques de información citados anteriormente
- Una sección de terminología, con los términos y los códigos de las RAM (diccionario).
- Una sección de medicamentos, en la que hay más de 30, 000 nombres comerciales con su composición y código de la Clasificación ATC, y
- Una sección de principios activos, que contiene más de 5, 500 nombres con sus correspondientes códigos.

La estructura de la base de datos permite la realización de búsquedas específicas. Algunas de las más usadas son: información sobre la existencia o no de determinada RAM atribuida a un determinado medicamento, así como número de casos, países de procedencia e información, si la hay, sobre otros medicamentos administrados y demás variables contenidas en la información básica que cada Centro Nacional envía a Uppsala. (38)

Seguimiento intensivo: La Farmacovigilancia intensiva puede dividirse en dos tipos, según la recolección de los datos: si se hace con pacientes atendidos en el pasado, se denomina Farmacovigilancia retrospectiva; si se hace con pacientes atendidos en el presente, se conoce como Farmacovigilancia prospectiva. (19)

✚ *Farmacovigilancia intensiva retrospectiva:* recolecta la información presente en las fichas clínicas de un grupo de pacientes; pero, como estos fueron atendidos en el pasado, puede haber datos incompletos, lo que dificulta la búsqueda de RAM. Por lo tanto, es un método de recolección de información poco utilizado.

✚ *Farmacovigilancia intensiva prospectiva:* se realiza mediante un seguimiento, que en el caso de los individuos hospitalizados es diario y por todo el tiempo que dure la hospitalización. Los individuos que recolectan la información deben ser profesionales de la salud con adiestramiento previo en monitoreo de RAM. Los datos recolectados deben incluir edad, sexo, patologías concomitantes, exámenes de laboratorio, medicamentos administrados (con dosis diarias y totales), tiempo de administración,

razón de indicación, eventos adversos detectados (con signos y síntomas), modo de aparición, tratamiento, gravedad y resultado.

Este método tienen las ventajas de que permite establecer incidencias de las RAM; posibilita determinar factores que predisponen al desarrollo de los efectos adversos, además de permitir precisar el uso de medicamentos y, en algunos casos su eficiencia.

Entre las desventajas se puede citar que solo permite estudiar efectos adversos presentados por una población pequeña de pacientes, generalmente hospitalizados; es difícil detectar RAM de lento desarrollo o infrecuentes, y su costo es elevado, ya que requiere de un gran número de profesionales que recolecten la información, y, debido al número de datos y variables involucrados.

Los datos recolectados deben ser revisados por profesionales expertos en Farmacovigilancia o Farmacoepidemiología, para evaluar la información y verificar que no falten datos, y así proceder a determinar la causalidad y posteriormente identificar algunos factores asociados.

(19)

Evaluación de la causalidad de RAM: Los diversos métodos para evaluar la causalidad de las reacciones adversas se mencionan con detalle en el tema 1.6.3 de éste trabajo.

Estudios farmacoepidemiológicos: Ayudan a establecer o confirmar la asociación entre la administración de un medicamento y la aparición de determinada enfermedad o efecto perjudicial. (19, 38)

El ámbito de las aplicaciones de los estudios farmacoepidemiológicos, trata de considerar las tres categorías de la investigación epidemiológica: *descriptiva, analítica y evaluativa*, tomando como punto de referencia al medicamento, ya sea para analizar su utilización, o bien, para determinar sus efectos. Así mismo, no se debe dejar de resaltar que el medicamento dentro de un contexto sociocultural y sanitario, es un recurso terapéutico con capacidad de producir iatrogenia y es un indicador de la sanidad de una sociedad.

Una de las grandes ventajas de estos estudios, es que permiten indagar, sobre una base poblacional, los efectos terapéuticos no deseados de los medicamentos, después de que éstos han sido comercializados (ya sea a través de los estudios de farmacovigilancia o del conocimiento de los hábitos farmacoterapéuticos), así como, por la evaluación de la utilización de los medicamentos y por los hábitos referentes a la automedicación (mediante el estudio de utilización de medicamentos). Por lo anterior, el estudio de utilización de los medicamentos permite saber quién, cómo, cuándo y por qué se emplean los medicamentos, pero también ayuda a conocer como las condiciones sanitarias de la población, por los profesionales de la salud; así mismo, como interacciona el sistema de atención sanitaria con la población, en un determinado contexto sociocultural. (38)

En la práctica, los estudios farmacoepidemiológicos emplean diversos diseños y la información que recogen procede de diversas fuentes. Los diseños pueden dividirse en experimentales y observacionales.

Antes de describir los distintos diseños epidemiológicos para realizar la investigación de los fármacos, es preciso mencionar algunos conceptos que ella abarca. La epidemiología tienen tres propósitos fundamentales:

- 1) Describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedades en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva).
- 2) Identificar los factores de riesgo (FR) en la patogenia de las enfermedades (epidemiología analítica).
- 3) Proporcionar los datos esenciales para transformar la información en decisión y establecer así una planificación, ejecución y evaluación de los servicios de prevención, control y tratamiento de los principales centros de salud de la comunidad.

En función de estos tres objetivos, se acostumbra a dividir la epidemiología en:

- Epidemiología descriptiva
- Epidemiología analítica
- Epidemiología evaluativa o de intervención

En cualquier estudio epidemiológico es importante tener presente un organigrama de acción. El siguiente organigrama destaca las cuatro fases que se deben considerar en una investigación:

- 1) Etapa descriptiva
- 2) Etapa analítica
- 3) Etapa experimental
- 4) Interpretación

Clasificación de los estudios epidemiológicos:

La clasificación de los estudios epidemiológicos se puede realizar de dos formas: **a)** una, conforme a si el o los factores en estudio son o no controlados por el investigador, y **b)** considerando la variable tiempo.

A) Clasificación según si los factores en estudio son o no controlados

Según esta clasificación, tendríamos: **a)** estudios experimentales y **b)** estudios observacionales.

a) Estudios experimentales

Son aquellos en los que el investigador introduce una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo en estudio y un grupo control, dividiéndolos en forma aleatoria. Esto se denomina experimento en condiciones controladas (*randomized controlled clinical trails*). Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masas y se estudian los resultados obtenidos, se habla de un experimento en condiciones no controladas. Para evitar que psicológicamente los enfermos y los controles se vean afectados al saber que unos están siendo tratados y otros no y eso redunde en los resultados, se emplean las técnicas de doble y triple ciego (descritas en el tema 1.5.1). Estos estudios son una buena herramienta no solo para evaluar la eficacia o riesgo de un tratamiento, sino también de cualquier prueba clínica, en general.

La metodología experimental supone que el investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo de estudio y un grupo control, dividiéndolos

de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna, por ejemplo, un tratamiento, vacuna, etc.; y al grupo control un placebo.

Plantea 3 hechos: 1) cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación; 2) cuánto riesgo supondrá para los sujetos, y 3) relación costo/eficacia.

Estos estudios se utilizan en: a) estudios piloto, b) ensayos clínicos y terapéuticos, c) ensayos preventivos y d) evaluación de programas y decisiones administrativas.

La principal desventaja es el problema ético que significa el hecho de que al grupo control se le estaría negando una terapia efectiva. (19)

b) Estudios observacionales

La mayoría de los estudios Farmacoepidemiológicos utilizan este tipo de diseño, y son aquellos en los que el investigador no somete a control las variables de interés. Dentro de ellos se encuentran los **1) estudios descriptivos** de utilización de medicamentos y **2) estudios analíticos** de cohorte tanto retrospectivos como prospectivos, y los estudios de casos y controles.

1) Estudios descriptivos: Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o un fenómeno epidemiológico en una posición, lugar y tiempo. A pesar de que no llegan a plantear la relación causal, por el solo hecho de establecer la relación entre dos o más variables, la pueden seguir y dar origen a hipótesis epidemiológicas que posteriormente se comprueban con estudios de casos y controles y hasta por estudios prospectivos (cuando ello se justifica). Aplicados a la farmacoepidemiología, los estudios descriptivos estudian la relación con la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos inherentes del medicamento, en un tiempo y lugar determinado, y otros factores que pueden contribuir (por ejemplo, estudios de utilización de medicamentos EUM, descritos en el tema anterior).

Los estudios descriptivos se dividen a su vez en estudios transversales y longitudinales.

Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado; los estudios longitudinales realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos o retrospectivos.

2) **Estudios analíticos:** Estos estudios, sean retrospectivos o prospectivos, buscan comprobar hipótesis, o sea, determinar causalidad entre dos variables. Tenemos los siguientes estudios analíticos: cohortes, casos y controles, y estudios experimentales.

✚ **Estudios de cohorte o prospectivos:** Desde el punto de vista farmacoepidemiológico, los estudios de cohorte permiten determinar tasas de incidencia de RAM mediante el seguimiento de grandes cohortes o grupos de personas expuestas a fármacos específicos, con el fin de detectar algunos acontecimientos que son importantes, pero muy poco frecuentes para ser descubiertos en ensayos clínicos (fases I, II y III). Una cohorte general puede ser toda población, pero, como es difícil de manejar, se utiliza una muestra de ella.

✚ **Estudios de dos cohortes:** Es aquel en el que un cohorte se divide en dos grupos, uno formado por los pacientes expuestos a un medicamento y otro formado por pacientes no expuestos al medicamento, y se observa a lo largo del tiempo con qué frecuencia aparecen acontecimientos raros como reacciones adversas en un grupo y en otro.

Las desventajas de los estudios de cohorte son su alto costo y la dificultad para evitar los sesgos inherentes al estudio, como son la selección de los pacientes y de las opciones terapéuticas. Estos estudios no son suficientes para poder detectar RAM raras, y se requieren grandes cohortes para estudiar alguna RAM de baja incidencia.

✚ **Estudios prospectivos históricos:** Estos son contruidos retrospectivamente a partir de registros existentes. Esto sólo es posible cuando la información en la ficha clínica permite saber si el individuo estuvo expuesto al medicamento.

✚ **Estudios de casos y controles retrospectivos:** Son estudios en los que se lleva a cabo la vigilancia de enfermedades poco frecuentes para ser detectadas en estudios prospectivos, en casos (individuos enfermos) y controles (individuos que no padecen la enfermedad). En estos programas se identifican pacientes ingresados en hospitales con

enfermedades y se obtienen historias detalladas de uso previo de medicamentos por medio de entrevista a los pacientes y/o revisión de fichas clínicas, con esto, se determina en ambos grupos la exposición al medicamento. Posteriormente se determinan las frecuencias de uso de fármacos en ambos grupos, entonces se pueden realizar comparaciones múltiples y se pueden identificar asociaciones entre las enfermedades y el uso previos de determinados medicamentos con el fin de determinar si se debe considerar o no una hipótesis de relación causal. (19, 38)

✚ **Estudios experimentales:** Dichos estudios se describen anteriormente.

Las ventajas de este tipo de estudios son las siguientes:

- Son adecuados para enfermedades o RAM raras.
- Son adecuados para enfermedades o RAM con larga latencia.
- Son menos costosos.
- Requieren pocos sujetos, y no hay riesgo para los pacientes.
- Permiten estudiar multicausalidades en las enfermedades.

Sus desventajas son las siguientes:

- Toda la información es recogida de las historias clínicas de los que estuvieron expuestos en el pasado.
- No se pueden estimar tasas de enfermedad en los experimentos en los pacientes expuestos y los no expuestos.
- Es difícil medir el sesgo y elegir el grupo control. (19, 38)

B) Clasificación según la variable tiempo

Según la variable tiempo, tenemos a) estudios retrospectivos y b) estudios prospectivos.

- *Estudios retrospectivos:* Son estudios que, si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado.
- *Estudios prospectivos:* Son estudios en los que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro. (19, 38)

El siguiente esquema (Fig. 7) muestra los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica. Con excepción de los estudios experimentales los cuales se consideran analíticos, todos son estudios observacionales. Este esquema considera las dos clasificaciones descritas anteriormente. (19)

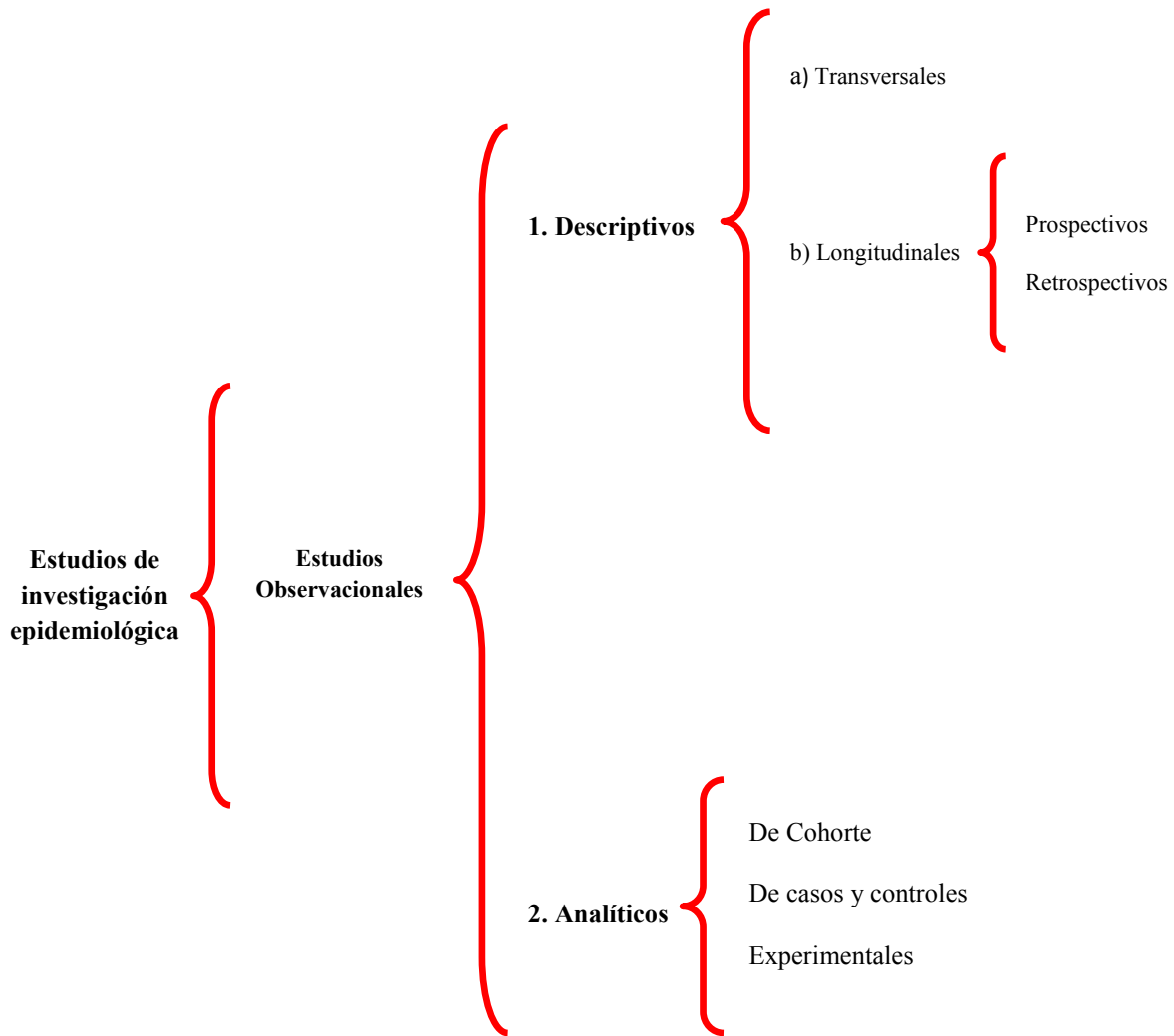


Figura 7. Estudios usados en investigación epidemiológica. (19)

Objetivos de los estudios de Farmacovigilancia.

Por todo lo anterior los objetivos de La Farmacovigilancia se pueden resumir en:

- Lograr la detección lo más oportuna posible de las RAM y prioritariamente de las graves.

- Describir las nuevas RAM que pueden detectarse y evaluar su gravedad y significancia clínica.
- Confirmar las RAM y la causalidad de las mismas.
- Establecer la incidencia de las RAM, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.
- Determinar y evaluar los factores de predisposición de las RAM, tales como son: edad y sexo del paciente, polifarmacia, así como la influencia de padecimientos (insuficiencia renal, cardíaca, pulmonar, hepática, etc.).
- Impulsar la formación e información en materia de Farmacovigilancia, dirigida a los profesionales sanitarios en general.
- Adoptar medidas encaminadas al logro del éxito del tratamiento farmacológico y a la posible prevención de las RAM.

2.6. Legislación nacional e internacional de la Farmacovigilancia, Normas y Suplementos de Farmacopea.

Legislación Nacional

La Farmacovigilancia en nuestro país es regulada por la Norma Oficial Mexicana *NOM-220-SSAI-2002*. En el Anexo 1 se incluye dicha norma, así como ciertos comentarios y aclaraciones con respecto a la misma.

A continuación se muestran las guías utilizadas para el llenado de formatos regulados por la *NOM-220-SSAI-2002*: guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones/eventos adversos espontáneos, guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica y la guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad (PSUR); así como los suplementos de la Farmacopea Mexicana para Farmacovigilancia.

Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacción/evento adverso

espontáneo. (44)

Introducción

El empleo de cualquier tipo de medicamentos, implica el potencial riesgo de que se presente alguna reacción adversa (RA), o evento adverso (EA), por lo que es trascendente establecer altos estándares en materia de Farmacovigilancia para identificar oportuna y adecuadamente cualquier RA/EA relacionada al uso de productos farmacéuticos que pueda representar riesgo para el paciente con el fin de ejecutar las acciones sanitarias / regulatorias necesarias, para evitar o prevenir dichos eventos.

Vale la pena mencionar que la Farmacovigilancia también contribuye a identificar propiedades benéficas de los medicamentos que aún son desconocidas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados con el control y vigilancia de los medicamentos, como la Secretaría de Salud (SSA) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en el caso de México, han establecido sistemas que faciliten la pronta identificación y reporte de reacciones adversas/eventos adversos provocados por medicamentos, a fin de limitar en lo posible riesgos en los consumidores.

Es responsabilidad ética de todos los profesionales del cuidado de la salud, Instituciones de Salud públicas o privadas, de la industria farmacéutica, investigadores y unidades de investigación, etc., contribuir de forma activa en las tareas de farmacovigilancia en México en beneficio de toda la población.

El formato utilizado para el reporte de sospecha de reacción o evento adverso se muestra en el Anexo 2.

Objetivos

Considerando que la Norma Oficial Mexicana para la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, es un documento de carácter oficial, la presente guía ha sido elaborada para:

- Facilitar la comprensión y realización de las actividades de Farmacovigilancia, así como fomentar la cultura del reporte en nuestro país.
- Definir los procedimientos que deben seguirse para que todas las Sospechas de RA /EA relacionados con la seguridad de medicamentos (productos aprobados para su comercialización o en investigación), dispositivos médicos, sustancias farmacéuticas, etc. (ingredientes activos de origen químico o biológico), o excipientes, sean oportuna y adecuadamente notificados a las autoridades de salud.
- Guiar de manera clara para facilitar el llenado del formato de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa.

Sección 1.1. Datos del paciente.

- **Iniciales del paciente:** Esta sección deberá llenarse en el siguiente orden: Iniciales del apellido paterno, materno e inicial (es) de nombre (s). Ej. Pérez Álvarez María Elvia, deberá escribirse de la siguiente forma: PAME
- **Fecha de nacimiento:** Primero el año, seguido del mes y finalmente del día de nacimiento
- **Edad:** Especificar la edad con años (en niños menores de un año, especificar los meses)
- **Peso:** Este dato deberá anotarse en kilogramos haciendo referencia a los gramos en el caso de infantes, expresados en decimales (Ej. 5.500 kg)
- **Sexo:** Seleccionar y marcar la selección que corresponde (F=femenino/M=masculino).
- **Estatura:** Deberá referirse en cm (Ej. 175 cm, en lugar de 1.75 m)

Sección 1.2. Datos de la Sospecha de Reacción Adversa.

- **Inicio de la reacción:** Fecha en la que el primer signo ó síntoma de la reacción apareció en el sujeto. Deberá reportarse comenzando por anotar el día, mes y año (usando dd/mmm/aaaa).

- **Descripción de la Sospecha de Reacción Adversa (Evento Adverso), incluyendo los datos de exploración y de laboratorio):** En esta sección deberán ingresarse el diagnóstico principal del evento adverso incluyendo los signos y síntomas del mismo:
- Proporcionar una breve descripción de las circunstancias alrededor del evento, cronología de los signos, síntomas y detalles clínicos cuando se disponga de la información: resultados de procedimientos diagnósticos; resultados de estudios de laboratorio, etc., reportados en unidades internacionales, con los rangos de normalidad y las fechas de resultados; resultados de autopsia (especificar si se desconocen) y otros detalles del caso.
- Especificar el tratamiento y/o medidas que se utilizaron para contrarrestar el evento adverso (contramedidas) y respuesta del paciente a las mismas.
- Si no se tiene espacio suficiente para toda la información proporcionada por el notificador, puede usarse una hoja por separado.
- Especificar si la reacción adversa originó la hospitalización del paciente o prolongo la hospitalización.

Consecuencias del Evento:

- Indicar la consecuencia o desenlace de la reacción adversa, marcando la casilla correspondiente.
- Si no se encuentra una casilla apropiada, especificar los detalles de la consecuencia o desenlace en el espacio correspondiente al narrativo para “Descripción de la Reacción Adversa”.
- Si el sujeto muere, especificar la causa de muerte.

Criterios para valorar las consecuencias de la Reacción / Evento Adverso (RA /EA) son los siguientes:

- **Recuperado sin secuela:** Es decir, la RAEA terminó y el paciente tuvo capacidad de realizar nuevamente sus actividades cotidianas.
- **Recuperado con secuela:** Dichas secuelas se asociaron a la RA/EA y pueden ser temporales o permanentes.
- **No recuperado:** Esta opción deberá ser marcada en caso de que al momento del reporte la RA/EA se encuentre aún presente, y una vez que todos los síntomas terminen deberá

notificarse con un reporte de seguimiento marcando la opción adecuada (recuperado con o sin secuela).

- **Muerte (asociada a la reacción adversa):** El paciente falleció, aparentemente, como consecuencia del evento adverso como tal.
- **Muerte (el fármaco pudo haber contribuido):** Esta opción se refiere a que se sospecha que la muerte del paciente tiene relación causal con la medicación de referencia.
- **Muerte (no relacionada al medicamento):** En esta opción se descarta que la medicación haya contribuido a la muerte del paciente, es decir, no hubo relación causal positiva entre la
- medicación y la presencia del evento adverso.
- **No se sabe:** Esta opción se refiere al desconocimiento del desenlace del evento adverso en el paciente.

Recomendaciones para complementar la Sección “Datos de la Sospecha de Reacción Adversa”

Para la exacta descripción y objetivo análisis del evento, usted debe consignar los siguientes datos:

- Mencione la ***fecha del término del Evento adverso***, es decir, la fecha en la que todos los signos o síntomas desaparecieron (puede reportarse en un reporte de seguimiento).
- Especificar la duración del evento adverso, es decir después de la administración del medicamento cuanto tiempo duraron las manifestaciones clínicas.
- Proporcione una ***breve descripción de las circunstancias relacionadas al evento:*** detalles clínicos, tratamiento del evento y respuesta.
- Si se requirió algún medicamento para tratar el evento adverso deberá ser reportado

Sección 1.3. Información sobre el medicamento sospechoso.

- **Nombre Genérico:** Proporcione el nombre genérico del(os) fármaco(s) completo y correctamente escrito
- **Denominación distintiva:** Proporcione el nombre comercial del(os) fármaco(s)
- **Laboratorio productor:** Proporcione el nombre del laboratorio (completo y correctamente escrito) que comercializa el producto.

- **Número de lote:** Si se dispone del dato, registre el número de lote del producto que genera el reporte.
- **Fecha de caducidad:** Escriba la fecha indicada en el empaque/producto si se dispone de la información.
- **Dosis diaria:** Indique la dosis diaria, especificando intervalos de administración y tiempo de la misma. Ej. 1 cápsula de 350 mg cada en 12 durante 10 días.
- **Vía de administración:** Deberá ser señalada en la casilla correspondiente a la ruta de administración del(os) fármaco(s). (Ej.: oral, IM, IV, etc.).
- **Indicación:** Registre el motivo o enfermedad por la cual se indicó el tratamiento con el(los) fármaco(s) sospechoso(s).
- **Fechas de la administración del tratamiento:** Indique fecha en que el paciente inicio y término el tratamiento con el(los) fármaco(s) sospechoso(s).

Nota: En caso de desconocer las fechas de inicio y término éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de la información para evaluar causalidad.

- En caso de que el tratamiento continúe al momento del reporte, especifique “**Continúa**”, en la casilla correspondiente a la fecha de término de tratamiento.
- Si el medicamento sospechoso se retiró (se suspendió su administración), indique la respuesta correspondiente: SI / NO.
- Indique si después de la suspensión de la administración del medicamento la reacción adversa desaparece.: SI / NO / NO se Sabe.
- En caso de que se hubiera reducido la dosis originalmente indicada, especifique: “Si”, y recuerde que tendrá que especificar la nueva dosis.
- Indique si la farmacoterapia fue cambiada. Cuando la respuesta sea SI, tiene que escribir cuál es el nuevo tratamiento.
- Si al readministrar el mismo tratamiento al paciente, reaparece la reacción, responda: SI /NO / No se sabe • Si el medicamento no fue retirado, indique si continuó o persistió la reacción adversa.
- Usted puede utilizar la opción “No Aplica” en caso de que ninguna de las opciones anteriores corresponda al caso.

Sección 1.4. Farmacoterapia concomitante.

Anote en los espacios correspondientes el nombre genérico y comercial de los medicamentos que el paciente estaba recibiendo, al momento en que se presentó el RA/EA.

Nota: No se debe confundir el concepto de “medicación concomitante” con la medicación administrada para tratar el RA/EA.

Si se requiere espacio adicional al proporcionado en el formato, se podrá anexar una hoja con la información pertinente.

El llenado de los datos de la medicación concomitante debe ser de la siguiente forma:

- Escriba en los espacios correspondientes, todos los medicamentos recibidos por el paciente en el momento de la Reacción Adversa, mencione nombre comercial y genérico.
- Dosis diaria en unidades. Mencione la dosis (en unidades) administrada, describa dosis e intervalo diario.
- Vía de administración. Debe señalarse siempre. (Ej.: Oral, subcutánea, etc.).
- Fechas de tratamiento. Si el tratamiento continúa al momento del reporte, especifique “continúa”, en la casilla correspondiente a la fecha de término.
- Indicación. Motivo ó enfermedad por la cual al paciente se le prescribió medicación concomitante.

Nota: En caso de desconocer las fechas de inicio y término, éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de la información para evaluar causalidad.

- No deben mencionarse en esta sección el(los) medicamento(s) para contrarrestar los efectos de la Reacción Adversa.
- En caso de muerte: Reporte la fecha en la que el paciente murió, señale la causa de la muerte. En caso de existir múltiples causas deberán ser enlistadas de acuerdo con la relevancia de su participación en la muerte.

Sección 1.5. Datos importantes de la historia clínica

- Reportar todas las enfermedades previas y/o actuales relevantes (por ejemplo: cirugías, alergias, embarazos, etc.).
- En el caso de embarazos se debe anotar la fecha de última menstruación (dd/mmm/aaaa).
- En este punto pueden agregarse los anexos que se consideren, según sea el caso.

Sección 1.6. Procedencia de la información

- **Datos del Informante:** Anote claramente los datos de la fuente original de la información o notificador inicial (profesional de la salud, paciente, etc.) y los datos del laboratorio que está sometiendo la información.
- Si el notificador no es un profesional de la salud, debe especificarse el tipo de notificador que está proporcionando la información (paciente, Industria farmacéutica, etc.).
- Anote claramente la dirección, el teléfono e incluya clave de larga distancia, así como extensión (en caso de existir alguna), esta información será utilizada sólo cuando sea necesario obtener mayor información del caso.
- Si el notificador inicial es quien envía la información a cualquiera de los Centros de farmacovigilancia, tiene que especificar el tipo de informe inicial o seguimiento y el origen o procedencia de la información hospital o asistencia extrahospitalaria.
- **Fecha de recepción en la compañía farmacéutica:** dd/mmm/aaaa.
- Obligatorio para reportes iniciales y de seguimiento.
- El primer empleado de la compañía (representante médico, Monitor de Farmacovigilancia, etc.), que reciba la información inicial o de seguimiento de una RA/EA, debe reportar la fecha de recepción de esta información.
- La notificación debe realizarse dentro del periodo estipulado por la NOM.
- Cuando la notificación es realizada directamente por un profesional de la salud, debe especificar si también informó al laboratorio productor.
- Si una reacción adversa es reportada por primera vez debe señalar la casilla correspondiente a reporte “Inicial”.
- Si se trata de algún tipo de información de seguimiento entonces debe señalar la casilla correspondiente a “seguimiento”.

- El recuadro de “hospital” o “Asistencia extrahospitalaria” (consultorio, clínica de salud, etc.), sólo debe llenarse cuando aplique.
- Indique la fuente de la información que corresponda. (44)

Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación

clínica. (45)

En el Anexo 3 se muestra un ejemplo del formato utilizado para el reporte de evento adverso en estudios clínicos.

Sección 1. Datos del paciente.

- **Iniciales del paciente:** Esta sección deberá llenarse en el siguiente orden: Iniciales del apellido paterno, materno e inicial (es) de nombre (s). Ej. Pérez Álvarez María Elvia, deberá escribirse de la siguiente forma: PAME
- **Fecha de nacimiento:** Primero el día, seguido del mes y finalmente del año de nacimiento.
- **Edad:** Especificar la edad con años (en niños menores de un año, especificar los meses)
- **Peso:** Este dato deberá anotarse en kilogramos haciendo referencia a los gramos en el caso de infantes, expresados en decimales (Ej. 5.500 kg)
- **Sexo:** Seleccionar y marcar la selección que corresponde (F=femenino/M=masculino).
- **Estatura:** Deberá referirse en cm (Ej. 175 cm, en lugar de 1.75 m)
- **Inicio del evento adverso:** Fecha en la que el primer signo o síntoma de la reacción apareció en el sujeto (dd/mmm/aaaa).
- **Final del evento adverso:** Fecha en la que finaliza el evento adverso. (dd/mmm/aaaa).

Sección 2. Datos de la Sospecha de Reacción Adversa.

- **Título del estudio abreviado:** Escribir el título corto del estudio, o bien solo el título pero en forma abreviada.
- **Nombre del estudio:** Escribir el número clave asignado al estudio.
- **Número del investigador:** Escribir el número asignado al investigador participante en el estudio clínico, si es que se tiene disponible.
- **Número del paciente:** Escribir el número correspondiente que identifica al paciente participante en el estudio clínico.

Sección 3. Datos del evento adverso.

- **Diagnóstico/síndrome del evento adverso:** Escribir en forma clara el diagnóstico o el nombre del síndrome que caracteriza al evento adverso.
- **Signos o síntomas componentes del evento adverso (si aplica):** Listar cada uno de los signos o síntomas que presenta el paciente a consecuencia del evento adverso.
- **Cuadro clínico de presentación:**
- Proporcionar una breve descripción de las circunstancias alrededor del evento, cronología de los signos, síntomas y detalles clínicos cuando se disponga de la información: resultados de procedimientos diagnósticos, resultados de estudios de laboratorio, etc., reportados en unidades internacionales, con los rangos de normalidad y las fechas de resultados, resultados de autopsia (especificar si se desconocen) y otros detalles del caso.
- Especificar el tratamiento y/o medidas que se utilizaron para contrarrestar el evento adverso (contramedidas) y respuesta del paciente a las mismas.
- Si no se tiene espacio suficiente para toda la información proporcionada por el notificador, puede usarse una hoja por separado.
- **El evento adverso descrito es:** Indicar si el evento adverso cubre los requisitos de un evento adverso serio/grave o bien de un evento adverso no serio/grave y marcar la casilla correcta.
- **Selección de el(los) criterio(s) de seriedad (gravedad).**
- De acuerdo a la descripción y característica del evento adverso seleccionar la casilla (puso en peligro la vida, requirió/prolongó la hospitalización del paciente, causó incapacidad/discapacidad permanente o significativa, anomalía/malformación congénita, médicamente importante, el paciente murió).
- N caso de muerte, reporte la fecha en la que el paciente murió, señale la causa de muerte. En caso de existir múltiples causas deberán ser enlistadas de acuerdo con la relevancia de su participación en la muerte.

Sección 4. Información del (los) fármaco(s) sospechoso(s).

- **Nombre Genérico:** Proporcione el nombre genérico del(os) fármaco(s) completo y correctamente escrito.
- **Denominación distintiva:** Proporcione el nombre comercial del(os) fármaco(s) completo y correctamente escrito.

- **Laboratorio productor:** Proporcione el nombre del laboratorio (completo y correctamente escrito) que comercializa el producto.
- **Número de lote:** Si se dispone del dato, registre el número de lote del producto que genera el reporte.
- **Fecha de caducidad:** Escriba la fecha indicada en el empaque/producto si se dispone de la información.
- **Dosis diaria:** Indique la dosis diaria, especificando intervalos de administración y tiempo de la misma. Ej. 1 cápsula de 350 mg cada en 12 durante 10 días.
- **Forma farmacéutica:** Indicar si el medicamento administrado es en forma de tableta, suspensión, jarabe, inyectable, aerosol, crema, ungüento, etc.
- **Vía de administración:** Deberá ser señalada en la casilla correspondiente a la ruta de administración del(os) fármaco(s). (Ej.: oral, IM, IV, etc.).
- **Indicación:** Registre el motivo o enfermedad por la cual se indicó el tratamiento con el(los) fármaco(s) sospechoso(s).
- **Fechas de la administración del tratamiento:** Indique fecha en que el paciente inicio y término el tratamiento con el(los) fármaco(s) sospechoso(s).
- En caso de que el tratamiento continúe al momento del reporte especifique “continúa”, en la casilla correspondiente a la fecha de término de tratamiento.

Nota: En caso de desconocer las fechas de inicio y término éstas deberán especificarse con signos de interrogación, considerando además que entre mayor cantidad de datos se proporcionen en este rubro será mejor la calidad de la información para evaluar causalidad.

- De ser el caso, Indicar que “no se suspendió” el uso del medicamento a consecuencia del evento adverso, si aplica.
- **Naturaleza del fármaco:** De acuerdo a la naturaleza del fármaco sospechoso seleccionar la casilla correcta (no se ha roto el cegamiento, fármaco en estudio, se rompió el cegamiento, comparador activo, estudio abierto, comparado inactivo (placebo)).

Sección 5. Farmacoterapia concomitante.

Esta sección se llena de la misma forma indicada para la farmacoterapia concomitante en la guía anterior (Guía para el llenado de formato de sospecha de reacción/evento adverso).

Sección 6. Datos importantes de la historia clínica.

Esta sección se llena de la misma forma indicada para la farmacoterapia concomitante en la guía anterior (Guía para el llenado de formato de sospecha de reacción/evento adverso).

Sección 7. Datos relevantes de pruebas auxiliares diagnósticas.

- Mencionar todas las pruebas realizadas al paciente que ayuden a documentar el evento.
- Escribir el nombre de la prueba, fecha de realización y resultado.

Sección 8. Evolución del evento adverso.

Indicar la evolución de la reacción adversa, marcando la casilla correspondiente (recuperación completa, recuperación parcial, recuperación con secuelas, no recuperado, presente en el momento del reporte, desconocida, muerte).

Si no se encuentra una casilla apropiada, especificar los detalles de la consecuencia o desenlace en el espacio correspondiente al narrativo para “Descripción del evento adverso”.

Sección 9. Medidas tomadas.

- Indicar las medidas tomadas en relación al(los) medicamentos(s) del estudio a consecuencia del evento adverso. Si se retiró, si se disminuyó la dosis y ¿a cuánto?, si se dejó igual.
- Indicar lo ocurrido con la reacción adversa. Es decir, se mejoró, desapareció, no se modificó.
- ¿Reapareció la reacción adversa al readministrar el medicamento? Indicar que ocurrió con la reacción adversa si el paciente vuelve a recibir el medicamento. En el caso de suspender el medicamento en forma definitiva, la casilla que se selecciona es No aplica.
- ¿El paciente ha presentado reacciones similares como esta en el pasado? Seleccionar la casilla correcta de acuerdo a la información disponible. En caso de no contar con información relacionada, seleccionar la casilla no se sabe.

Sección 10. Relación causal de (los) fármaco(s) con el evento adverso a criterio del emisor

- De acuerdo al criterio del Investigador, debe asignar una relación causal del evento adverso con el medicamento sospechoso y puede ser: Probablemente relacionado o bien Probablemente no relacionado con el medicamento sospechoso.
- Anotar una posible explicación alternativa que pueda estar relacionada con el evento adverso, marcar la casilla adecuada.

Sección 11. Procedencia de la información.

- **Notificador Inicial:** Indicar si el notificador inicial del evento adverso es el investigador principal del estudio, un medico que participa como colaborador del investigador principal u otra persona involucrada en la realización o conducción del estudio.
- **Nombre y dirección del profesional o persona que notifica (incluir nombre del sitio de investigación):** Anote claramente el nombre del notificador inicial. Anotar la dirección completa con código postal (si es posible). Anote claramente el teléfono e incluya clave de larga distancia, así como extensión (en caso de existir alguna), esta información será utilizada sólo cuando sea necesario obtener mayor información del caso. Anotar la dirección de correo electrónico (si es posible).
- **Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico que comercializa el (los) medicamento(s).** Escribir en forma clara y completa el nombre y la dirección del laboratorio productor del(los) medicamento(s) sospechosos.
- **Nombre de la persona responsable del reporte en el laboratorio farmacéutico.** Anotar el nombre completo del Responsable Oficial de Farmacovigilancia en el laboratorio producto, número de teléfono y fax incluyendo clave lada y el correo electrónico.
- **Fecha de recepción en el Laboratorio.** Anotar la fecha en que la información del evento adverso fue recibida por la primera persona del laboratorio farmacéutico que comercializa el(los) medicamento(s).
- **Tipo de informe.** Indicar si es el informe inicial, de seguimiento, o final de un evento adverso
- **Origen.** Indicar el lugar de procedencia del reporte, asistencia extrahospitalaria, hospital u otro. (45)

Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad

(PSUR). (46)

Introducción

Cuando se solicita a las autoridades sanitarias la aprobación para la comercialización de un medicamento, la demostración de su eficacia y la evaluación de su seguridad se basan generalmente en unos cuantos miles de pacientes. Bajo tales circunstancias, resulta difícil la evaluación profunda del perfil de seguridad de un medicamento. Para presentar un panorama comprensible de la seguridad clínica, es importante realizar el monitoreo cercano de los medicamentos, especialmente durante los primeros años de su comercialización. Dicho monitoreo constituye una responsabilidad compartida entre las autoridades sanitarias y los titulares del registro sanitario.

Los **Reportes Periódicos de Seguridad (PSUR)** representan la experiencia obtenida a través del monitoreo de la seguridad de un producto medicinal con la finalidad de:

- Reportar cualquier información nueva y relevante, obtenida de todas las fuentes apropiadas (reportes de eventos adversos espontáneos, estudios clínicos, literatura, etc.).
- Relacionar estos datos con los pacientes expuestos a un medicamento específico.
- Resumir el estado del registro sanitario en el país o países en que se comercializa el medicamento.
- Informar los sitios donde se ha sometido a registro el producto, reportando si se ha registrado, y en su caso si este registro se ha negado y la razón.
- Indicar cuándo deben realizarse cambios en la información del producto para optimizar su uso.

La elaboración de este reporte es una más de las actividades que realiza una unidad de farmacovigilancia en beneficio de la salud de la población mexicana, ya que facilita la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos, por ejemplo: la detección de reacciones adversas de baja frecuencia que pueden resultar significativas, detección de reacciones adversas de aparición tardía, reacciones adversas graves/letales que ameriten algún cambio en las indicaciones de seguridad del producto o bien, la realización de planes de acciones para contrarrestarlas, etc.

Objetivos

- Contar con una herramienta que facilite la elaboración de los reportes periódicos de seguridad (PSUR), especificando de manera clara la información que debe contener y el formato que deberá usarse para su envío a las autoridades sanitarias.
- Contar con sugerencias, metodología y/o formularios (tomados de información internacionales) que pueden ser opcionalmente considerados por una unidad de farmacovigilancia para el cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana de Farmacovigilancia.

Responsabilidades

Los reportes periódicos de seguridad deberán ser entregados por todos los titulares de registro que tengan medicamentos comercializados en México, de fabricación nacional y/o extranjera. De acuerdo con la ley, el titular del registro es responsable de la elaboración de PSUR, independientemente de que sus productos sean comercializados por un tercero (distribuidores, otros laboratorios con los que se celebre un contrato, etc.).

Para los titulares de registro de medicamentos genéricos (intercambiables o de marca) ésta condición aplica de la misma manera.

Se entenderá por titular de registro al responsable sanitario del producto ante las autoridades de salud, independientemente de que comercialice, distribuya o licencie el producto a un tercero para su venta. Las responsabilidades de farmacovigilancia del titular del registro y del licenciataria deberán ser incluidas en el contrato de licencia.

Los reportes periódicos de seguridad deberán contener información de seguridad internacional y nacional en caso de que el producto sea comercializado en el extranjero (es decir, incluir la información de los eventos adversos ocurridos en el extranjero y también los ocurridos en México). Si los reportes producidos por las áreas centrales de seguridad de las empresas multinacionales (“Corporativo”) incluyen la información correspondiente a México podrán ser enviados, en inglés o en español, a las autoridades locales.

Si el producto sólo se comercializa en México, la unidad de farmacovigilancia del titular del registro será responsable de elaborar el reporte periódico de seguridad para los productos locales.

Si el producto tiene registro en México pero no se comercializa el titular de registro deberá enviar al Centro Nacional de Farmacovigilancia un oficio con las razones de la NO comercialización tal como si fuera PSUR en los tiempos establecidos (solo en caso de productos de nueva introducción).

A continuación se muestra el formato que debe tener un Reporte Periódico de Seguridad (PSUR).

Contenido del PSUR ⁽⁴⁵⁾

MUESTRA DE PORTADA

INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD DE: (Producto)

Nombre y dirección del titular del registro:

Periodo cubierto por el reporte: (fechas)

Fecha Internacional del registro: (fechas)

FECHA DEL REPORTE

(Otra información de identificación opcional del titular del Registro, por ejemplo, número del reporte).

*Índice de contenidos del modelo sugerido para el
Reporte Periódico de Seguridad*

1. Introducción
2. Estado de la autorización en el mercado
3. Actualización de las acciones tomadas por las Autoridades o el titular del registro por razones de seguridad
4. Cambios a la información de referencia del producto
5. Pacientes expuestos
6. Presentación de casos individuales
7. Estudios clínicos
8. Otra información
9. Evaluación general de seguridad
10. Conclusiones
11. Apéndices

1. Introducción

El laboratorio o la compañía responsable deben dar una breve introducción del producto que incluya la monografía y forma (s) farmacéutica (s), período de reporte y fecha del mismo.

La referencia no debe ser hecha sólo al producto incluido en el reporte, sino también a los productos no incluidos. Productos no incluidos son aquellos que sean reportados en informes por separado, por ejemplo; un producto combinado.

Si se sabe que un PSUR del mismo producto(s) será enviado por otra compañía y alguno de esos datos es incluido en este reporte, la posibilidad de la duplicación de datos debe ser notificada explícitamente.

2. Estado de la autorización en el mercado

Esta sección del reporte provee información acumulada.

La información de todos los productos que sean comercializados por el laboratorio, deberá presentarse en una tabla que incluya los siguientes puntos:

- Fecha de registro y renovaciones. (Día/Mes/Año).
- Cualquier información relacionada con la autorización, por ejemplo: límites de indicaciones, si estos son relevantes para seguridad.
- Indicaciones de tratamiento y poblaciones especiales cubiertas por la compañía o laboratorio, cuando sea relevante.
- Negativa de aprobación, incluyendo la explicación brindada por las autoridades regulatorias.
- Abandono por parte de la compañía de una aplicación de la licencia si es relacionada a seguridad o eficacia.
- Fecha de lanzamiento (si se conoce).
- Nombre comercial del producto que origina el PSUR.

Las indicaciones de uso, tipos de población (niños o adultos) y posología, pueden ser las mismas en muchos países donde el medicamento está autorizado.

Si hay diferencias importantes que reflejen diferentes tipos de poblaciones de pacientes expuestos, esa información debe ser agregada. Esto es especialmente importante cuando existen diferencias significativas en los nuevos reportes de información de seguridad relacionados con las poblaciones expuestas.

Si es conveniente y útil, las tablas de información del producto deben separarse, para los diferentes usos del producto o forma farmacéutica.

La inclusión de países deberá ser enlistada en orden cronológico con base en las autorizaciones; en caso de múltiples autorizaciones en el mismo país (ej. nueva posología), la fecha internacional de nacimiento de la sustancia activa y de todos los reportes debe ser la fecha inicial (1er. fecha de autorización) con la cual se registró por primera vez en el país.

3. Actualización de las acciones tomadas por las Autoridades o el titular del registro por razones de seguridad

Esta sección debe incluir detalles de las acciones tomadas en relación con la seguridad del producto durante el periodo cubierto por el PSUR, por ejemplo:

- Suspensión de la autorización de comercialización o retiro del mercado
- Negación de la renovación del registro (especificando la causa)
- Restricciones en la distribución
- Suspensión de estudios clínicos
- Modificación de las dosis
- Cambios en las indicaciones y población recomendada
- Cambios en la formulación

Las razones relacionadas con la toma de estas decisiones deberán ser descritas y documentadas anexando los documentos que las amparen (cuando sea apropiado), así como también anexar las comunicaciones que hubieran sido emitidas a la comunidad médica como resultado de dichas acciones.

4. Cambios en la información de seguridad del producto (monografía) de referencia.

Deberá usarse la última versión (efectiva al inicio del periodo del PSUR) de la información de seguridad del producto/monografía que haya sido elaborada por la compañía (Company Core Data Sheet CCDS) con su sección de seguridad (Company Core Safety Information CCSI) correspondiente.

Los cambios realizados en la información de seguridad de referencia (nuevas contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas o interacciones) realizados durante el periodo del reporte deben ser claramente descritos. El documento modificado debe ser usado como referencia para la elaboración del siguiente reporte.

5. Pacientes expuestos

De ser posible, se deberá proporcionar una estimación (cálculo) de la exposición de pacientes en el periodo que cubre el reporte. Dado que es difícil obtener una estimación exacta, se deberá proporcionar el cálculo de la estimación, así como el método empleado para tal efecto.

Si lo anterior no es posible, se deberá proporcionar una explicación (justificación) es decir, si no es posible estimar el número de pacientes expuestos, otras medidas de exposición como, número de prescripciones, número de dosis (en unidades), se considerarán apropiadas; el método utilizado deberá ser explicado.

Si ésta u otras medidas más precisas no están disponibles, entonces deberá proporcionarse la cantidad del producto total vendido (en tonelaje). Puede utilizarse el concepto “dosis diaria definida” para estimar la exposición de pacientes. De ser posible y si es relevante, se deberá incluir información como sexo y edad (especialmente en pacientes pediátricos).

Cuando exista un patrón de reportes que indique un problema potencial, se deberán proporcionar datos detallados del país (como por ejemplo: dosis diaria recomendada localmente); u otra segmentación (como por ejemplo: indicación, forma farmacéutica).

Cuando el PSUR, incluya la información relacionada con eventos adversos de estudios clínicos, deberán proporcionarse los denominadores relevantes correspondientes (de acuerdo con cada estudio). Para estudios que aún no hayan concluido (ongoing) o en fase ciego, se podrá hacer una estimación de la exposición del paciente.

6. Presentación de casos

6.1 Consideraciones generales

Todos los casos recibidos, aún aquéllos sin confirmación médica deben ser incluidos en el reporte.

Con respecto a la literatura, el titular del registro debe monitorear periódicamente y de manera estandarizada la información científica de seguridad de sus productos. Los casos publicados serán considerados como reportes espontáneos, aún cuando deriven de estudios clínicos; la cita bibliográfica debe presentarse en el reporte.

6.2 Listado de casos

Los siguientes casos serán enlistados:

Reportes espontáneos, deberán listarse todas las reacciones adversas: serias y no serias descritas previamente en la información del producto.

- Todas las reacciones serias (atribuibles al medicamento, ya sea por el investigador o por el patrocinador) disponibles de los estudios clínicos o de programas de uso compasivo.
- Todas las reacciones serias o no serias no descritas, y las de la literatura (que se tengan documentadas).
- Todas las reacciones serias recibidas de las autoridades regulatorias (este punto está siendo analizado por la Secretaría de Salud, con el fin de que las notificaciones de eventos adversos que hayan sido recibidas por ellos de manera directa sin involucrar al laboratorio en el proceso de reporte, sean incluidas en el PSUR correspondiente).

Debe evitarse la duplicación de reportes de la literatura contra los reportados directamente a las autoridades regulatorias, de los cuales el titular del registro tenga conocimiento; es decir, evitar enviar dos veces el reporte si éste ya ha sido notificado previamente a las autoridades (en caso de que el laboratorio tenga conocimiento de que dicha reacción que ha sido publicada ha sido también notificada a las autoridades regulatorias del país).

6.3 Tabulación resumida

Contenido:

- Por aparatos y sistemas
- Grupo de edad
- Sexo
- Serios y no serios
- Esperados o no esperados
- Fuente del reporte
- Forma farmacéutica

7. Estudios clínicos

Deberán ser discutidos todos los estudios (no clínicos, clínicos, epidemiológicos) con información de seguridad de impacto potencial para el producto, estudios específicamente planeados o en progreso y estudios publicados que contengan asuntos de seguridad.

7.1 Análisis recientes de los estudios patrocinados por la compañía

Los análisis más recientes de los estudios patrocinados por la compañía, así como todos los estudios relevantes que contengan información de seguridad importante obtenida durante el

periodo que cubre el PSUR deberán ser descritos, incluyendo los datos epidemiológicos, toxicológicos o de investigación del laboratorio productor.

El diseño del estudio y sus resultados deberán presentarse de forma clara y concisa, siguiendo los estándares para el análisis y descripción de datos que aplican en los reportes de estudios clínicos y no clínicos.

7.2 Estudios planeados enfocados en la seguridad: nuevos, iniciados o en continuación durante el periodo de reporte

Deberán describirse los nuevos estudios planeados o conducidos específicamente para examinar la seguridad (actual o hipotética). Ejemplo: objetivo, fecha de inicio, fecha proyectada para término, número de sujetos, resumen del protocolo, etc. Siempre que sea posible, se presentará un análisis en el intervalo del estudio y subsecuentemente cuando éste sea completado, se presentará el análisis con los resultados finales en el informe periódico de seguridad, tal y como se describe en el punto 7.1.

7.3 Publicación de estudios de seguridad

Los reportes científicos de literatura médica, incluyendo publicaciones relevantes, resúmenes de reuniones, hallazgos de seguridad importantes (positivos o negativos), deben ser incluidos en el reporte, así como las referencias de su publicación.

8. Otra información

8.1. Información relacionada a eficacia

Los reportes de falta de eficacia relevantes, que pueden representar una amenaza significativa para la población, en relación con los productos utilizados en enfermedades graves o que amenacen la vida deben describirse o explicarse.

8.2. Información de seguimiento relevante

Aunque la base de datos se haya cerrado para su evaluación, si existen datos significativos ó nuevos de algún caso (por ejemplo reportes de seguimiento de un evento adverso previamente notificado) esta información debe tomarse en cuenta en la evaluación general de seguridad.

9. Evaluación General de Seguridad

Constituye un análisis conciso de los datos presentados, incluyendo cualquier información nueva relevante (8.2), seguido de la evaluación hecha por el titular del registro en relación con los datos recolectados durante el período que cubre el PSUR y desde la perspectiva de la experiencia acumulada; debe hacer énfasis en cualquier información nueva referente a:

- Cambios en las características de las reacciones enlistadas (ej. severidad, desenlace, población).
- Reacciones serias no enlistadas, considerando la perspectiva de los reportes acumulados.
- Reacciones no serias no enlistadas.
- El incremento en la frecuencia de reporte de reacciones enlistadas, incluyendo comentarios sobre la posibilidad de que los datos reflejen un cambio significativo en la ocurrencia de reacciones adversas.
- Explicar claramente cualquier situación nueva de seguridad con respecto a:
 - ✓ Interacciones medicamentosas.
 - ✓ Experiencia con sobredosis, deliberada o accidental, y su manejo.
 - ✓ Abuso o mal uso.
 - ✓ Experiencia, positiva o negativa, del uso durante el embarazo o lactancia.
 - ✓ Experiencia en grupos especiales de pacientes (niños, ancianos, falla orgánica).
 - ✓ Efectos de tratamientos a largo plazo.

10. Conclusión

La conclusión debe presentar:

- Cuáles datos de seguridad han cambiado con respecto a la experiencia acumulada y la información de seguridad de referencia (Company Core Sheet Information CCSI)
- Especificar y justificar cualquier acción recomendada o iniciada. (45)

Suplementos de Farmacopea.

LA FARMACOVIGILANCIA EN LA RENOVACIÓN DE REGISTROS LEY GENERAL DE SALUD ⁽⁴⁷⁾

Artículo 376 de la Ley General de Salud: El registro sólo podrá ser otorgado por la Secretaría de Salud, éste tendrá una vigencia de 5 años, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 378 de esta Ley, dicho registro podrá prorrogarse por plazos iguales, a solicitud del interesado, en los términos que establezcan las disposiciones reglamentarias. Si el interesado no solicitara la prórroga dentro del plazo establecido para ello o bien, cambiara o modificara el producto o fabricante de materia prima, sin previa autorización de la autoridad sanitaria; ésta procederá a cancelar o revocar el registro correspondiente.

Los titulares de los registros sanitarios de medicamentos y demás insumos para la salud otorgados por tiempo indeterminado deberán someterlos a revisión para obtener la renovación del registro en un plazo de hasta cinco años a partir de la publicación del presente Decreto en el Diario Oficial de la Federación.

La renovación se otorgará únicamente cuando la Secretaría haya constatado la seguridad y eficacia terapéutica de los insumos para la salud sometidas a revisión de conformidad a las disposiciones sanitarias vigentes, en caso contrario las autorizaciones otorgadas para tiempo indeterminado se entenderán como revocadas para todos los efectos legales y administrativos a que haya lugar.

Artículo 190 Bis 1. Para obtener la prórroga del registro sanitario de medicamentos se deberá presentar con la solicitud, exclusivamente lo siguiente:

- I. Comprobante del pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos;
- II. Número o copia simple del registro sanitario del cual se pide la prórroga;
- III. Informe técnico de las pruebas de intercambiabilidad, cuando haya cambios que puedan modificar la farmacocinética del medicamento, ya sea en los equipos de producción, en la calidad de los componentes, en los criterios de aceptación o en el proceso de producción;

IV. Etiquetas en uso, instructivo, así como información para prescribir en sus formas amplia y reducida, previamente autorizados;

V. Informe de farmacovigilancia del medicamento, en los términos de la normatividad aplicable, y

VI. Para el caso de medicamentos alopáticos, certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.

Contenido del Informe de Farmacovigilancia mencionado en el punto V.

- Informe de seguridad en México (Anexo 4).
 - ✓ Nombre Genérico
 - ✓ Denominación distintiva
 - ✓ Forma Farmacéutica
 - ✓ Número de registro
 - ✓ Código de identificación de las notificaciones.
 - ✓ Descripción de la sospecha de reacción adversa.
 - ✓ Cantidad de sospechas de reacciones adversas (eventos adversos o reacciones adversas).
 - ✓ Número de unidades comercializadas del producto por cada año.
 - ✓ Datos que pudieran estimar la cantidad de pacientes expuestos, (si está disponible).

- Acuse de recibo del reporte periódico de seguridad
- Acuse del informe de seguridad de estudios clínicos cuando aplique.
- En el caso de medicamentos alopáticos, presentar el acuse de recibo del Centro Integral de Servicios (CIS) del informe de farmacovigilancia.
- En el caso de medicamentos herbolarios, homeopáticos y vitamínicos; presentar el acuse por el Centro Integral de Servicios (CIS) del informe de sospechas de reacciones adversas de México presentadas durante los estudios clínicos post-comercialización realizados en México entregado al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

A continuación se muestra el proceso normalizado de operación por el cual se renueva el registro de un medicamento.

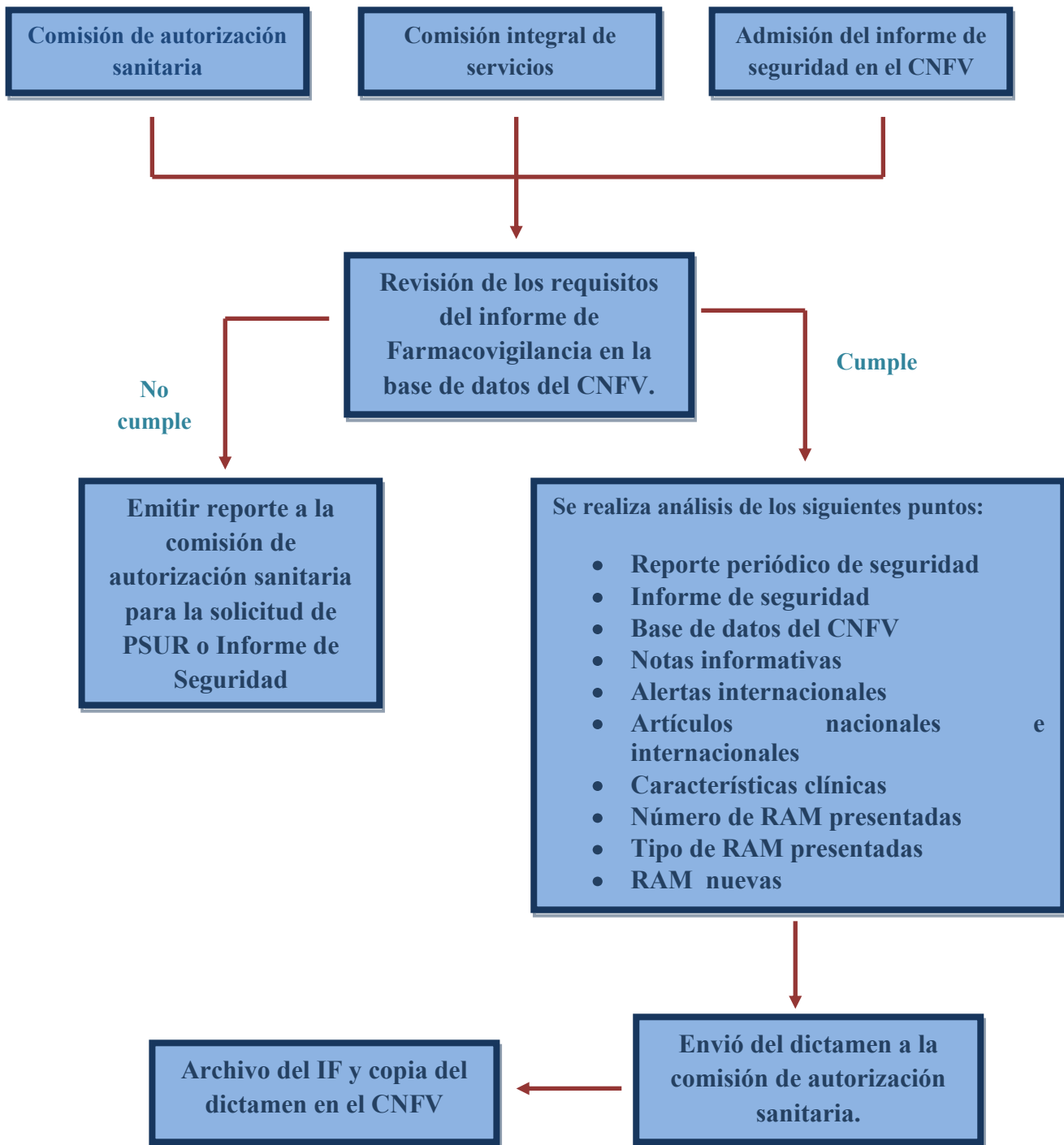


Figura 8. Procedimiento normalizado de operación para la renovación de registros de medicamentos. (47)

Legislación internacional.

A continuación se muestran algunos fragmentos extraídos del documento “Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas”, elaborado por el Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la OPS (Organización Panamericana de la Salud) en el año 2008. Dicho documento, se elaboró con objetivo de armonizar y unificar la práctica de la Farmacovigilancia en las Américas. (48)

En América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia es aún débil, tiene los mismos problemas que en los países desarrollados como son las subnotificaciones, notificaciones de efectos adversos ya conocidos, conflictos de intereses de los prescriptores y dispensadores con la industria farmacéutica, falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar. Pero a estos se suman otros, los sistemas de salud son poco equitativos y solidarios; un alto porcentaje de la población no tiene acceso al sistema de salud ni a los tratamientos médicos. Los pacientes tienen poca interacción directa con profesionales de la salud, lo que permite la coexistencia de una medicina “casera” con utilización de hierbas medicinales no manufacturadas ni controladas. También, existen en el mercado medicamentos en combinaciones a dosis fijas irracionales, medicamentos de eficacia no demostrada, utilización de medicamentos en indicaciones no probadas, sin dejar de lado un problema mayor como la adquisición de medicamentos sin receta como los antibióticos, la venta de medicamentos por Internet y otros.

En este contexto se debe trabajar la Farmacovigilancia del siglo XXI, es por ello la gran importancia de su armonización en la región de las Américas y de desarrollar guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y gestión de riesgos. Es necesario implementar la realización de programas activos de Farmacovigilancia basados en la aplicación de la Farmacoepidemiología, ya que el planeamiento de las actividades antes de la aprobación de los medicamentos beneficiará la salud pública de la región.

Objetivos del documento

El grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), ha desarrollado este documento desde la visión OPS/OMS, considerando que la farmacovigilancia es un componente esencial de los programas de salud pública.

Este documento se elaboró con el objetivo de facilitar el desarrollo, mejorar y fortalecer los sistemas de farmacovigilancia en la región de las Américas, y promover el ejercicio de las buenas prácticas, para mejorar la seguridad del paciente y de la población de acuerdo a las necesidades de la región.

Este documento quiere dar pautas para responder dos preguntas:

- ¿Qué se debe hacer para iniciar un sistema de farmacovigilancia?
- ¿Cómo mejorar un sistema de farmacovigilancia pre-existente?

Las recomendaciones que aparecen en este documento se basan en documentos de la OMS para promover e intensificar, no sólo el sistema de notificación espontánea de eventos adversos, sino también los estudios de Farmacovigilancia Activa de los medicamentos en la región de Latinoamérica y el Caribe. Los países pueden seleccionar, adaptar o modificar las recomendaciones de acuerdo a sus necesidades. Esta guía no es una regulación internacional y puede ser modificada de acuerdo a la experiencia y necesidades de cada caso, como base para establecer la normatividad en cuanto a Farmacovigilancia en cada país. Un ejemplo es la *NOM 220-SSA-1 2002* que regula la práctica de la Farmacovigilancia en México.

Generalidades del Sistema de notificación

El objetivo más importante de la farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos de los medicamentos. La observación clínica y la **notificación** de sospechas de reacciones adversas suelen ser los métodos más rápidos y eficaces para generar “alertas” o hipótesis de causalidad o “señales”. También para diseñar estudios específicos, Farmacovigilancia Activa, que permitan

conocer el perfil de seguridad de los medicamentos cuando son utilizados por la población general o especiales.

Para que sean eficaces cualquiera de los sistemas de farmacovigilancia aplicados, precisan de la notificación de todos los profesionales sanitarios en contacto con los pacientes usuarios de los medicamentos. Sin olvidar que toda esta información debe ser centralizada por un organismo dedicado y avalada por la autoridad sanitaria, para poder diseminar la información a la comunidad.

Se persigue como fin una mayor seguridad en el uso de los medicamentos, a través de una detección rápida de reacciones adversas graves; de forma especial de los medicamentos de reciente aparición, determinando la frecuencia de aparición de efectos adversos, los factores predisponentes, la relación de causalidad, las interacciones medicamentosas, estudiando los grupos de población especiales (niños, embarazadas, insuficientes renales y hepáticas, pacientes con SIDA). También, cumplen con los objetivos desarrollando programas de formación e información para el personal sanitario a participar activamente.

El principal propósito de un sistema de notificación es aprender de la experiencia, la notificación por sí misma no mejora la seguridad, es la respuesta a las notificaciones la que conduce a cambios. El punto importante es que un sistema de farmacovigilancia debe producir una respuesta visible útil por el destinatario, no sólo para justificar los recursos gastados en notificar, sino para estimular a los individuos e instituciones a notificar. La notificación conduce en distintas formas a aprender y mejorar la seguridad, generando alertas, diseminando la experiencia, analizando las tendencias de riesgos, mejorando el funcionamiento de los sistemas.

1. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA

Principios generales

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia son un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que se deben cumplir para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia están basadas en la adquisición de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, también conocido como notificación de casos.

Objetivo

Las buenas prácticas de Farmacovigilancia están destinadas a garantizar:

- La veracidad de los datos recogidos, para la correcta evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos.
- La confidencialidad de la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas.
- El uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales y alertas.

Como la Farmacovigilancia efectiva recae en la contribución de muchas personas con formación muy variada, para obtener un sistema de farmacovigilancia coherente es importante desarrollar guías de procedimientos operativos estándares en los cuales se describan los detalles prácticos del flujo de información.

Estas guías deben clarificar y unificar la información sobre:

- ¿Qué constituye un evento adverso reportable?
- ¿Quién se espera que notifique una observación de sospecha de problemas relacionados con los medicamentos?
- La disponibilidad y práctica de llenado de formularios de notificación o tarjetas amarillas.

- Procedimientos para el envío o colecta de informes.
- Rutinas de evaluaciones, seguimiento y procesamiento de las notificaciones de casos en los centros de Farmacovigilancia.
- Procedimiento para el análisis de información agregada y opciones de acción.
- Buenas prácticas de comunicación.
- Una descripción de indicadores mediante los cuales se pueda medir el progreso del sistema de monitoreo.

Para cumplir con estas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia:

- Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos, deben registrarse de acuerdo al principio de veracidad de los datos suministrados.
- Debe documentarse al máximo todas aquellas notificaciones que por su gravedad o novedad de la sospecha de reacción adversa lo precisen.
- La información relacionada a cualquier sospecha de reacción adversa o problema relacionado con medicamentos, debe poder ser contrastada, verificando su autenticidad y su coherencia con los documentos originales, siempre que sea posible.
- Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos respetando la privacidad y las normas de confidencialidad.
- Debe tratarse la información manteniendo la fiabilidad de los datos, recogiendo los términos de la forma más similar a la empleada por el notificador.
- Deben cumplirse escrupulosamente los plazos establecidos para la comunicación de sospecha de reacciones adversas graves, tratándolas con la máxima prioridad.
- Cada individuo comprometido en la evaluación de una reacción adversa debe estar calificado para realizar su labor, por educación, formación y experiencia.
- Debe tratarse con reserva toda información aun no validada.
- Toda la información relacionada a reacciones adversas debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.
- Previamente a la comunicación de una reacción adversa a la comunidad científica, debe haberse notificado al Programa Nacional de Farmacovigilancia.

- Se deberán establecer los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad en los procesos de generación, gestión y tratamiento de la información sobre reacciones adversas.
- La información recogida en las notificaciones de sospecha de reacción adversa no será utilizada en ningún caso para realizar juicios de valores acerca de la actuación médica.

I. Organización de Sistemas Nacionales y Centros de Farmacovigilancia

Para establecer un sistema de notificaciones de reacciones adversas se necesitan ciertas capacidades simples o complejas. Es indispensable plantearse claridad en: objetivos, de quién debe notificar; sobre cómo obtener las notificaciones; mecanismos para recibir las mismas y manejar los datos; análisis de expertos; capacidad de responder a las notificaciones; un método de clasificación de los eventos notificados; la capacidad de diseminar los hallazgos; infraestructura técnica y seguridad de los datos.

Para comenzar un centro es necesario:

Divulgación: Cuando el centro comienza en un ámbito nacional, debe recordarse que serán necesarios muchos esfuerzos, especialmente de divulgación, antes de que participen una proporción importante de profesionales.

Continuidad administrativa: Cuando un centro es parte de una organización más amplia, por ejemplo, una unidad de control toxicológico, un departamento de farmacología clínica, o una farmacia hospitalaria, se debe proporcionar continuidad administrativa, que puede conseguirse destinando un profesional, por ejemplo, un farmacéutico o un médico, que tenga como responsabilidad principal la farmacovigilancia.

Recursos gubernamentales: Cualquiera que sea la ubicación del centro, la farmacovigilancia debe estar estrechamente vinculada a la regulación de medicamentos. Los recursos gubernamentales son necesarios para la coordinación nacional.

Colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas: Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir competiciones innecesarias o duplicidades, son necesarias una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones públicas.

A) Acciones básicas en el establecimiento de un Centro de Farmacovigilancia

Un nuevo centro de Farmacovigilancia puede ponerse en marcha con relativa facilidad. Sin embargo, el desarrollo de un sistema de Farmacovigilancia, desde el estado inicial, hasta llegar a ser una organización efectiva y establecida, es un proceso que necesita tiempo, visión, dedicación, competencia y continuidad.

Se debe preparar un plan para el establecimiento del sistema de Farmacovigilancia de acuerdo a los puntos siguientes:

- Realizar contactos con autoridades sanitarias y con instituciones y grupos locales, regionales o nacionales, que se dediquen a medicina clínica, farmacología y toxicología, resaltando la importancia del proyecto y sus propósitos.
- Crear el centro: oficina, personal técnico, locales, teléfonos, procesadores de texto, capacidad en gestión de bases de datos, bibliografía y otros.
- Diseñar un formulario de notificación (ejemplo de formularios utilizados en México Anexos 2 y 3) y comenzar a reunir datos mediante su distribución a hospitales, clínicas, médicos de familia en atención primaria de salud, farmacias.
- Elaborar material impreso para informar a los profesionales de la salud sobre definiciones, objetivos y métodos del sistema de farmacovigilancia.
- Encargarse de la formación del personal de farmacovigilancia en relación:
 - a. recolección y verificación de datos,
 - b. interpretación y codificación de las descripciones de reacciones adversas,
 - c. codificación de los medicamentos,
 - d. evaluación de la relación de causalidad,
 - e. detección de señales,
 - f. gestión de riesgos.
- Instalar una base de datos, es decir un sistema para el almacenamiento y recuperación de los datos.

- Organizar reuniones en hospitales, universidades y asociaciones profesionales, para exponer los principios y exigencias de la farmacovigilancia, y sobre la importancia de la notificación.
- Promover la importancia de la notificación de reacciones adversas a medicamentos a través de revistas médicas, y otras publicaciones profesionales.

B) Recursos económicos

Un centro de Farmacovigilancia debe tener fuente de financiamiento básica y regular, para asegurar la continuidad de su trabajo. Los costos están principalmente en el personal a cargo, entrenamiento, comunicación, computadoras y programas, producción de literatura promocional y producción de tarjetas de notificación.

Tales recursos pueden obtenerse como parte de las tasas o impuestos de registro o mediante una especial contribución obligatoria para farmacovigilancia. Ambas pueden incluirse en el presupuesto de la autoridad reguladora de medicamentos.

Adicionalmente a los recursos básicos, el centro puede intentar conseguir más fondos de otras entidades que tengan interés en la Farmacovigilancia. Las siguientes instituciones son algunos ejemplos de aquellas a las que se pueden recurrir:

- Departamentos gubernamentales con interés en la seguridad de medicamentos.
- Compañías de seguros sanitarios y fondos de seguros médicos.
- Departamentos universitarios.
- Asociaciones profesionales.

Con motivo de las importantes consecuencias en salud pública, y comerciales que tienen las reacciones adversas, debe garantizarse la continuidad de los recursos económicos de farmacovigilancia y no estar expuestos a los posibles grupos de presión, a los cambios políticos o a los factores económicos.

Se puede estimar la cantidad de recursos económicos que se necesitan para la farmacovigilancia mediante el cálculo en función de la tasa de notificación requerida y el tamaño de la población.

La recolección de datos, tanto cuantitativa como cualitativamente, la evaluación y distribución cuidadosas de tal información tiene un costo.

C) Localización

Es indispensable contar con un espacio físico específico con la dotación correspondiente.

La localización más idónea de un nuevo centro de farmacovigilancia puede depender de la organización y desarrollo del sistema nacional de salud en el país y otros aspectos locales.

Un departamento gubernamental (autoridad sanitaria, agencia nacional reguladora de medicamentos) puede ser un buen lugar para un centro de farmacovigilancia. No obstante, como entorno inicial para desarrollar la farmacovigilancia puede utilizarse cualquier departamento de un hospital o de una universidad, que trabaje en farmacología clínica, farmacia clínica, toxicología clínica o epidemiología. La notificación de reacciones adversas a medicamentos puede comenzar de forma local, quizás en un hospital, y después ampliarse a otros hospitales y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta el ámbito nacional. En algunos países, las asociaciones profesionales tales como asociaciones nacionales médicas son utilizadas para ubicación del centro.

D) Equipamiento necesario

La infraestructura técnica requerida puede ser muy simple. Como medio de comunicación se necesita como mínimo teléfono, correo o fax para recibir las notificaciones. Los sistemas basados en la Web ofrecen el uso fácil a los que notifican y también disminuyen la necesidad de personal para la entrada de datos.

El equipamiento consiste en:

- Teléfono multiconexión.
- Ordenador/computadoras con la capacidad (hardware y software) acorde con el desarrollo del centro (base de datos, procesador de texto).
- Impresora.

- Fax.
- Correo electrónico (*e-mail*).
- Fotocopiadora.
- Página web.
- Acceso a bases de datos especializadas adquiridas según un plan de selección y necesidades.

Además, se debe contar con la infraestructura técnica suficiente para la entrada de las notificaciones una base de datos computarizada. Finalmente, todos los sistemas deben proveer soporte técnico a los usuarios, quienes pueden requerir asistencia con las planillas de papel o los formularios que funcionan en línea.

E) Personal

Los conocimientos necesarios en las tareas de un centro de Farmacovigilancia incluyen lo siguiente:

Medicina Clínica, Farmacología, Toxicología, y Epidemiología. Las competencias para la evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas pueden alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados en forma permanente.

Sin embargo, un centro nuevo de Farmacovigilancia a veces comienza a funcionar sólo con un experto a tiempo parcial, normalmente un farmacéutico o un médico y algún apoyo administrativo. Al poco tiempo puede ser necesario tener un experto como responsable de Farmacovigilancia durante la mayor parte del tiempo.

Cuando se incrementa el nivel de notificación de reacciones adversas, se puede calcular los requerimientos de personal si estima un promedio de tiempo por cada notificación individual, que dependerá de la infraestructura del centro.

Idealmente, un Centro Coordinador Nacional necesita como mínimo:

- Un farmacéutico o médico o especializado en Farmacoepidemiología.
- Personal administrativo.
- Un programador o analista de sistemas a demanda.
- Un procesador de datos dedicación a demanda.
- Especialistas o consultores a demanda.
- Profesionales del área de la salud que se inicien en el centro como aprendices.

Los centros o unidades de Farmacovigilancia deberán elaborar un organigrama que indique claramente los puestos de trabajo y su dependencia jerárquica, para poder definir las obligaciones y trabajos del personal del equipo que allí trabaja. Es por ello que se aconseja organizar el personal de acuerdo a:

- Organigrama del Centro, donde se definen los puestos de trabajo y las jerarquías.
- Descripción de los puestos de trabajo, indicando las funciones básicas, obligaciones y responsabilidades y dependencia jerárquica.
- Los técnicos de Farmacovigilancia que desarrollen su actividad en los Centros deben poseer la calificación requerida según los estándares que se establezcan en el Sistema de Farmacovigilancia. Esto se refleja en el *curriculum vitae*.
- Instrucciones escritas para cada puesto de trabajo.
- Entrenamiento inicial y continuo de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, como en los procedimientos de garantía de calidad.

F) Continuidad en el servicio

La continuidad en la accesibilidad y en el servicio es una característica básica para el éxito de un centro de farmacovigilancia. Por consiguiente, el centro necesita una secretaria permanente, para las llamadas telefónicas, correo, mantenimiento de base de datos, documentación científica, coordinación de actividades. La continuidad de la secretaria puede conseguirse mediante la colaboración con otros departamentos relacionados, siempre que exista suficiente capacidad para ello.

G) Comités consultivos

Es conveniente y deseable que el centro cuente con un comité consultivo multidisciplinario que lo respalde en el asesoramiento de otras disciplinas y también en la calidad de los procedimientos de:

- Recolección y evaluación de datos.
- Interpretación de los datos.
- Publicación de la información.

Un comité consultivo puede incorporar las siguientes disciplinas: Medicina general, Farmacología clínica, Toxicología, Epidemiología, Patología, Regulación de medicamentos y garantía de calidad, Información de medicamentos, Fitoterapia, Vacunas y otros.

Además, es de gran utilidad tener una red de expertos en distintas especializaciones. En el caso de localizarse el centro en un hospital, es más fácil de conseguir asesorías especializadas.

H) Servicio de información

Una tarea básica de todo centro de Farmacovigilancia es proporcionar un servicio de información de alta calidad, lo que también supone un estímulo para la notificación. Para este fin y para la evaluación de los casos individuales notificados, el centro debe tener acceso a bases de datos de información independiente y actualizada, el UMC (Uppsala Monitoring Centre) puede proporcionar una lista de referencias de literatura relevantes.

La ubicación del centro en un hospital puede tener la ventaja de poseer una biblioteca. Los centros nacionales de farmacovigilancia pueden tener acceso directo (en línea) a la base de datos del UMC.

Además, pueden estar en el directorio de correo los boletines de medicamentos y de reacciones adversas editados por la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y por algunos centros nacionales o regionales de todo el mundo.

Se debe brindar información sobre lo aprendido de las notificaciones a los profesionales que notificaron. Esta retroalimentación estimula y solidifica el proceso de notificación. La devolución de lo informado actúa sobre el dato generado e invita al notificador a volver a informar.

El servicio de información debe también promover en la comunidad, hospitales, universidades y asociaciones profesionales a originar, diseñar y desarrollar programas de farmacovigilancia activa, para poblaciones especiales (niños, ancianos, embarazadas, patologías prevalentes) y medicamentos que lo necesiten.

I) Documentación

La buena documentación constituye parte fundamental de un sistema de garantía de calidad y de las Buenas Prácticas en Farmacovigilancia.

La importancia de esto radica en que lo notificado puede generar señales, por ello la calidad de las notificaciones es crítica para una apropiada evaluación de la relación entre el medicamento y los eventos adversos.

J) Características de las notificaciones

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en Farmacovigilancia. En algunos países la notificación de sospechas de reacciones adversas es voluntaria, pero en algunos países se han establecido normas legales que obligan a los profesionales sanitarios a realizar notificaciones, aunque no es habitual multar una falta de notificación. En algunos países es obligatorio para las compañías farmacéuticas que notifiquen las sospechas de reacciones adversas a las autoridades sanitarias.

Tan importante como la notificación espontánea, son los métodos de Farmacovigilancia Activa, ya que proporcionan datos relevantes y específicos de poblaciones especiales y medicamentos. Como ejemplos: Vigilancia de Acontecimientos ligados a la Prescripción (Prescription Event Monitoring PEM), Vigilancia Caso-control (*Case-Control Surveillance*) y conexión de registros (*record linkage*) entre bases de datos diferentes. Por último, los datos de consumo ó utilización

de medicamentos son importantes para la evaluación de la seguridad. Sin duda, es indispensable promover este tipo de estudios programados, para mejorar la seguridad del paciente, e implementarlos en forma conjunta con el sistema de notificación espontánea.

Las notificaciones de eventos adversos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia se caracterizan por ser voluntarias, espontáneas y confidenciales. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.

Se efectúan en un formulario de notificación o reporte, ficha o tarjeta de color amarillo (Anexo 2), al igual que otros impresos de notificación de efectos adversos internacionales, para indicar atención, cuidado o precaución. También se notifican allí las sospechas de fallas terapéuticas asociadas a los medicamentos comercializados en la región.

El contenido de las fichas puede ser diferente de acuerdo al país pero todas tienen cuatro secciones a ser completadas: datos del paciente, descripción del evento, datos del medicamento y datos del notificador.

Esta es la información mínima que debe contener:

- 1) Datos del paciente: nombre del paciente (iniciales), peso (Kg), altura (cm), edad, sexo, en algunos países se necesita especificar el origen étnico y breve historia clínica (cuando sea relevante).
- 2) Descripción del evento adverso: naturaleza, localización e intensidad, incluyendo fecha de de comienzo de los signos y síntomas, evolución y desenlace.
- 3) Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico o marca comercial, dosis, vía de administración, fecha de inicio comienzo y fin del tratamiento, indicación de uso, fecha de vencimiento, número de lote, fabricante.
- 4) Datos del paciente sobre su enfermedad: condición médica basal antes de la toma de la medicación, condiciones de morbilidad, historial de enfermedades familiares relevantes.
- 5) Medicamentos concomitantes. Todos los demás medicamentos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.

- 6) Datos del profesional que notifica. El nombre y la dirección del notificador, debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso.

Es deseable y conveniente poder obtener los siguientes datos:

- 7) Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al medicamento sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
- 8) Documentación del diagnóstico del evento, incluyendo los métodos utilizados en el diagnóstico.
- 9) La evolución clínica del paciente y los resultados (hospitalización o muerte). Los resultados del paciente pueden no estar disponibles al tiempo de iniciar la notificación, en estos casos se hará el seguimiento de la notificación.
- 10) Determinaciones de laboratorio relevantes durante la terapéutica, en las terapias subsecuentes, incluyendo niveles sanguíneos.
- 11) Información sobre la respuesta de retirada y reexposición.
- 12) Cualquier otra información relevante (ejemplo otros detalles relacionados al evento o información sobre beneficios recibidos por el paciente, si fueran importantes para la evaluación del evento).

Para las notificaciones de errores de medicación, una buena notificación también incluye la descripción completa de la siguiente información, cuando esté disponible:

- 13) Productos involucrados: incluyendo la marca y el fabricante, dosis, forma farmacéutica tipo y tamaño del envase.
- 14) Secuencia de eventos que condujeron al error.
- 15) Entorno laboral en el cual sucedió el error.
- 16) Tipos de personal involucrados con el error, tipo(s) de errores, y factores que pueden contribuir en ellos.

No existe una ficha única de sistema de notificación espontánea, esto fue analizado por la OMS indicando que no sería lo más efectivo. Por lo cual, sólo se han establecido guías para el diseño

conteniendo los datos mínimos para la confección de las fichas, como las descripciones en los párrafos precedentes. Los principios se deben poder aplicar en cualquier idioma.

Muchas de las autoridades creen que es importante incluir una parte narrativa para transmitir el significado. La parte narrativa proporciona la oportunidad de capturar el contexto rico y la línea de la historia, lo que permite ver en qué condiciones el error o efecto debe ser explorado y entendido.

Ciertamente, algunos creen que solamente las notificaciones narrativas son capaces de proveer información significativa de los efectos que causan el evento. Los sistemas que facilitan textos narrativos abiertos requieren recursos adicionales para el análisis e interpretación de los datos. A diferencia de los sistemas con formato estandarizado, campos fijos, y elecciones predefinidas, dado que se leen, entran rápido y fácilmente se clasifican, haciendo posible el análisis agregado a bajo costo.

Otra consideración es el efecto de la notificación sobre el notificador. Si se les proporcionan oportunidad de relatar la historia, implica valor a sus observaciones. Cuando el notificador puede confiar en una respuesta considerada y no punitiva, se eleva el estado de alerta sobre la seguridad del paciente y siente la responsabilidad de notificar.

Un Sistema Nacional de Farmacovigilancia puede contemplar un tipo de *notificación obligatoria*, que se aplicará a aquellos medicamentos en vigilancia intensiva. En esta categoría se incluyen medicamentos útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades pero que, por sus características, pueden producir efectos indeseables graves en poblaciones especiales (ancianos, niños, embarazadas, patologías determinadas).

En cuanto a los estudios de Farmacovigilancia Activa, los formularios y cuestionarios se diseñan especialmente cuando se define los objetivos y número de pacientes del estudio (Anexo 3). En este caso se incluirán otros datos relevantes como:

- Número identificación del paciente en el estudio.
- Barrio, distrito, ciudad donde vive.
- Contactos

Los detalles a ser registrados dependerán del estudio, como en el Programa de Farmacovigilancia de antirretrovirales en los países de pobres recursos económicos, los cuestionarios utilizados se pueden consultar en la bibliografía.

La notificación debe ser fácil y lo más económica posible. Se pueden distribuir formularios especiales a los profesionales en las áreas seleccionadas (por ejemplo, cuatro distribuciones al año). Puede ser eficaz incluir formularios con franqueo pre-pagado en los formularios nacionales, boletines de medicamentos o revistas profesionales. También, otros métodos ágiles para notificar son el teléfono, el fax y el correo electrónico o a través de formularios vía Internet, cuando la tecnología esté disponible.

K) Otros documentos

Además de los formatos de notificación o tarjetas amarillas, existen otros documentos que articulan el funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia como los manuales de calidad y los procedimientos operativos de trabajo, los registros.

Para cumplir con las buenas prácticas es conveniente que la documentación reúna los siguientes atributos:

- Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos de acuerdo a su funcionalidad.
- Los documentos tienen que ser aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas y adecuadas.
- Los documentos deben estar redactados de forma que se evite toda ambigüedad; su título, naturaleza y objetivo deben figurar claramente. La disposición de los mismos debe ser ordenada y de forma que permita una fácil comprobación.
- Los documentos reproducidos deben ser claros y legibles. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos patrón no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de la reproducción.
- Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Cuando se modifique un documento, se debe prever un sistema para evitar el uso inadvertido de los documentos ya sustituidos.

- Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos (registros), estas entradas pueden escribirse a mano con letra clara, legible e indeleble. Debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.
- Cualquier modificación realizada en un dato escrito en un documento debe firmarse y fecharse; la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, habrá que indicar la causa de la modificación.
- Los documentos relacionados con una misma notificación de sospecha de reacción adversa deben mantenerse en el mismo expediente o, en su defecto, con una clara referencia a su ubicación, de manera que pueda hacerse un seguimiento de las actividades significativas relativas a la notificación, documentación y/o evaluación de la misma.
- Debe existir un libro de registro en el que figure el número correlativo de la notificación, fechas de notificación y entrada, datos del origen de la notificación y descripción de la reacción adversa y de los medicamentos. En dicho libro se señalarán otros datos como algoritmo de imputabilidad o causalidad, comunicación con el notificador y otras observaciones. Este libro puede generarse a través de una base de datos informática.
- Los datos pueden quedar registrados mediante sistemas electrónicos de tratamiento de datos, o medios fotográficos o de otro tipo fiable. Pero deben conservarse procedimientos detallados relativos al sistema utilizado y hay que comprobar la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja con métodos electrónicos de tratamiento de datos, estos solo podrán ser introducidos o modificados en el ordenador por personas autorizadas y habrá que llevar un registro de cambios y supresiones. El acceso debe restringirse mediante el uso de contraseñas u otros medios de seguridad y el resultado de la introducción de datos fundamentales debe comprobarse independientemente.
- La confidencialidad de los datos relativos al paciente y al notificador debe preservarse mediante la utilización de códigos. Los archivos de notificaciones conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad, de manera que pueda accederse fácilmente a los datos durante el periodo que se conserven.

Registros: Todas las actividades de recepción, seguimiento, evaluación y transmisión de una notificación de sospecha de reacción adversa deben quedar registradas adecuadamente para que, en cualquier momento pueda hacerse una verificación de datos y criterios relativos a dichos procesos. En dichos registros deberá mantenerse igualmente la confidencialidad de los datos identificativos del paciente y del notificador.

L) Manuales

Manual de calidad: Es un documento que describe los objetivos, medios y procedimientos de calidad. Es un documento importante a través del cual, tanto personal interno como externo puede hacerse una idea del sistema de garantía de calidad existente.

Manual de procedimientos: Es un documento que debe recoger, de forma ordenada y lógica, los Procedimientos Normalizados de Trabajo que se utilizan en el centro, describiendo la interrelación existente entre ellos, para dar una idea de conjunto del sistema de garantía de calidad.

M) Procedimientos

Es necesario disponer de una descripción escrita de las actividades relacionadas con una notificación de sospecha de reacción adversa. Para decidir si un determinado proceso se ha realizado correctamente o no, es preciso poder cotejarlo con una normativa establecida previamente.

Los procedimientos operativos de trabajo (también conocidos como SOP, del inglés *Standard Operating Procedures*) constituyen una parte muy importante de la documentación de un Sistema de Garantía de Calidad, y se definen como las instrucciones escritas y detalladas para lograr la uniformidad en la realización de una actividad específica. Son la base fundamental para las auditorías internas o externas.

De forma orientativa, debe disponerse de procedimientos escritos y de los registros correspondientes de las actividades realizadas en las siguientes áreas:

1. Recogida y transmisión de la información.

- Recepción de notificaciones.
- Validación de la información.
- Documentación de la reacción adversa.
- Obtención de información complementaria.
- Transmisión de notificaciones.

2. Actividades de carácter administrativo.

- Carga de datos en la base de datos.
- Archivo de la documentación.
- Protección de los registros informáticos.
- Modificación de datos.

3. Evaluación de notificaciones y elaboración de informes.

- Aceptación y rechazo de notificaciones.
- Elaboración de información de retorno.
- Evaluación y codificación de notificaciones.
- Elaboración de informes.
- Prevención de duplicaciones.
- Detección y manejo de señales de alerta.

En todos los Procedimientos Operativos de Trabajo deben estar identificados como mínimo con los siguientes datos:

- Nombre del procedimiento y código que se le ha asignado.
- Fecha de su redacción definitiva.
- Nombre y firma de la persona que lo ha elaborado.
- Nombre y firma del responsable que lo ha aprobado.
- Nombre y firma del responsable de Garantía de Calidad.
- Nombre de los Procedimientos Operativos de Trabajo relacionados.
- Circulación de ejemplares: Se debe definir que personas o departamentos o secciones tienen copia del mismo.

N) Documentación adicional

La documentación adicional es toda aquella que viene a completar la información contenida en el formulario de recogida de reacción adversa. Puede consistir en informes de conversaciones telefónicas con el notificador, documentos en soporte papel o informático, copias de informes médicos, copias de pruebas complementarias, correspondencia relacionada con la notificación, informe de evaluación, informe de codificación, informe de experto u otras.

Esta documentación debe mantenerse archivada junto a la notificación original en el mismo expediente durante todo el tiempo que éste se conserve.

O) Sistemas informáticos

Cuando se utilicen sistemas informáticos, deberán estar validados. Se deberá disponer de procedimientos que contemplen las siguientes operaciones de los sistemas informáticos utilizados:

- Funcionamiento del sistema.
- Mantenimiento.
- Seguridad.
- Control de acceso y copias de seguridad.

Esto se traduce en que se deberán hacer copias de seguridad de la información regularmente. Los registros deben conservarse al menos 5 años, o de acuerdo a la legislación de cada país.

Además, se debe tener una lista de personas que estén autorizadas a introducir y hacer cambios en los datos. El acceso a la documentación debe estar restringido sólo a personas autorizadas y cualquier acceso debe quedar registrado.

Cualquier modificación a los datos originales durante el procesamiento, debe hacerse permitiendo que puedan conocerse los datos anteriores y las observaciones con los datos procesados, garantizando la trazabilidad de los mismos. Debe indicarse el motivo del cambio y quedar registrado.

Se deben realizar controles periódicos de la calidad de los datos con la finalidad de detectar errores sistemáticos de codificación y procesamiento de los datos.

Los responsables del centro decidirán los programas informáticos para usar. Se puede obtener información y asistencia en el UMC. La base de datos debe tener los campos necesarios para la valuación de los análisis de casos y seguimiento. Puede no ser eficiente (costo-efectivo) diseñar desde la improvisación un sistema informatizado o computarizado para el tratamiento de las notificaciones de reacciones adversas. Existen programas comerciales que han sido probados adecuadamente y pueden adaptarse al usuario según las necesidades locales, incluyendo el idioma autóctono.

II. Gestión de las notificaciones

Para gestionar toda la información de un Centro es importante disponer del recurso humano con las herramientas tecnológicas que permitan hacer retroalimentación continua, oportuna y valiosa a los reportantes. Esto a fin de incentivar las actividades de notificación, y además, para que sirvan de apoyo en procesos de análisis e investigaciones.

La gestión de las notificaciones implica que el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando recibe las tarjetas amarillas o notificaciones, realiza las siguientes actividades:

- Considerar todas las notificaciones realizadas por profesionales sanitarios. Cuando la notificación provenga de un profesional sanitario que no sea médico, es conveniente que exista la posibilidad de recabar información complementaria del prescriptor o médico responsable del paciente. Cuando el que notifica es un consumidor o paciente, es importante obtener el permiso para contactarse con el profesional médico que lo atendió para obtener información médica precisa.
- Verificar que la notificación contenga la información mínima para ser considerada válida: un notificador identificable (nombre, dirección y profesión); un paciente identificable (nombre y/o historia clínica, sexo, edad, fecha de nacimiento), uno o varios medicamentos sospechosos identificados y una o varias reacciones adversas. Además, es importante conocer la fecha de inicio de la reacción adversa.

- Realizar el máximo esfuerzo para obtener la información completa y necesaria según las características del evento adverso. Esta información mínima permite la generación de señales o alertas, pero es insuficiente para su evaluación. Si la notificación inicial no se realiza por escrito, esta debe ser validada.
- Realizar un seguimiento de las notificaciones incompletas, principalmente cuando se refieren a eventos adversos graves o inesperados, para obtener información adicional a partir del notificador inicial y/o de otros documentos o fuentes disponibles. Como por ejemplo el informe de alta hospitalaria, resultados de pruebas de laboratorio, informe del especialista, prescripciones u otros.
- Establecer procedimientos para estimular la notificación entre los profesionales sanitarios, haciendo especial énfasis en la notificación de reacciones adversas inesperadas o graves y en aquellas que involucran a medicamentos de reciente comercialización.

En las primeras etapas del centro, las notificaciones de casos pueden tratarse manualmente. Cuando las notificaciones se incrementan, se recomienda utilizar un sistema computarizado que permita este proceso y la recuperación de los casos, según los medicamentos sospechosos y las reacciones adversas.

El sistema que se utilice debe incluir un fichero jerárquico de medicamentos que permita registrar bien por el nombre genérico del medicamento, el nombre comercial y por la categoría terapéutica. De forma similar, se debe emplear una terminología jerárquica de reacciones adversas. Esto es necesario para admitir el registro específico de los detalles de la información del caso, y permiten también recuperar la información por niveles superiores.

A) Métodos de envío de notificaciones

Los métodos para enviar las notificaciones (correo electrónico, fax, Internet, correo, llamadas telefónicas) varían de acuerdo a la infraestructura local y tecnología:

El correo, fax, y llamadas telefónicas son las más ampliamente usadas, debido a que son los más disponibles.

Para las notificaciones recibidas por correo electrónico o Internet, se debe organizar un proceso racional; esto puede ser muy rápido y fácil, pero establecer la infraestructura técnica puede ser costoso.

B) Cómo mejorar la notificación

Se deben establecerse procedimientos para estimular la notificación de profesionales sanitarios, tales como:

- Fácil acceso a las tarjetas amarillas (o formularios, boletas, fichas) con franqueo en destino y otros medios de notificación, como el correo electrónico o a través de la página web.
- Acuse de recibo, agradeciendo cada notificación de sospecha de reacción adversa, mediante carta personal o llamada telefónica.
- Proporcionar retroalimentación a los notificadores en forma de artículos en revistas, boletines de reacciones adversas u hojas informativas.
- Participación del personal de los centros en reuniones científicas o cursos educativos, tanto de pregrado, como de postgrado.
- Colaboración con comités locales de farmacovigilancia o de medicamentos y colaboración con asociaciones profesionales.
- Integración de la farmacovigilancia en el desarrollo de la Farmacia clínica y Farmacología clínica del país.

C) Codificación y registro de datos

Se debe definir la codificación y el registro de los datos para el Centro:

- El sistema de Farmacovigilancia debe asumir las categorías de codificación y las terminologías adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las conferencias internacionales de armonización).
- La codificación debe realizarse conforme a lo establecido en el manual de codificación.
- El Centro Nacional o coordinador debe realizar controles periódicos de la calidad de los datos con la finalidad de detectar errores sistemáticos de codificación y carga.

- La gestión de los datos debe permitir que se proteja la identidad de las personas, tanto del notificador como del evento, como fuera definido en Características de las notificaciones.
- Se debe garantizar la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información.
- Se debe registrar la fecha de recepción y asignar un número de identificación a cada notificación.

Es deseable utilizar terminologías aceptadas internacionalmente para los medicamentos y las reacciones adversas:

- Los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, por ejemplo utilizando el Diccionario de Medicamentos de la OMS (WHO Drug Dictionary) que se basa en la nomenclatura DCI/INN y en la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) de la OMS.
- Para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la Terminología de Reacciones Adversas de la OMS, (WHO-ART Adverse Reaction Terminology), u otra terminología aceptada internacionalmente como MedDRA, (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y para la transmisión internacional de datos.

Se debe prestar especial cuidado para conseguir compatibilidad con los requerimientos de notificación establecidos en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

Como ya se mencionó, en el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC) se pueden solicitar las instrucciones detalladas sobre cómo organizar los datos informatizados de cada notificación para su envío a la base de datos de la OMS.

Recientemente, se ha implementado el MedDRA en la Vigibase (base datos del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala), este es un paso muy importante para la detección de señales.

Esto ayuda al intercambio, educación, entrenamiento, investigación y evaluación de las reacciones adversas.

D) Revisión de la base de datos

Una base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es una fuente importante de información para la detección de señales de seguridad. A partir de las cuales puede surgir la necesidad de desarrollar estudios para confirmarlas, caracterizarlas, cuantificarlas y valorarlas.

Para tal fin se requiere que la base de datos tanto locales o propias de cada institución estén ligadas a bases de datos que acumulen la información regional y globalmente para los propósitos de la farmacovigilancia.

Se deben tomar las medidas pertinentes para evitar la existencia de notificaciones duplicadas en la base de datos, desde antes del ingreso de los datos a la base, los casos duplicados identificados se deberán combinar en un solo caso.

En cualquier estado en el que se pueda consignar información de eventos adversos (papel, electrónico, etc.), así como el procesamiento de los datos de farmacovigilancia, se deben tomar medidas necesarias para asegurar la seguridad y confidencialidad de la información allí descrita.

Se evaluará de la siguiente manera:

- Para cargar la base de datos es muy importante verificar que todos los campos de la base estén completos según el Instructivo de la base de datos.
- Se pondrá como evento adverso principal al que defina la gravedad del paciente.
- Definir la causalidad: se utilizará como método común de evaluación de la relación de causalidad entre las sospechas de RAM y los tratamientos farmacológicos, las definiciones de causalidad de la OMS y el Algoritmo de Naranjo o FDA.
- Revisión: el Centro designado revisará los datos procedentes de otros Centros periféricos homogeneizando la información, la cual será enviada al Centro Nacional 2

veces al mes, los días 15 y 30 de cada mes. En el mes de Diciembre se hará un solo envío, el día 20.

- La base de datos nacional podrá ser utilizada para informes periódicos, investigaciones sobre RAM, docencia, retroalimentación del sistema, consultas de información, tesis de terminación de diplomado, especialidad, maestría y doctorado, conservando el principio de confidencialidad de la misma.

E) Evaluación de notificaciones

Para que las notificaciones puedan influenciar la seguridad, se requiere del análisis de expertos y la diseminación de la lección aprendida. La sola colecta de los datos contribuye poco al avance en la seguridad de los pacientes. Se requiere del análisis de expertos y supervisar los datos para determinar las tendencias del seguimiento. El sistema de respuesta es más importante que el sistema de notificación.

En la evaluación de las notificaciones de casos se pueden distinguir los siguientes aspectos:

a. Calidad de la información: exhaustividad e integridad de los datos, calidad del diagnóstico, seguimiento).

b. Codificación: como ya se señaló en el punto anterior, los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, (*WHO Drug Dictionary*) o por medio de la Clasificación ATC de la OMS (es una clasificación anatómo-terapéutica-química de los medicamentos) y para la codificación de las reacciones adversas se debe utilizar la WHO-ART o MedDRA.

c. Relevancia: de la detección de nuevas reacciones, la regulación de medicamentos o de valor educativo o científico. Especialmente pueden hacerse las siguientes preguntas:

- **¿Medicamento nuevo?** Los medicamentos comercializados que lleven menos de 5 años en el mercado se consideran normalmente "nuevos medicamentos"
- **¿Reacción desconocida?** Por ejemplo, no incluida en la Ficha Técnica autorizada o Resumen de las Características del Producto (*Summary of Product Characteristics-SPC*). También, es importante saber si la reacción está descrita en la literatura, por

ejemplo, en el Formulario Nacional, en Martindale, en *Meyler's Side Effects of Drugs*, o consultar al Centro Internacional de Uppsala si existen antecedentes en otros países.

- **¿Reacción grave?** Es la magnitud del efecto provocado por una reacción adversa en un individuo, pudiéndose calificar de leve, moderada o severa, según afectó o no, y en qué medida afectó al desarrollo de la actividad cotidiana del paciente.

d. Identificación de notificaciones duplicadas. Ciertas características de un caso (sexo, edad o fecha de nacimiento, fechas de exposición al medicamento y otro) pueden utilizarse para identificar si una notificación está duplicada.

e. Evaluación de la causalidad o imputación. Se han desarrollado diferentes aproximaciones para alcanzar una determinación estructurada de la probabilidad de una relación causal entre la exposición al medicamento y los efectos adversos, como por ejemplo la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO (. Estos sistemas se basan principalmente en los siguientes aspectos: *la relación temporal* entre la administración del medicamento y el acontecimiento, *la plausibilidad médica o farmacológica* (signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, mecanismo), *probabilidad o exclusión* de otras causas.

Para la evaluación de la relación causa-efecto (causalidad e imputabilidad) se aplica el algoritmo de Naranjo y colaboradores. Dicho algoritmo, sus características y utilización se explican de manera clara en el tema 1.6.3. (Metodología de estudio de las RAM) de éste trabajo.

No todas las tarjetas contienen esta información, se puede intentar obtener información adicional por teléfono o correo electrónico a partir del notificador. En general, los datos que se suelen solicitar son los referentes a posibles enfermedades subyacentes, otros medicamentos tomados por el paciente que pudieran no haber sido mencionados en la notificación original, efectos del mismo medicamento o de otros similares en tomas anteriores u otra información relevante (como dosis, vía de administración, duración del tratamiento, edad). Casi siempre se solicita información adicional cuando las notificaciones describen patologías graves, reacciones adversas previamente desconocidas o hacen referencia a medicamentos de reciente.

F) Gravedad de las reacciones

La gravedad de las reacciones se clasifica en cuatro categorías: letales o fatales, graves moderadas y leves. Dicha clasificación se describe más ampliamente en el tema 1.6.2. (Clasificación de las RAM) de éste trabajo.

G) Secuencia cronológica

Se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Pueden ser:

1. Administración previa del medicamento y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
2. Administración del medicamento previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico.
3. No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.
4. Según los datos de la notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado

H) Mecanismos de las reacciones adversas

Para definir el mecanismo por el cual se producen las RAM, se presentan algunos inconvenientes derivados del desconocimiento de todas las propiedades del medicamento administrado así como del mecanismo de producción de las reacciones adversas, la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson cita es la más aceptada. Dicha clasificación se explica claramente en el tema 1.6.2. (Clasificación de las RAM) de éste trabajo.

III. Las Buenas Prácticas y la Gestión de riesgos.

La Farmacovigilancia involucra principalmente la identificación de señales de alerta o seguridad. También debe analizar los riesgos de los medicamentos una vez que están en el mercado. De acuerdo a esto se pueden definir dos fases Análisis de riesgos y Gestión de riesgos.

El análisis de riesgos se ocupa de la identificación, la cuantificación y la evaluación de los riesgos.

Mientras que la Gestión se ocupa de la implementación y del seguimiento de las medidas regulatorias adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud y/o la población en general, y determinar las medidas preventivas. El análisis de riesgo está conducido por el dato mientras que la gestión de riesgo es el conducido por la acción y las decisiones tomadas constituyen un puente entre las dos áreas como se muestra en la figura siguiente (Fig.9):

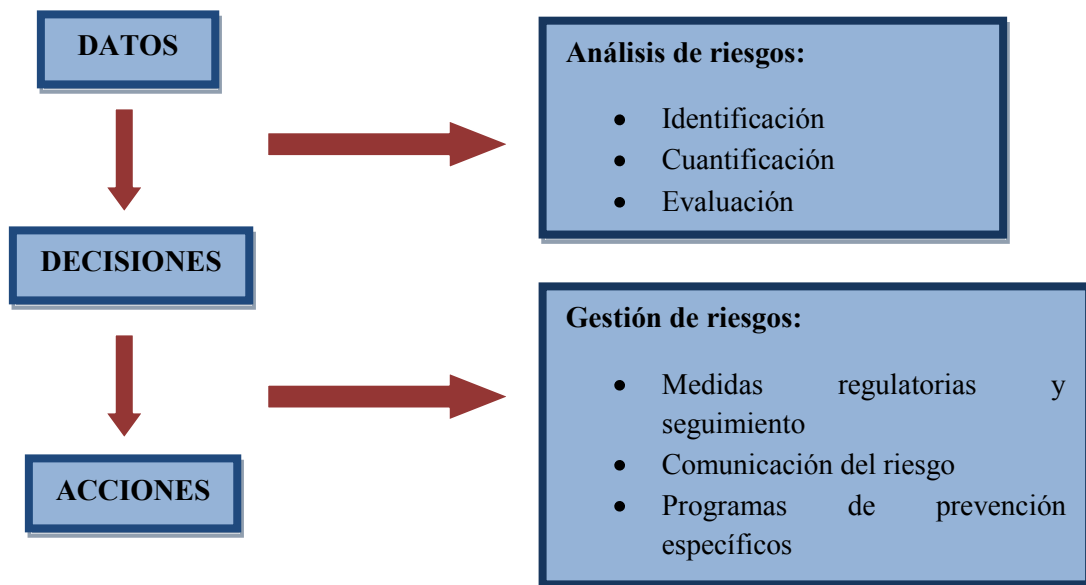


Figura. 9. Esquema de gestión y manejo de riesgos para las notificaciones de RAM.

Luego de la entrada de datos de acuerdo a las buenas prácticas, se realiza el Análisis de Riesgos en tres pasos y luego se aplica la Gestión de riesgos:

- Identificación de riesgos
- Cuantificación de riesgos
- Evaluación de riesgos.
- Gestión de riesgos
- Comunicación de riesgos

A) Identificación de riesgos

Generación de señales y evaluación de la causalidad de informes de casos y series de casos individuales.

Una señal es la información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada. Una señal de seguridad o alerta se refiere a una inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían ser esperados a estar asociados con el uso de un producto. Las señales generalmente indican la necesidad de futuras investigaciones las cuales pueden conducir o no a la conclusión de que el medicamento causó el evento. Después que una señal es identificada, adicionalmente debe ser evaluado si esta señal representa un riesgo potencial en la seguridad, y si otras acciones deben ser tomadas.

Se evaluarán las señales generadas a través de la notificación voluntaria u otros métodos, y se realizará una revisión cuidadosa de los casos y una búsqueda de casos adicionales. Estas señales pueden proceder de estudios de post comercialización u otras fuentes, como datos preclínicos y eventos asociados con otros productos de la misma clase farmacológica, principalmente se detectan por:

- Descripciones de pacientes aislados.
- Publicación de casos en la literatura biomédica.
- Notificación espontánea al Sistema de Farmacovigilancia.

- Estudios observacionales en poblaciones: estudios de casos y controles o de cohortes. y, estudios experimentales: ensayos clínicos.
- Es posible que un sólo caso notificado, bien documentado, pueda ser visto como una señal, particularmente si describe una reexposición positiva o el evento es extremadamente raro en la ausencia del medicamento usado.

B) Análisis descriptivo de una serie de casos

Se evaluará la causalidad de los casos individuales, y si uno o más casos, pueden indicar una señal de seguridad que requiera de una investigación adicional.

Para la evaluación de la relación causal entre el uso de un medicamento y la ocurrencia del evento adverso se tendrá en cuenta:

- La ocurrencia del evento adverso en el tiempo esperado, por ejemplo, reacción alérgica que ocurre dentro de los días de terapia, cánceres que desarrollan después de años de la terapia
- La ausencia de síntomas que relacionan el evento a la exposición.
- La evidencia de discontinuación positiva del tratamiento o la reexposición positiva.
- La consistencia del evento con los efectos farmacológicos/toxicológicos establecidos del medicamento, o para las vacunas, la consistencia con los mecanismos inmunológicos establecidos de la lesión.
- La consistencia del evento con los efectos conocidos de otros medicamentos de la misma clase.
- La existencia de otras evidencias de apoyo (Estudios Preclínicos, Ensayos Clínicos, y/o Estudios Farmacoepidemiológicos de Seguridad).
- Ausencia de explicaciones alternativas al evento, por ejemplo, no hay medicaciones concomitantes que pudieran contribuir con el evento; o no hay condiciones médicas de morbilidad.

En el caso que se detecte una serie de casos, es recomendable un resumen descriptivo de la información clínica para caracterizar el riesgo de seguridad potencial y para identificar, en lo

posible, potenciales factores de riesgo. Una serie de casos normalmente incluye el siguiente análisis:

- Las manifestaciones clínicas, resultados del laboratorio y el curso del evento.
- Las características demográficas de los pacientes con los eventos (por ejemplo, edad, sexo, raza).
- La duración de la exposición.
- El tiempo de iniciación de la exposición del producto al evento adverso.
- Las dosis usadas en los casos, incluyendo las dosis etiquetadas, las mayores dosis de uso y la dosis tóxica.
- El uso de medicaciones concomitantes.
- La presencia de condiciones mórbidas, particularmente cuando no se conoce la causa del evento adverso. También si están bajos los niveles hepáticos y del deterioro o renal.
- La vía de administración (por ejemplo, oral vs. parenteral) y los lotes usados en los pacientes con los eventos.
- Los cambios en la proporción de notificación del evento durante un tiempo o ciclo de vida de producto.

C) Explotación de datos para la identificación de asociaciones entre medicamentos y eventos adversos

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

En los varios pasos de la identificación y la evaluación de los riesgos, el examen sistemático de las notificaciones de eventos adversos usando explotación de datos se puede proveer información adicional acerca de la existencia de eventos adversos reportados para un

medicamento. Por aplicación de las técnicas de explotación de datos a bases de datos extensas como las de UMC o FEDRAF o el sistema de Farmacovigilancia Español, o las de FDA; es posible identificar un evento adverso inusual, o inesperado relacionado con el medicamentos que garanticen futuras investigaciones.

La explotación de datos puede ser usada para aumentar las estrategias de detección de señales existentes y es especialmente útil para evaluar patrones y/o tendencias en el tiempo y eventos asociados a interacciones farmacológicas. El uso de la explotación de datos puede proporcionar información adicional sobre la existencia o características de una señal. La explotación de datos no es una herramienta útil para establecer atribuciones de causalidad ente el producto y los eventos adversos.

Es de utilidad para identificar eventos raros o inesperados brindando oportuna información a las investigaciones que se realicen. Se pueden investigar:

- Nuevos eventos adversos no declarados en el etiquetado, sobre todo si son graves.
- Un aparente incremento en la gravedad de un evento declarado en el etiquetado.
- Un aumento de la frecuencia de eventos adversos graves raros.
- Nuevas interacciones entre medicamentos, medicamento-alimentos, o medicamento–suplementos.
- Las poblaciones de riesgo previamente no reconocidas (por ejemplo, poblaciones con predisposiciones raciales o genéticas específicas o morbilidades).
- La confusión real o potencial del nombre de un medicamento, etiquetado, empaquetamiento o uso.
- Las preocupaciones que se generen de la manera en como un medicamento es utilizado (por ejemplo, eventos adversos, defectos de calidad o efectividad terapéutica, etiquetados con altas dosis, o en poblaciones no recomendadas para el tratamiento).
- Preocupaciones que se generen del inadecuado potencial de implementación de planes de acción para la minimización de riesgos.
- Otras preocupaciones identificadas por los Sistemas de Vigilancia establecidos.

Los resultados obtenidos con estos métodos se analizaran por un grupo de expertos multidisciplinario.

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

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

También se debe analizar en el contexto epidemiológico, esto incluye:

- Una descripción de la base de datos usada,
- Una descripción de las herramienta de minería de datos usada (algoritmo, eventos de los medicamentos y estratificaciones del análisis) una referencia apropiada y
- Una cuidadosa evaluación individual de las notificaciones de casos y otra información relevante de seguridad relacionada a una combinación medicamento con el evento de interés, por ejemplo resultados preclínicos, farmacoepidemiología y otros estudios disponibles.

Estimación de frecuencias cuando existen observaciones incompletas

En la estimación de frecuencias de reacciones adversas se presenta a menudo el problema de que hay observaciones incompletas: pacientes que abandonan, pérdidas de seguimiento, etc. Aunque existen métodos estadísticos para tratar este tipo de observaciones, nos encontramos que no se suelen utilizar cuando se estiman frecuencias de reacciones adversas y que los datos perdidos simplemente se ignoran, con lo que probablemente la frecuencia estimada resulta optimista.

Otro problema que se presenta en la estimación de frecuencias de reacciones adversas es que, salvo cuando se trata de reacciones graves o incluso fatales, éstas pueden ocurrir en repetidas ocasiones para el mismo paciente, en cuyo caso además de considerar el número de pacientes con reacción adversa, es necesario también indicar el número de veces que éstas ocurren.

D) Generación de señales

Es responsabilidad de los técnicos en Farmacovigilancia, evaluar periódicamente la información contenida en la base de datos con el fin de identificar señales:

1. Las señales generadas se deben discutir en reuniones del Centro Nacional o Coordinador, donde también se deben valorar la pertinencia de proponerlas como asunto para discusión con la autoridad nacional reguladora.
2. Cuando se considere que la señal que se ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato a todos los Centros de Farmacovigilancia.

E) Cuantificación de Riesgos

Cuantificación de la fuerza de asociación

Una vez que un presumible nuevo riesgo de un medicamento ha sido identificado, el siguiente paso será cuantificar la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento y su impacto en términos de salud pública. Si bien la notificación espontánea ofrece a menudo una aproximación razonable al problema de la relación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, no permite cuantificar la fuerza de la asociación ni estimar la incidencia con la que aparece.

La utilización de datos de consumo de medicamentos permitirá una aproximación del denominador expresándolo en meses o años de tratamiento a partir de la dosis diaria media, o bien en prescripciones para poder calcular el riesgo.

F) Estudios para cuantificar riesgos

En la mayoría de las ocasiones este segundo paso del análisis de riesgos solo podrá hacerse con rigor a través de estudios epidemiológicos analíticos. Se pueden utilizar diferentes diseños de los Estudios de Vigilancia postcomercialización que permitan cuantificar riesgos. Estos tienen

la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de RAM y el uso de un medicamento, pueden ser:

Estudios analíticos observacionales: Se clasifican en dos grandes tipos atendiendo al criterio de selección de los pacientes: los estudios de cohorte y los de casos y controles.

Ensayos clínicos controlados: Es el paradigma de la investigación clínica y la herramienta básica para evaluar la eficacia de los medicamentos. Su aplicación en la evaluación de la seguridad después de la comercialización, sin embargo, se suele considerar poco eficiente, salvo en aquellos casos en los que el problema de seguridad constituya un objetivo muy definido, suficientemente frecuente y, sobre todo, cuando concurren factores de confusión de difícil ajuste (especialmente la confusión por indicación).

Los estudios de cuantificación de riesgos se definen y explican de forma más detallada en el tema 2.5 de este trabajo (Metodología de estudio e investigación en Farmacovigilancia).

IV. Evaluación de riesgos

A) Evaluación de la Relación Beneficio/Riesgo

El tercer paso del análisis es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado, es aceptable para la sociedad y en qué condiciones. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento, debe considerarse su beneficio potencial y los riesgos y beneficios de las alternativas terapéuticas cuando existan. En definitiva, procurar establecer si la relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable.

Resulta difícil cuantificar esta relación, entre otras razones, porque el beneficio y riesgo no suelen expresarse en las mismas unidades, por ejemplo, muertes prevenidas por el tratamiento versus muertes inducidas por reacciones adversas. Pero incluso en esta situación particular, es muy probable que el número de muertes no recoja enteramente el beneficio del medicamento, la calidad de vida, ni tampoco todos sus riesgos. También, dificulta que no haya una definición clara respecto al límite que separaría lo aceptable de lo inaceptable, fuera del ámbito de cada individuo.

La evaluación de la relación beneficio/riesgo es un proceso que requiere datos, a los que hay que añadir un elemento de valor. Para la evaluación de la aceptabilidad social de los riesgos asociados es necesario utilizar el asesoramiento de expertos o comités de expertos. Las relacionadas con la cuantificación y evaluación del riesgo:

- Supervisión, aprobación y asesoría en estudios farmacoepidemiológicos.
- Revisión sistemática de la literatura científica y de cualquier otra información sobre reacciones adversas a medicamentos y sobre los principios activos motivo de las notificaciones.

B) Gestión de Riesgos

El manejo de riesgos es un proceso repetitivo de evaluación del balance beneficio/riesgo de un medicamento. Consiste en el desarrollo e implementación de herramientas para la minimización del riesgo preservando los beneficios, herramientas que implican la reevaluación continua del balance riesgo/beneficio, y que conducen a hacer ajustes, si es apropiado, para la minimización de riesgos con un incremento subsiguiente del balance beneficio/riesgo. Este proceso deberá ser continuo a través del ciclo de vida del producto, con los resultados de la evaluación de riesgo, el responsable de un producto tomará decisiones para disminuir el riesgo.

El novedoso concepto de Sistema de Gestión de Riesgos en las autoridades reguladoras de medicamentos fue introducido en la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, al considerar las guías de eficacia y calidad de ICH de gestión de los riesgos de calidad y planes de riesgo en farmacovigilancia, y constituyen una etapa de desarrollo superior en la garantía de calidad, seguridad y eficacia de los productos y procesos que deberán ser valorados para su inclusión en nuestro contexto.

Concluida la fase de análisis del riesgo, todo queda dispuesto para llevar a cabo las acciones oportunas, que denominamos como gestión de los riesgos. Desde el punto de vista específico de la farmacovigilancia tres son las acciones relevantes:

- Adoptar medidas administrativas de reducción del riesgo.

- Comunicar a los profesionales sanitarios y a los pacientes la existencia del riesgo, las medidas adoptadas y las recomendaciones al respecto.
- Establecer estrategias específicas de prevención.

Las actividades relacionadas con la gestión del riesgo incluyen:

- Elaboración, aprobación y envío de los comunicados, interinstitucionales o informativos.
- Gestión de respuesta a las solicitudes de información por parte de los notificadores y del público en general.
- Comunicación de restricciones urgentes a medicamentos por motivos de seguridad y modificaciones de las condiciones de autorización relativas a farmacovigilancia.
- Evaluación y comunicación inmediata de cambios en la relación beneficio/riesgo de los medicamentos a la industria farmacéutica y a los profesionales sanitarios.
- Coordinación de procesos de capacitación, entrenamiento y asesoría a los miembros de la red de notificación y a los profesionales de salud.
- Difusión de información y educación a la población general sobre los problemas relacionados con medicamentos y el uso adecuado de los mismos.

C) Plan de Minimización de los Riesgos

Para asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos los laboratorios farmacéuticos deben buscar maximizar los beneficios y minimizar los riesgos. Para la mayoría de los medicamentos, las medidas de minimizar los riesgos son suficientes. Estas medidas que involucran una buena descripción en el prospecto de los usos de medicamento, de la seguridad y de la eficacia. Además, de actualizaciones constantes provenientes de las evaluaciones post comercialización, con los nuevos beneficios, formulaciones, indicaciones. Sin embargo es importante y aconsejable diseñar un Plan de Minimización de los Riesgos.

Este término significa un programa estratégico de seguridad para alcanzar metas y objetivos específicos, para minimizar los riesgos conocidos de los medicamentos mientras se preservan sus beneficios. Puede ser considerado también como un Plan selectivo de acción de seguridad, tal como fue definido por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH *E2E*:

Pharmacovigilance Planning). El desarrollo de un plan de minimización se aplica tanto en las fases preclínica, clínica y postcomercialización de los medicamentos. Sólo con la información apropiada entre estos estudios, el intento de uso y población de aplicación se puede desarrollar un plan efectivo.

Es recomendable que este plan se desarrolle con objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar las metas y esto dependerá del tipo frecuencia y severidad del riesgo específico. Actualmente, se usan una variedad de herramientas en los planes de minimización de los riesgos, que se encuentran en tres categorías:

- Educación orientada y dirigida a comunicar los riesgos y los comportamientos de seguridad a los profesionales de la salud. Son cartas y entrenamientos específicos;
- Sistemas de recordatorio de procesos, o forma de adoptar usos y prescripciones de que reduzcan el riesgo. Son entrenamientos con evaluación, consentimiento a los pacientes, sistemas de recogida de datos en las farmacias entre otros; y
- Sistemas de acceso que guíen el uso, la prescripción y la dispensación de los medicamentos a las poblaciones adecuadas. También que el acceso les confiera mayores beneficios y minimizar los riesgos particulares. Estos son prescripción por especialistas, comercialización limitada a ciertas Farmacias, dispensación a los pacientes con pruebas de laboratorio.

En el diseño del plan, siempre se debe analizar caso por caso de acuerdo al medicamento y teniendo en cuenta:

1. La naturaleza y la relación beneficio/riesgo conocida. Hay que evaluar:
 - Tipo, magnitud, y frecuencia de riesgos y beneficios.
 - Poblaciones de mayor riesgo o las que tengan mayor beneficio.
 - La existencia de tratamientos alternativos.
 - La reversibilidad de los eventos adversos observados.
2. La prevención de los eventos adversos:
3. La probabilidad de beneficios.

También es importante que en el diseño de plan se evalúe durante su desarrollo y sus herramientas para que sea realmente costo efectivo.

D) Medidas administrativas de reducción del riesgo

Las Autoridad Reguladora Nacional y los laboratorios farmacéuticos, como responsables de la autorización y de la comercialización del medicamento, son las encargadas de tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo que pueda presentar su uso. La decisión de tomar una medida de carácter regulador, debe tener en cuenta la aceptabilidad social del riesgo en función del beneficio que procura, si bien otros factores suelen entrar en juego, cuando la información disponible es insuficiente o dudosa. Las medidas pueden ser diversas, desde informar del nuevo riesgo, hasta la retirada inmediata del medicamento. Esta decisión debe ser basada en evidencias, experiencia, objetividad y transparencia.

Las medidas administrativas de reducción de Riesgo llamadas *Medidas Sanitarias de Seguridad* dependerán del riesgo detectado, que pueden ser clasificados de la siguiente manera:

- 1) Riesgo inminente o grave para la salud
- 2) Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso
- 3) Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso.
- 4) Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso

Riesgo inminente o grave para la salud:

- La retención de lotes del medicamento o todo el producto del mercado.
- Puesta en cuarentena.
- Clausura temporal parcial o total de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico de forma temporal, parcial o total.

Riesgo aceptable en todas las condiciones de uso

Se considerará el mantenimiento en el Registro Sanitario o del régimen de la comercialización y adoptarán las siguientes medidas:

- Inclusión de información en la hoja informativa y prospecto.
- Introducción de información para aclarar especificidades de las reacciones adversas, brindando recomendaciones para el tratamiento de las mismas.
- Introducción de nueva información para aclarar la forma apropiada de utilizar el producto y su administración, la utilización de bajas dosis, terapias alternativas o uso concomitante con otro medicamento con el objetivo de prevenir riesgos.
- Se comunicará la información necesaria sobre esta introducción o ante la evidencia de que se han producido sospechas infundadas o la ausencia de riesgos para la salud pública, así como la adopción de medidas adicionales para prevenir los riesgos.
- Liberación de lote(s) del producto del mercado o todo el producto del mercado retenidos o en cuarentena.

Riesgo solo aceptable en determinadas condiciones de uso.

Se considerará la modificación al Registro Sanitario o alteración del régimen de la comercialización:

- Reducción de la dosis recomendada.
- Restricción de indicaciones terapéuticas.
- Eliminación de una o más indicaciones.
- Introducción de nuevas reacciones adversas, contraindicaciones, advertencias, precauciones interacciones medicamentosas.
- Eliminación de informaciones.
- Restricción a ciertos grupos de población.
- Recomendación de la realización de pruebas de seguimiento clínicas o analíticas.
- Restricción del nivel de dispensación:
- Uso exclusivo de hospital.
- Venta por receta médica.

- Uso por servicios determinados.
- Medicamentos de especial control.
- Programas de monitoreo intensivo o de uso compasivo.
- Restricción del nivel de prescripción a determinadas especialidades.
- Restricción de ciertas presentaciones.
- Cambios en la forma farmacéutica.
- Cambios en el envase.
- Modificación de la presentación.
- Cambios en la formulación.
- Cambios en la composición
- Cambios en el almacenamiento o forma de preparación.

Riesgo inaceptable en todas las condiciones de uso

En el caso que:

- Resulte ser nocivo o no seguro en las condiciones normales de empleo
- Resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Por cualquier otra causa que suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas.
- Muestre una relación beneficio/riesgo desfavorable.

Medidas Sanitarias de Seguridad:

- Retirada de lote(s) del producto del mercado.
- Retirada del producto o ingrediente farmacéutico activo del mercado. Puede ser inmediata o progresiva, a solicitud del titular del registro o por mandato legal. Esta medida trae consigo en todos los casos la Suspensión o cancelación del Registro Sanitario o Registro Sanitario Temporal.
- Decomiso.
- La destrucción del producto.
- Multas.

- El desvío a otros usos del producto en los casos que proceda.
- Clausura temporal o permanente, parcial o total de las actividades o servicios.
- Clausura del establecimiento farmacéutico de forma temporal o permanente, parcial o total.

E) Comunicación de riesgos

Informes Periódicos de Seguridad

Los Informes Periódicos de Seguridad, son documentos oficiales donde se presentan todos los datos de farmacovigilancia, de un medicamento en un determinado periodo, marcado por su fecha de autorización.

El objetivo es que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos de notificaciones, evalúen la información de seguridad recogida y la presenten de manera estandarizada a la Autoridad Reguladora que ha aprobado el medicamento. Tienen que brindar la experiencia nacional e internacional sobre la seguridad de un medicamento, con los objetivos de:

1. Comunicar toda la nueva información relevante sobre seguridad procedente de fuentes adecuadas.
2. Presentar de forma resumida la situación de la Autorización de Comercialización en distintos países y cualquier modificación importante relacionada con la seguridad.
3. Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluación de la seguridad y decidir si se modifica la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.

Los individuos tienen derecho a ser informados verazmente y de forma completa sobre los riesgos que para su salud pueden llegar a tener las nuevas tecnologías y sólo excepcionalmente, para evitar un mal mayor, podría justificarse la no comunicación total o parcial de la información.

Este planteamiento ético, constituye el modo más eficaz de gestionar las situaciones de riesgo. En farmacovigilancia existe un cierto consenso en considerar que el procedimiento más

apropiado es el que involucra a los profesionales sanitarios como receptores primarios de la información, lo que les permite actuar como referencia para el ciudadano potencialmente afectado. Sólo después de esta primera fase es cuando la noticia del riesgo debiera, en su caso, ponerse en conocimiento de la población, bien sea a través de los medios de comunicación de masas o de otros procedimientos.

Es importante distinguir dos situaciones diferentes: cuando se trata de un riesgo conocido y cuando es un riesgo emergente.

La primera debe formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. Como norma la información debería ser lo más completa posible, dentro de lo que el paciente sea capaz de ir asumiendo, partiendo desde luego de unos mínimos que serían los riesgos considerados evitables y los graves impredecibles. La información complementaria por escrito, especialmente cuando no exista un prospecto genuino dirigido al paciente, puede ayudar mucho en esta labor.

En relación con la segunda situación, un riesgo emergente, se ha discutido sobre el modo más adecuado de informar a los ciudadanos para que tomen decisiones consecuentes sin crear innecesarias situaciones de pánico y alarma social, pero de momento no existen directrices asumidas por todos que sirvan de guía y eviten las improvisaciones, siendo todavía una asignatura pendiente para la mayoría de las Autoridades Reguladoras de medicamentos.

Se diseminarán las medidas adoptadas utilizando canales de comunicación apropiados, tales como:

- El etiquetado oficial establecido (envase primario, envase secundario, literatura interior o prospecto, hoja informativa o monografía y resumen de las características del producto).
- Carta de respuesta a quejas y reclamaciones.
- Comunicaciones de Riesgo dirigidas a Profesionales Sanitarios.
- Resoluciones de Medidas Sanitarias de reducción de riesgos.
- Boletines disponibles por vía impresa, correo electrónico o en mediante la utilización de Internet.

- Artículos científicos.
- Advertencias públicas en medios de difusión masiva (prensa escrita, radio, televisión o en Internet).

F) Manejo de Crisis

La crisis se produce cuando se da a conocer información nueva sobre la seguridad o eficacia de un producto, que puede tener un impacto importante en salud pública y que por tanto requiere acciones inmediatas. Algunas veces también se puede originar una crisis cuando se producen comunicados en los medios masivos, en los que se expone una cierta preocupación acerca de un determinado producto.

Cuando se produce una crisis, la agencia reguladora debe analizar la información disponible y en base a ella tomar las decisiones pertinentes. Estas pueden ser medidas reguladoras, buscar o generar mayor información y siempre comunicar el riesgo a la ausencia del mismo. En cualquiera de los casos, debe existir una cooperación estrecha entre las partes involucradas y se debe tener la capacidad de tomar acciones urgentes, cuando se tengan evidencias de que hay un riesgo y un impacto importante en la salud pública.

Si la crisis se produce, la agencia reguladora de medicamentos debe cumplir con ciertas acciones con el fin de hacer una adecuada canalización de la información:

- Poner en contacto las partes involucradas.
- En lo posible concertar con los actores involucrados para tener una opinión unificada a cerca del tema y de su aplicación a nivel local.
- Convenir con los actores involucrados un comunicado único para el público, incluyendo pacientes y personal de salud, de no ser posible, la autoridad sanitaria hará pública su posición frente al problema.

Para asegurar que los anteriores objetivos se cumplan, deben seguirse los siguientes pasos:

1. Confirmación de la crisis.
2. Si se considera necesario, iniciar el proceso de manejo.
3. Aproximación científica rápida sobre el riesgo/beneficio de la crisis.
4. Definición de la estrategia a seguir.
5. Recomendaciones sobre si es necesario tomar acciones, de acuerdo a los informes disponibles por las partes involucradas.
6. En caso que la agencia reguladora determine que se deben tomar acciones, se debe monitorizar el seguimiento de las mismas.
7. Desarrollo de un plan de acción y seguimiento del mismo.

En cualquier caso, la agencia debe establecer un mecanismo de comunicación con los medios y la prensa con el fin de dar información oportuna que evite especulaciones y que permita un manejo de la crisis desde la perspectiva segura de la agencia.

G) Prevención de riesgos

Se deben diseñar estrategias de prevención, ya que una parte importante de los acontecimientos adversos esta dado por errores en las prácticas de utilización y reacciones adversas evitables.

La prevención de riesgos debería realizarse de forma rutinaria. Los profesionales sanitarios (médicos, odontólogos, farmacéuticos, enfermeros), los usuarios, las compañías y las autoridades de salud tienen responsabilidad compartida. La comunicación entre estos agentes juega un papel clave en la prevención de rutina. También se pueden desarrollar programas de Farmacovigilancia intensiva o de seguimiento sobre determinados medicamentos o sobre grupos de riesgo (ej. embarazadas, niños, ancianos). Respecto a las reacciones adversas no evitables, se debe pretender al menos su detección precoz, lo que no deja de ser una medida de prevención de la magnitud del daño. La información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes constituye sin duda la mejor estrategia.

H) Evaluación del sistema de Farmacovigilancia

La evaluación debe ser construida dentro del sistema de monitoreo. El Centro Nacional coordinador y revisor debe evaluar periódicamente el funcionamiento del sistema, sí y en qué grado:

- Las notificaciones se completan, en cuanto a tiempo y precisión;
- Las respuestas han sido rápidas;
- La gestión de los casos ha sido apropiada; y
- Si la acción ha sido adecuada para evitar los errores.

Idealmente, ciertos criterios de evaluación del sistema deben estar determinados, como por ejemplo:

- Distribución de las notificaciones por categoría profesional, especialización o pacientes.
- Calidad de las notificaciones: información completa, precisión de la descripción, valor de la contribución para la toma de decisión.
- Proporción de notificaciones, que describen reacciones serias o desconocidas.
- Rapidez en la notificación.
- Índice de notificación, como el número de casos reportados por unidad de población o trabajadores de la salud.
- Evaluación del impacto de las reacciones adversas sobre la morbilidad, mortalidad y costos en salud (realizado generalmente del dato de admisiones hospitalarias por RAM).

Como se menciona en el documento de la OMS, Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente se describen aquí las Características de Un Sistema de Notificación exitoso:

Tabla 15. Características de un Sistema de Notificación exitoso.

No putativo	Los notificadores están libres sin miedo de ser castigados o recibir represalias por la notificación.
Confidencial	La identidad de los pacientes, notificadores y las instituciones no son reveladas nunca.
Independiente	El sistema de notificación es independiente de cualquier autoridad con poder de castigar al notificador o la institución.
Análisis de expertos	Las notificaciones son evaluadas por los expertos quienes entienden las circunstancias clínicas y están entrenados para reconocer las causas subyacentes del sistema
Temporalidad	Las notificaciones son analizadas rápidamente y las recomendaciones se diseminan rápidamente a los que necesitan conocerlas, especialmente cuando se identificaron peligros serios.
Sistemas orientados	Las recomendaciones se enfocan sobre los cambios de los sistemas, procesos y/o productos más que el desarrollo individual.
Respuestas	La agencia que recibe la notificación es capaz de diseminar recomendaciones.

I) FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DE LOS AGENTES IMPLICADOS

La Farmacovigilancia es un trabajo cooperativo y una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes o actores implicados con los medicamentos: autoridades de salud, laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización, hospitales y establecimientos universitarios, asociaciones médicas y farmacéuticas, organizaciones no gubernamentales, centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos, profesionales de la salud, pacientes, consumidores, medios de comunicación.

Para conseguir un desarrollo coherente y para prevenir competiciones innecesarias o duplicidades, son necesarias una buena colaboración, coordinación, comunicación y relaciones

públicas entre estos. En esta guía definiremos los objetivos, obligaciones, interrelaciones de los principales agentes o actores:

- Autoridad Reguladora de Nacional.
- Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia.
- Profesionales sanitarios.
- Laboratorios farmacéuticos o titular del registro.
- Otras instituciones de salud.

Autoridad reguladora nacional: Es competencia de los gobiernos de los países velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces, y de calidad, así como su correcta utilización.

El organismo responsable de la salud pública debe conocer sobre los riesgos de las reacciones adversas, su diagnóstico, notificación y manejo. Los recursos gubernamentales son necesarios para la coordinación nacional de la Farmacovigilancia. Como se ha mencionado la colaboración multidisciplinaria reviste gran importancia, y en este sentido es especialmente necesario que la autoridad sanitaria establezca los vínculos necesarios entre los diversos departamentos del ministerio de salud y los otros sectores interesados que interviene en el uso racional de los medicamentos y el control de la farmacoterapia.

a) Elementos esenciales

Para cumplir adecuadamente esas funciones el organismo responsable de la salud pública:

- Debe crear o utilizar (si ya existe), un organismo nacional de reglamentación farmacéutica de medicamentos el cual regule la legislación y/o reglamentación sobre los mismos. Esto incluye también aparatos o productos médicos, hierbas, reactivos de diagnóstico que pudieran afectar a la salud humana.
- Debe desarrollar políticas nacionales y planes de acción.
- Debe crear un *Sistema Nacional de Farmacovigilancia*.
- Debe designar y/o crear un centro oficial, Centro Nacional o Coordinador para el estudio de las reacciones adversas.

Es deseable que la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos cuente con un comité asesor, o un Comité de Seguridad de medicamentos de Uso Humano, para analizar y evaluar las evidencias obtenidas, los resultados de investigaciones y las notificaciones de eventos adversos a medicamentos, que soporten la toma de decisiones.

Estos son elementos esenciales para el funcionamiento de la Farmacovigilancia en un país, siempre unido a una política nacional definida sobre los medicamentos y deben servir para cumplir con los objetivos para la salud pública:

- Uso racional y seguro de los medicamentos por los profesionales de la salud;
- Evaluaciones y comunicaciones de los riesgos y efectividad de los medicamentos usados; y
- Educación e información a pacientes y profesionales de la salud.

La Autoridad Reguladora Nacional del país debe tener la voluntad y el potencial de reaccionar frente a las señales que surgen de los Sistemas Nacionales y/o Centros de Farmacovigilancia y de tomar las medidas reguladoras apropiadas. Además, debe monitorizar el impacto de las actividades de estos mediante indicadores de proceso y resultado. También debe proveer información continua de las RAM a profesionales y consumidores, y brindar la formación continua de los profesionales.

Tiene como misión la protección de la salud, al vigilar la relativa inocuidad y la eficacia de los productos destinados a protegerla y restablecerla. Esto incluye no sólo los medicamentos y los alimentos, sino también, cosméticos, reactivos de diagnóstico y todo tipo de aparatos o productos médicos o de uso doméstico que pudieran afectarla.

b) Actividades

Para los medicamentos autorizados por la Autoridad Reguladora Nacional de medicamentos, ésta debe asegurar que se llevan a cabo de acuerdo con la legislación vigente, las siguientes actividades:

- Notificación y gestión de las sospechas de reacciones adversas.

- Elaboración y/o revisión de informes periódicos de seguridad.
- Responder rápida y completamente cualquier petición de información de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- Evaluación continua de la relación beneficio/riesgo durante el periodo de postautorización y comunicación inmediata a las autoridades competentes de cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
- Establecimiento de criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales o alertas.
- Supervisión de los estudios de seguridad post-autorización.
- Revisión periódica de la literatura científica sobre reacciones adversas espontáneas a los principios activos de los que el fabricante o industria es titular.
- Cooperar con los centros de Farmacovigilancia en temas de seguridad de medicamentos.

c) Relación con los titulares de registro

La Autoridad Reguladora de Medicamento verificará que los laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro cuenten con programas de seguimiento de los medicamentos comercializados y en investigación.

Se debe exigir a los laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro la disponibilidad de toda la información relevante del balance beneficio/ riesgo de cualquiera de sus productos de manera oportuna y completa de acuerdo al marco regulatorio.

La Autoridad Reguladora de Medicamento verificará que las actividades de farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro sean desempeñadas por personal capacitado.

La Autoridad Reguladora Nacional deberá establecer los procedimientos de inspección pertinentes que aseguren el cumplimiento de las obligaciones de los titulares de la autorización de comercialización indicadas en el apartado correspondiente a responsabilidades de laboratorios, por lo tanto podrá auditar cualquier departamento de Farmacovigilancia de laboratorios farmacéuticos y/o titulares de registro y determinar la calidad, idoneidad y funcionamiento del mismo.

Asimismo, determinará y solicitará la necesidad o no de cualquier medida correctiva, modificación estructural, o sanción, a la que haya dado lugar, de acuerdo a la reglamentación vigente.

d) Certificación de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica

El Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia deberá ser expedido por la Autoridad Reguladora Nacional. La Autoridad certificará las Compañías Farmacéuticas que:

- Implementen programas de Farmacovigilancia que a su vez cumplan con las reglamentaciones vigentes y demuestren adherencia a los lineamientos de buenas prácticas de Farmacovigilancia establecidos en el presente documento.
- Asistan y participen activamente en las capacitaciones programadas por la Autoridad Sanitaria.
- Demuestren a través de sus notificaciones a la Autoridad que las actividades de Farmacovigilancia se están llevando a cabo bajo parámetros de calidad.

Aquellas instituciones que cuenten con programas de Farmacovigilancia previamente avalados por Autoridades Sanitarias externas (FDA, EMEA), toda vez que lo demuestren se certificarán automáticamente, aunque tendrán que asistir a las actividades programadas por su Autoridad Sanitaria Local.

Sistema Nacional de Farmacovigilancia: Los Sistemas de Farmacovigilancia están destinados a recoger, analizar y distribuir información acerca de las reacciones adversas, recomendando las medidas que deben adoptarse. Estos actúan como efectores centrales, recibe las notificaciones provenientes de los efectores periféricos, de profesionales de la salud, o de usuarios de medicamentos. Los evalúan y jerarquizan la información recibida para finalmente formular recomendaciones a los sectores involucrados en el sistema de salud, sobre los riesgos y/o beneficios detectados de un medicamento, y de toda aquella información farmacológica, terapéutica y toxicológica que hayan evaluado y considerado difundir. Un sistema de Farmacovigilancia debe estar apoyado por el organismo regulador.

Las necesidades específicas de los países para sus sistemas diferirán de acuerdo a las iniciativas de Farmacovigilancia. Los esfuerzos requeridos dependerán sobre los sistemas existentes e infraestructuras de cada uno. Algunos países tienen centros nacionales de Farmacovigilancia en funcionamiento bien desarrollados, que están respaldados por una Autoridad Reguladora Nacional. En tales países hay un departamento de salud pública con plantel relacionado verticalmente con el programa de salud determinado. En otros países, el departamento de salud pública pueden emplear el mismo plantel que maneja diferente programas de enfermedades y los centros de farmacovigilancia pueden ser rudimentarios, en otros casos ausentes.

Para organizar un Sistema de Farmacovigilancia se debe tener un claro sentido de las preguntas que este desea contestar antes de desarrollar el plan de trabajo. Solamente con metas claras se puede instrumentar una colecta de datos apropiada y un plan analítico. Las fortalezas deben asentarse en el desarrollo de nuevos métodos para evaluar la seguridad de los medicamentos, incluyendo estudios activos, mejor análisis de los datos y de los procesos de señales de detección. Otra fortaleza de estos sistemas de considerable importancia para la salud pública, es el entrenamiento y pericia en la evaluación de efectividad/riesgo y su comunicación a la población, un componente esencial de las buenas prácticas en Farmacovigilancia y un imperativo ético.

Sobre los requerimientos funcionales, variarán entre los países y dependerán de los sistemas de salud y la autoridad reguladora de cada país. Pero es indispensable producir organigramas claros especificando roles y responsabilidades del personal, localización física, y el nivel de responsabilidades preciso (ejemplo: nacional, estado, distrito, centros primarios de salud y otros).

Los Sistemas de Farmacovigilancia tienen las siguientes funciones:

- Planificar, coordinar, evaluar y desarrollar la Farmacovigilancia en todo el territorio nacional.
- Establecer el Centro Coordinador o Nacional de Farmacovigilancia el cual ejerza las funciones principales: reportar, recoger datos, coordinar, investigar y gestionar las reacciones adversas del país.
- Manejo de la Base de Datos, evaluar la causalidad y análisis de los datos.

- Promover la formación de una Comisión Nacional de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.
- Coordinar la toma de decisiones en relación a los riesgos y/o seguridad relacionada con el uso de medicamentos.
- Promover las buenas prácticas en Farmacovigilancia en los distintos niveles de su organización y en el territorio nacional.
- Coordinar con las actividades reguladoras.
- Entrenar a los profesionales de salud para informar las reacciones adversas y en todos los aspectos de la Farmacovigilancia.
- Promocionar las actividades de Farmacovigilancia.
- Ser el nexo internacional con otros países y los centros internacionales.

a) Centros Nacionales de Farmacovigilancia

Los Sistemas de Farmacovigilancia se ejecutan a través de los centros nacionales, son responsables de:

- Actuar como centro de referencia en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano en el país.
- Recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos de Farmacovigilancia las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos que le sean remitidas por los laboratorios farmacéuticos o titulares del registro de comercialización de los medicamentos.
- Vigilar la seguridad y confidencialidad de los datos y su integridad durante los procesos de transferencia de datos.
- Coordinar las actividades de cada uno de los centros de Farmacovigilancia del país dentro de normas establecidas.
- Actuar como interlocutor del Sistema Nacional de Farmacovigilancia con la industria farmacéutica, laboratorios farmacéuticos o titulares del registro sanitario de medicamentos de uso humano.
- Cuidar que toda notificación de sospecha de reacción adversa grave sucedida en el territorio nacional se registre y comunique lo más pronto posible.

- Administrar la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, asegurando en todo momento su disponibilidad y actualización.
- Garantizar la calidad de la base de datos.
- Desarrollar métodos para obtener señales de alerta precoces.
- Coordinar el seguimiento de las publicaciones de reacciones adversas ocurridas localmente y publicadas en revistas médicas nacionales o internacionales.
- Velar que los datos de las notificaciones recogidas, sean conforme a estas Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, y evitar al máximo la existencia de notificaciones duplicadas.
- Un nuevo centro de Farmacovigilancia debe establecer contacto con la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, Suiza y con el Centro Monitoreo de Uppsala, UMC. Es útil establecer contactos con centros nacionales de farmacovigilancia de países vecinos. Si estos países tienen más experiencia, su colaboración será útil en el entrenamiento del nuevo personal.
- Actuar como centro nacional de referencia en el Sistema Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, enviando periódicamente al menos cada 2 meses, las reacciones adversas y participar en las reuniones que organice la OMS sobre temas de Farmacovigilancia.
- Transmitir cualquier medida reguladora urgente motivada por un problema de seguridad a los Comités Terapéuticos, y a todos los organismos competentes según lo establecido en los procedimientos sobre la comunicación de riesgos.
- Realizar estudios para evaluar la seguridad de los medicamentos de uso humano.
- Promover la información y formación de la Farmacovigilancia en todos los servicios de salud del país.
- Instruir los procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con la Farmacovigilancia de los medicamentos cuando corresponda.
- Debe asumir las categorías de codificación y las terminologías adoptadas en foros internacionales de carácter regulador (como las conferencias internacionales de armonización).
- Instrumentar la devolución de los resultados de las notificaciones a los notificadores (profesionales sanitarios), ya que son los pilares del sistema de notificación.

b) Centros locales de Farmacovigilancia:

Los centros locales o efectores periféricos pueden ser independientes u originados espontáneamente, pero deben reportar a los centros nacionales. Entre las funciones se contemplan las siguientes:

- Implementar, desarrollar y potenciar en su ámbito territorial el Sistema de Notificación Espontánea, así como otros programas, de conformidad con las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- Recibir, evaluar y procesar las sospechas de reacciones adversas producidas en su ámbito territorial, comunicado por los profesionales sanitarios o por la industria farmacéutica, así como las procedentes de la bibliografía científica y de los estudios post-autorización, cuando proceda.
- Las sospechas de reacciones adversas graves deberán enviarse al centro coordinador en la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el plazo máximo de diez días naturales, desde su recepción.
- Editar y distribuir tarjetas de notificación de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla) y problemas relacionados con medicamentos a los profesionales sanitarios en su demarcación geográfica.
- Documentar y validar información sobre notificaciones de sospechas de reacciones adversas hasta donde sea posible, verificando su autenticidad y coherencia con los documentos originales accesibles.
- Mantener la fiabilidad de los datos relativos a notificaciones de sospechas de reacciones adversas manteniendo la terminología más similar a la empleada por el notificador.
- Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.
- Dar respuesta o devolución en tiempo y forma de las notificaciones a los profesionales que notificaron, estimular su participación.
- Archivar y custodiar de forma segura todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas.
- Desarrollar métodos para obtener señales o alerta precoces.
- Contribuir al progreso científico mejorando los métodos de Farmacovigilancia, así como el conocimiento y la comprensión de la naturaleza y mecanismos de las reacciones adversas a los medicamentos.

- Dar respuesta a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por profesionales sanitarios en su ámbito territorial. Mantener un registro tanto de las solicitudes como de las respuestas ofrecidas.
- Dar respuesta a las solicitudes de información de las Autoridades Sanitarias.
- Promover y participar en la formación de profesionales sanitarios en materia de Farmacovigilancia.
- Participar en las reuniones del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Establecer un sistema de garantía de calidad interno que asegure el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

Profesionales Sanitarios: La efectividad de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia depende directamente de la participación activa de los profesionales de la salud. Estos tienen la mejor posición para notificar las sospechas de reacciones adversas observadas en los pacientes durante la práctica diaria. Todos los profesionales de la salud médicos, farmacéuticos, enfermeras, dentistas y otros, deberían informar las reacciones adversas como parte de su responsabilidad profesional, aún si están en duda de la relación precisa con la medicación.

Originalmente, sólo los médicos estaban invitados a notificar los eventos adversos, por su capacidad de identificar por diagnóstico diferencial si los síntomas son debido a medicamentos o a enfermedad. Además, se argumentaba que los datos eran de muy alta calidad y minimizaba las notificaciones no relacionadas.

Sin embargo, se demostró con distintos estudios que para la detección de un espectro mayor de reacciones adversas es necesario que estén involucrados todos los agentes de la salud. Todos los sectores del cuidado de la salud deben participar: hospitales públicos y privados, las salas de primeros auxilios, dispensarios y clínicas, consultorios, farmacias. El personal sanitario que trabaje en estos lugares, brinda un cuadro representativo de la realidad.

Entre las funciones de los profesionales sanitarios se contemplan las siguientes:

- Notificar toda sospecha de reacción adversa grave o inesperada y todas aquellas de medicamentos de reciente comercialización, así como problemas relacionados al uso de medicamentos.

- Enviar dicha información lo más pronto posible al Centro Local o Nacional correspondiente, mediante la tarjeta amarilla de notificación espontánea utilizada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Conservar la documentación clínica de las reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento en caso necesario.
- Cooperar con los responsables técnicos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, proporcionando los documentos necesarios, que se soliciten, para ampliar o completar la información de la notificación del caso de sospecha de reacción adversa.
- Mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen, o administren.
- Colaborar, aportando información, con los responsables de Farmacovigilancia de los Laboratorios farmacéuticos o titulares del registro, cuando la soliciten, tras conocer la existencia de una reacción adversa en un paciente que ha utilizado un medicamento.
- En el caso de que las reacciones adversas se notifiquen directamente por los pacientes a un centro nacional o local, es útil contemplar la posibilidad de comunicación con sus médicos para ampliar la información y para verificar los datos.

a) Laboratorio farmacéutico o Titular del Registro

El laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización del medicamento es el responsable legal de la seguridad de sus medicamentos. Este debe asegurar que las sospechas de reacciones adversas a sus medicamentos sean notificadas a la autoridad competente del país.

El laboratorio farmacéutico fabricante o titular del registro de comercialización del medicamento debe tener un sistema adecuado de Farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades y obligaciones de los medicamentos que tiene autorizados en el mercado, y asegurar la adopción de las medidas oportunas cuando sea necesario. Si bien en cada país deben estar especificadas sus responsabilidades por la Autoridad Reguladora Nacional, sus obligaciones básicas son:

- Informar a través del Sistema de Farmacovigilancia, toda sospecha de reacción adversa grave recibida de un profesional sanitario, dentro del tiempo que defina la autoridad de cada país. En general son quince días siguientes a su recepción.
- Llevar registro detallado de todas las sospechas de reacciones adversas que haya conocido y serán informadas a la Autoridad Reguladora Nacional,
- Designar y tener a su disposición un profesional calificado responsable de las tareas de Farmacovigilancia de manera permanente y continua, facilitándole los medios adecuados para el cumplimiento de sus funciones, quien actuará como punto de contacto con la autoridad reguladora.
- Proponer, las modificaciones oportunas en la ficha técnica, etiquetado y prospecto, cuando se produzcan reacciones adversas no previstas en el expediente.
- Garantizar que todo el personal que trabaja en el laboratorio tenga formación adecuada a sus responsabilidades en materia de Farmacovigilancia.
- Transferir alguna o todas las obligaciones y funciones a otra empresa, pero no la responsabilidad final en materia de Farmacovigilancia de las especialidades farmacéuticas de que es titular.
- Establecer acuerdos en materia de Farmacovigilancia, en el supuesto de acuerdos de comercialización conjunta entre varias compañías. Cualquier transferencia de obligaciones y funciones en materia de Farmacovigilancia debe estar documentada mediante un acuerdo escrito firmado entre representantes de las dos empresas. Las funciones no transferidas mediante este acuerdo siguen siendo asumidas por el titular del registro. Hay que comunicar esta transferencia de obligaciones y funciones a las autoridades sanitarias correspondientes.
- Facilitar al profesional responsable el acceso a la ficha técnica y a la información básica de seguridad de cada especialidad farmacéutica autorizada, convenientemente actualizada.
- Asegurar que se establecen y se siguen los procedimientos normalizados de trabajo apropiados.
- Garantizar un sistema de archivo que permita conservar adecuadamente toda la documentación relacionada con las responsabilidades y actividades de Farmacovigilancia. Las responsabilidades en la gestión del archivo tienen que estar definidas por escrito.

- Establecer un programa de auditorías, con el fin de garantizar que el sistema de Farmacovigilancia se adecua a las buenas prácticas.
- Es conveniente que el profesional responsable designado sea el único interlocutor válido en términos de Farmacovigilancia ante las autoridades sanitarias competentes. El nombre de este profesional debe ser proporcionado a las autoridades sanitarias competentes, así como los cambios que se produzcan.

b) Otras instituciones de salud

La expansión del conocimiento científico en la seguridad de los medicamentos es atribuible a la gran conciencia e interés académico. El esfuerzo de los departamentos de Farmacología clínica y Farmacia en todo el mundo ha permitido el desarrollo de la Farmacovigilancia como una disciplina clínica. Los centros de Farmacología y Farmacia en los hospitales y Universidades han jugado un papel importante a través de la enseñanza, entrenamiento, desarrollo de políticas, investigación clínica, comités de ética y servicios clínicos.

c) Hospitales y otros centros de internación

Las RAM que causan ingreso o prolongación de estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada sub-notificación de las mismas motivada en parte por la baja participación de la mayoría de profesionales de los hospitales o centros de internación.

Los hospitales constituyen centros de gran importancia para el trabajo en Farmacovigilancia por la alta incidencia de reacciones adversas mortales y de ingresos por las mismas, que se plantea en los diferentes estudios realizados a nivel internacional.

El trabajo de Farmacovigilancia en los hospitales será centrado por el farmacoepidemiólogo del hospital y en su defecto por el director técnico de la farmacia del hospital, quienes tendrán entre sus principales funciones:

- Distribuir los formularios de notificación a todos los profesionales sanitarios del hospital.

- Recibir, valorar, procesar las notificaciones de sospecha de reacciones adversas que le lleguen provenientes de los profesionales sanitarios del hospital.
- Complementar con el notificador, la información que no esté disponible, y sea necesaria para profundizar en la búsqueda de una posible señal o alerta.
- Definir las notificaciones válidas y pasarla al centro coordinador desechando las no válidas.
- Enviar la información antes de las 24 horas al centro coordinador.las notificaciones de casos mortales o graves ocurridos en el hospital,
- Mantener la confidencialidad de los datos personales del paciente y del notificador.
- Revisar y depurar las notificaciones recibidas para evitar duplicidad.
- Profundizar y revisar la literatura científica disponible en el campo de las reacciones adversas.
- Proponer y desarrollar estudios farmacoepidemiológicos en su hospital, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos
- Dar respuesta, a las peticiones de información relacionadas con reacciones adversas formuladas por los profesionales del hospital.
- Promover y participar en la formación de los profesionales y técnicos de la salud en materia de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología del hospital.
- Respetar las normas y procedimientos establecidos por la autoridad en salud del país.
- Realizar la retroalimentación a los notificadores.

d) Universidades

Un aspecto importante de la Farmacovigilancia es la formación de los profesionales sanitarios, tanto en el grado, como en el postgrado. Las actividades formativas adecuadas pueden mejorar el conocimiento y comprensión de las reacciones adversas a medicamentos y motivar la notificación.

Los conocimientos en Farmacovigilancia deben estar en la currícula de la formación de grado de las carreras de medicina, farmacia, odontología y enfermería.

Los centros de Farmacovigilancia pueden contribuir y participar en los programas formativos de posgraduados.

Las hipótesis o los hallazgos del sistema de Farmacovigilancia pueden tener un interés potencial para realizar estudios adicionales con relación a los mecanismos, la frecuencia de las reacciones y otros. Estos pueden ser aprovechados por los departamentos o instituciones universitarios de epidemiología o de farmacología.

La implementación de un sistema de Farmacovigilancia siempre se fortalece con la alianza entre los laboratorios farmacéuticos, la academia y las actividades reguladoras y esto tiene gran implicancia para el desarrollo de la Farmacovigilancia.

e) Centros de Información de Medicamentos y Centros de Información Toxicológica

Los centros de información de medicamentos y de toxicología tienen mucho en común con los centros de Farmacovigilancia, tanto en la organización como en el aspecto científico. Si la Farmacovigilancia se inicia en un país donde ya existe un centro de toxicología o un centro de información de medicamentos, será eficiente desarrollar una estrecha colaboración con ellos. Las instalaciones costosas, como los servicios de secretaría, recursos informáticos y de biblioteca, podrían compartirse. En cualquier caso la colaboración será un objetivo deseable.

A su vez los centros de información de medicamentos y los comités de Formulario locales o nacionales pueden beneficiarse de una colaboración con el centro de Farmacovigilancia.

f) Comité de seguridad de Medicamentos de Uso Humano

Generalmente, son órganos colegiados que asesoran a la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos y afines, en materia de seguridad de medicamentos.

En su seno se evalúan los problemas de seguridad que surgen con los medicamentos comercializados, proponiendo medidas encaminadas a reducir el riesgo detectado. La conformación del comité puede ser flexible y en lo posible incorporar profesionales destacados de los grupos de la red nacional, la academia y de grupos internacionales de Farmacovigilancia los cuales actúan de acuerdo a un estatuto.

Para cada uno de los temas se designa a un ponente, (experto que puede ser miembro del Comité o ajeno al mismo), quien elabora un informe de evaluación y lo presenta para su discusión. Tal como establece el estatuto, cuando el Comité recomienda que se lleve a cabo una modificación sustancial, revocación o suspensión de la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, es su competencia informar de oficio al laboratorio farmacéutico interesado sobre su derecho a audiencia ante el Comité. En caso de que el laboratorio farmacéutico desee ejercer este derecho es convocado a la reunión del Comité, en la que debe realizar una exposición oral sobre el asunto objeto de debate. Los acuerdos que se haya alcanzado en el seno del Comité, serán adoptados por la dirección de la Autoridad reguladora de Medicamento, se notifica por escrito a los laboratorios farmacéuticos afectados para su ejecución.

Las funciones de Comité que pueden citarse son:

- Evaluar la relación beneficio/riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad, el Comité tiene otras funciones. Esta es la principal.
- Proponer estudios e investigaciones en materia de Farmacovigilancia,
- Colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del Sistema de Farmacovigilancia en la evaluación de estudios post-autorización.
- Prestar asesoramiento técnico a los representantes de la Autoridad Nacional Reguladora que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la OPS sobre asuntos de Farmacovigilancia.

g) Asociaciones profesionales de médicos y de farmacéuticos

Numerosas asociaciones, colegios médicos o farmacéuticos desarrollan sistemas de seguimiento de las reacciones adversas y errores de la medicación. Estas asociaciones brindan información actual del ámbito donde se desarrollan y además pueden proveer de infraestructura que facilite estudios y entrenamiento del personal.

h) Organizaciones de consumidores y medios de comunicación

El apoyo de las organizaciones nacionales de consumidores y de pacientes puede ayudar a la aceptación general de la Farmacovigilancia, promover la notificación y defender los derechos de los pacientes.

Las buenas relaciones con periodistas líderes pueden ser muy útiles, por ejemplo, para las relaciones públicas en general y como parte de la estrategia de gestión de riesgos, en cualquier momento que surge un problema agudo de medicamentos. Se debe tener especial precaución en explicar a los periodistas las limitaciones de los datos de Farmacovigilancia.

V. Publicación en Farmacovigilancia

La publicación y divulgación es un aspecto importante que no debe retrasarse, la información obtenida y evaluada deberá hacerse pública con los medios adecuados:

- Deberán difundir rápidamente las informaciones de que dispongan sobre sospechas de reacciones adversas en forma de publicaciones, ya sean profesionales sanitarios, Titulares del registro de comercialización, Sistemas de Vigilancia establecidos u otras instituciones y Autoridad Reguladora de Medicamentos.
- Deberán notificar previamente, a través de los métodos establecidos a las instituciones pertinentes y a la Autoridad Reguladora de Medicamentos, las reacciones graves o inesperadas y, de forma más general, indicar, antes de su aparición, las publicaciones que se van a realizar; así mismo se notificará al responsable de la comercialización del medicamento involucrado.
- Deberán poner a disposición de los responsables editoriales todos los elementos que permitan asegurar la autenticidad de los datos.
- Deberán indicar en el título de la publicación la reacción adversa y los medicamentos sospechados.
- Deberán incluir en la publicación, los elementos que permitan evaluar de forma óptima la observación, teniendo en cuenta las características y el número de observaciones que se relatan y la existencia de casos ya notificados anteriormente en la literatura biomédica, según se establece.

Se deberá tener especial cuidado con la siguiente información:

- Descripción de las características del sujeto involucrado: sexo, edad, antecedentes y enfermedades actuales.
- Descripción de la supuesta reacción adversa: fecha de aparición, parámetros clínicos y biológicos de diagnóstico, la evolución y la duración, la gravedad evaluada según los criterios internacionales.
- Descripción de los medicamentos sospechosos y de los tratamientos simultáneos: denominación común internacional, nombre de la especialidad farmacéutica, forma farmacéutica, indicaciones, posologías, fechas de inicio y final del tratamiento, si procede.
- Datos que permitan evaluar la relación de causalidad: duración del tratamiento, efecto de la retirada y de la reexposición eventual del medicamento sospechoso, datos clínicos o biológicos que expliquen el posible papel del medicamento implicado.
- Elementos que permitan excluir la etiología no farmacológica.
- Anexar, si existieran, casos similares publicados en la literatura, que permitan evaluar la originalidad de la observación.

Se aceptará la ausencia de uno o varios de los elementos antes mencionados en los casos de reacciones graves e inesperadas, siempre que sea justificado.

La publicación de series de casos deberá permitir el mismo análisis que para los casos individuales. Si el número de casos impide la descripción detallada de cada observación, se presentarán los datos más importantes en forma de tablas (edad, sexo, tiempo de tratamiento y naturaleza de la reacción adversa, evolución después de interrumpir el tratamiento), mientras que el resto de la información mencionada anteriormente deberá estar disponible a petición de los responsables editoriales.

En este caso se resaltarán las observaciones que permitan establecer una relación causal y la identificación de factores de riesgo; informar, en la medida de lo posible, del número de casos con relación a los datos de consumo del medicamento sospechado, indicando el origen de la información.

Justificar la redacción precisa del título, en particular la posible relación de causalidad y las conclusiones en base a los datos notificados y mediante una discusión rigurosa.

a) Participación de los responsables editoriales

Los editores responsables deberán:

- Favorecer la publicación rápida de las reacciones adversas graves y además inesperadas.
- Asegurarse que previamente a la aceptación, hayan notificado a las instituciones correspondientes y a la Autoridad Sanitaria, solicitando una carta de comprobación o acuse de recibo de la misma.
- Someter las publicaciones a un comité de revisión que disponga de un experto en Farmacovigilancia.
- Comunicar el proyecto de la publicación a los responsables de la comercialización de los medicamentos involucrados, y ofrecer la posibilidad de publicar las eventuales respuestas relativas a la publicación, siempre que los argumentos presentados estén igualmente justificados de forma rigurosa.
- Solicitar al comité de revisión o redacción que realice las verificaciones pertinentes, con el fin de garantizar la calidad de la información de la publicación.

b) Directrices a considerar por parte de editores y autores al publicar reacciones adversas.

Notificaciones iniciales sobre una observación

- Se presentarán como sospechas no revisadas.
- Su importancia radica en el grado de novedad.

Notificaciones revisadas de casos: la información general necesaria para una revisión externa, aceptación y publicación en la revista.

- Edad o fecha de nacimiento, sexo.

- Medicamento sospechoso y otros medicamentos administrados simultáneamente, con datos sobre las fechas de inicio, interrupción y reinicio, con dosis y vías de administración.
- Indicación terapéutica que justifique su uso.
- Secuencia temporal entre el acontecimiento (sospecha de RAM) y la administración del medicamento (y consecuencias).
- Otras enfermedades/factores ambientales relevantes y sus fechas correspondientes.
- Experiencia previa del paciente con este medicamento o antecedentes de RAM a otros medicamentos análogos.
- Información adicional del fabricante o de la autoridad reguladora.
- Publicaciones previas sobre el mismo caso, de cualquier extensión.
- Otros factores relevantes para verificar algunos tipos específicos de RAM (ejemplo, niveles sanguíneos en particular en sobredosis, datos de laboratorio, histología, origen étnico, etc.).

c) Publicaciones sobre series de múltiples casos.

Cualquier comunicación de una serie de casos debe incluir datos sobre:

- Edad, sexo.
- Número de pacientes tratados.
- Número de pacientes con RAM.
- Número de cada tipo de RAM.
- Información sobre publicaciones previas.
- Otros factores relevantes para verificar los tipos específicos de RAM.

2.7. El papel del farmacéutico en la Farmacovigilancia internacional y nacional, responsabilidades, actividades e impacto. ⁽⁴⁹⁾

El *Papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención a la Salud* ha sido analizado en diversas actividades de carácter global de la Organización Mundial de la Salud, destacándose entre ellas la reunión efectuada en Nueva Deli en diciembre de 1988 y en seguimiento a ésta, la efectuada en Tokio, Japón, en setiembre de 1993.

A continuación, se muestra el informe final de la reunión de Tokio sobre *el Papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención a la Salud*, como una guía de *'Buenas Prácticas de Farmacia: Normas de Calidad de Servicios Farmacéuticos'*, de la Federación Internacional Farmacéutica, conocida como "La Declaración de Tokio".

Este documento, ampliamente difundido, sirve de referencia a las asociaciones profesionales farmacéuticas, entidades de gobierno, instituciones de servicio e instituciones docentes, al análisis del tema en el contexto de realidades nacionales y regionales. Este esfuerzo, que habrá de darse en forma conjunta, contribuirá a la búsqueda de respuestas y soluciones para mejorar la atención asistencial al paciente y a la comunidad en materia de medicamentos.

Segunda reunión de la OMS sobre la función del farmacéutico: servicios Farmacéuticos de calidad. Tokio, Japón; 31 de agosto de 1993.

Atención farmacéutica

La atención farmacéutica es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. La atención farmacéutica es el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, se reconoce al farmacéutico como dispensador de atención sanitaria, el cual, puede participar activamente en la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud, junto con otros miembros del equipo de atención de salud. Teniendo en cuenta las fases concretas de desarrollo de la acción asistencial y los servicios farmacéuticos en cada país, los farmacéuticos habrán de usar su discreción profesional para establecer prioridades, a fin de alcanzar los objetivos mencionados.

El método de trabajo en equipo es vital si se quiere obtener un rendimiento óptimo de recursos limitados, tanto humanos como financieros, para atender las necesidades asistenciales en cualquier país. Así pues, la atención farmacéutica no se presta con independencia de otros servicios asistenciales, sino en colaboración con los pacientes, los médicos, el personal de enfermería y otros dispensadores de atención sanitaria.

Tanto si el farmacéutico proporciona por sí mismo atención farmacéutica a un paciente, iniciando el tratamiento con un medicamento de venta libre, como si actúa dentro de un equipo en relación con un tratamiento prescrito, los criterios que regulen las actividades de los farmacéuticos deben estar en conformidad con las normas nacionales de farmacia basadas en la guía de la práctica farmacéutica, de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP).

En determinados países son cada vez más los pacientes a los que se aplican tratamientos complejos en centros sanitarios intermedios o en sus casas. Este hecho es debido, entre otras razones, al aumento del número de personas de edad en la población y a la tendencia a acortar los períodos de tratamiento hospitalario. En consecuencia, la prestación de la atención farmacéutica se debe extender más allá de los establecimientos tradicionales de farmacia y los farmacéuticos tendrán que colaborar entre sí para garantizar la continuidad de esta prestación.

Considerados en conjunto, los elementos de la atención farmacéutica al paciente configuran una atención farmacéutica global cuya prestación exige una relación continua y acordada entre el especialista y el paciente. El farmacéutico debe utilizar su criterio clínico para determinar el nivel de atención farmacéutica que necesita cada paciente. Entre los ejemplos de situaciones que exigen una atención farmacéutica global cabe citar:

- Pacientes que son especialmente vulnerables a los efectos adversos por estar en situación fisiológicamente delicada (por ejemplo, los niños, las personas de edad y quienes sufren insuficiencia renal, hepática o respiratoria).
- Pacientes cuyo estado clínico exige la evaluación y la manipulación continua de la farmacoterapia para conseguir resultados óptimos (por ejemplo, la diabetes mellitus, el asma, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva).
- Pacientes sometidos a medicación múltiple y expuestos, por ello, a un alto riesgo de interacciones complejas entre los medicamentos, o entre éstos y las enfermedades, e interacciones entre los medicamentos y los alimentos.
- Pacientes que necesitan ser tratados con medicamentos de extrema toxicidad potencial, especialmente si se dosifican, administran o utilizan de forma inadecuada (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, anticoagulantes y estupefacientes administrados por vía parenteral).

- Pacientes con enfermedades graves que pueden presentar un riesgo para su vida si los medicamentos prescritos resultan ineficaces o se utilizan de forma inadecuada (por ejemplo, determinadas infecciones o la diarrea grave).

Aspectos de la atención farmacéutica

Se exponen a continuación las diversas acciones que configuran la aplicación de la atención farmacéutica a los individuos. Si se llevan a cabo, en su totalidad o en parte, constituirán un valor añadido a la farmacoterapia, contribuyendo probablemente al uso seguro y más económico de los medicamentos produciendo resultados positivos y una mejora de la atención de salud.

- Obtener y mantener historiales de medicación y la información sanitaria pertinente, si aún no existen. Estos datos son esenciales para valorar la farmacoterapia individualizada.
- Identificar, evaluar y valorar:
 - a) Los problemas relacionados con los medicamentos (efectos secundarios, interacciones de medicamentos o utilización inadecuada de los mismos);
 - b) Los síntomas descritos por los pacientes;
 - c) Las dolencias autodiagnosticadas
 - d) Decidir si procede la acción del farmacéutico o si se necesita la colaboración de otros profesionales de la salud.
- Iniciar o modificar tratamientos, con medicamentos o sin ellos, mediante:
 - a) La propia iniciativa (medicamentos que puede dispensar el farmacéutico sin necesidad de prescripción, o bien tratamientos sin medicamentos, como por ejemplo, cambios en el modo de vida o utilización de productos sanitarios); y
 - b) La acción en colaboración (necesaria cuando se trate de medicamentos de prescripción facultativa).

- Preparar y suministrar los medicamentos (selección de los productos farmacéuticos, determinación de la receta, dispensación, mezcla, empaquetado y etiquetado).
- Establecer las metas del tratamiento en unión del prescriptor, del paciente o de ambos, según los casos.
- Diseñar y poner en práctica el plan de atención farmacéutica (educación y asesoramiento).
- Vigilar los resultados terapéuticos y tomar las medidas complementarias adecuadas (recomenzar el ciclo de atención farmacéutica).

Atención farmacéutica a la comunidad

Los farmacéuticos, individual y profesionalmente, tienen importantes cometidos que desempeñar para influir positivamente en la política farmacéutica, la utilización de medicamentos y sus resultados, así como en otros aspectos de la atención sanitaria. En muchos casos, será necesaria la colaboración con otros profesionales de la salud a nivel comunitario.

- a) Participar en la formulación de la política farmacéutica, incluida la reglamentación farmacéutica de los medicamentos.
- b) Desarrollar directrices y criterios para los formularios.
- c) Colaborar con otros profesionales de la atención sanitaria para desarrollar protocolos terapéuticos.
- d) Diseñar y supervisar los sistemas de adquisición y distribución de medicamentos, incluido el almacenamiento y la dispensación (sean de ámbito nacional, local o institucional).
- e) Formular y fabricar medicamentos de calidad mediante métodos farmacéuticos adecuados,
- f) Ser fuente de información objetiva sobre medicamentos: establecer sistemas de información sobre venenos y medicamentos, por ejemplo, centros de información toxicológica y centros de información sobre medicamentos,
- g) Poner en marcha y llevar a cabo investigaciones sobre farmacoterapia, incluidos ensayos clínicos; farmacoepidemiología; práctica farmacéutica; economía sanitaria; y evaluar y documentar los resultados de tales investigaciones, con objeto de mejorar todos los aspectos de la atención farmacéutica.

- h) Educar a todos los profesionales de la salud que participan en la atención farmacéutica.
- i) Desarrollar, evaluar y documentar prácticas de atención farmacéutica.
- j) Colaborar en exploraciones diagnósticas (pruebas de glucosa, colesterol, etc.)
- k) Participar en la promoción y la educación sanitarias (por ejemplo, en relación con el uso adecuado de la medicación; el abandono del tabaquismo; la inmunización; la prevención del abuso de drogas; la higiene; la planificación familiar; y la prevención de enfermedades como el SIDA).
- l) Desarrollar normas profesionales y procedimientos de auditoría.
- m) Establecer y mantener la competencia profesional de un personal de farmacia debidamente cualificado. ⁽⁴⁹⁾

Papel del farmacéutico en el ejercicio de la Farmacovigilancia (Declaración de Erice, Conferencia Internacional sobre el Desarrollo de la comunicación eficaz en la Farmacovigilancia, OMS, 1997). ⁽⁵⁰⁾

El control de la seguridad de los medicamentos es una parte integral de la práctica clínica. El nivel de información suministrado a los profesionales clínicos acerca de los principios de la Farmacovigilancia, y la práctica en tal sentido, tiene un gran impacto en la calidad de los servicios de atención sanitaria. La formación y capacitación de los profesionales de la salud en cuanto a seguridad de los medicamentos, el intercambio de información entre los centros nacionales, la coordinación de dicho intercambio, y la vinculación de experiencias clínicas en materia de seguridad de los medicamentos con las políticas de investigación y salud, sirven para ofrecer un cuidado más eficaz al paciente. Los programas nacionales de Farmacovigilancia están perfectamente posicionados para identificar investigaciones necesarias para un mejor entendimiento y tratamiento de las enfermedades originadas por un medicamento.

La función actual del farmacéutico en el control del postmarketing no se limita únicamente a informar acerca de las RAM y otros problemas relativos al uso de medicamentos, sino que incluye también la introducción de medicamentos genéricos o equivalentes desde el punto de vista terapéutico, la revisión de medicamentos antiguos y tradicionales, medicamentos complementarios y alternativos, medicamentos que no requieren prescripción médica, productos sanguíneos, biológicos, dispositivos médicos y vacunas.

El farmacéutico, como parte del equipo de atención sanitaria, es a la vez una fuente de información y un evaluador crítico de la información relativa a los medicamentos. Los conocimientos del farmacéutico son de vital importancia para la aplicación del perfil de seguridad de un medicamento a las necesidades particulares de un paciente.

Un eficaz enfoque en Farmacovigilancia exige el uso de medios informáticos modernos. La FIP reconoce que el farmacéutico es una parte esencial después de que un medicamento ha sido aprobado. Asimismo, los farmacéuticos pueden detectar, a tiempo, nuevas RAM y otros problemas relativos al uso de medicamentos, e identificar ciertos subgrupos de pacientes con sensibilidades fuera de la norma.

En este contexto, la FIP afirma que los farmacéuticos, en cualquier centro de práctica, son los profesionales sanitarios más importantes en lo que toca a la eficacia de los programas de Farmacovigilancia y recomienda lo siguiente:

Educadores de farmacéuticos: Deben asegurarse de que el programa educativo incluya la importancia del farmacéutico en la Farmacovigilancia. El aporte del farmacéutico y de la profesión de farmacia deberá abarcar también las diferentes disciplinas farmacéuticas que aumentan el entendimiento de la naturaleza de la seguridad de los medicamentos.

Farmacéuticos en ejercicio: Deben entender su papel crucial en la vigilancia de la seguridad del uso de los medicamentos. El gremio farmacéutico deberá reconocer y promover este papel del farmacéutico en la detección e informe de posibles RAM y otros problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Los farmacéuticos deben inmiscuirse activamente en la vigilancia de los asuntos relacionados con la seguridad de los medicamentos dentro del contexto de sus prácticas. Una mayor participación del farmacéutico en ejercicio en todos los centros de práctica sería una herramienta importante para incrementar el informe de RAM y otros problemas relacionados con los medicamentos. El papel del farmacéutico en la Farmacovigilancia varía de un país a otro, no obstante, la responsabilidad profesional es la misma, independientemente de su ámbito de acción.

Asociaciones de farmacéuticos: Deben negociar con los gobiernos la ampliación de la autoridad y de la responsabilidad primaria del farmacéutico en la Farmacovigilancia. La negociación debe contemplar los siguientes aspectos:

- La promoción del papel del farmacéutico entre los consumidores y entre quienes prescriben los medicamentos.
- La aceptación de las actividades de Farmacovigilancia dentro de los requisitos de la educación continua y del desarrollo profesional continuo.
- La provisión de compensaciones y herramientas que respalden esta mayor responsabilidad.

Gobiernos y agencias de control de medicamentos autorizadas por los gobiernos:

- Deben reconocer el papel crucial del farmacéutico en la Farmacovigilancia y asegurar el destino apropiado de los recursos e incentivos necesarios para lograr el máximo beneficio de su participación.
- Deben crear un método para la elaboración de informes que sea conciso, electrónico y compatible con la práctica de la farmacia.
- Deben promover una mayor conciencia en materia de RAM y otros problemas relacionados con el uso de medicamentos, haciendo énfasis en su importancia, reconocimiento, gestión y prevención como formación importante para promover prácticas de prescripción racional y segura.
- Deben asignar a los farmacéuticos la responsabilidad primaria de recopilación de datos de farmacovigilancia, junto con las herramientas y remuneraciones necesarias.⁽⁵⁰⁾

RECOMENDACIONES ⁽⁴⁹⁾

1. Para impulsar la adopción y el fomento del concepto de prestación de atención farmacéutica, la profesión debe:

- a) Introducir el concepto en las declaraciones programáticas de la asociación.
- b) Establecer directrices y normas profesionales adecuadas.
- c) Desarrollar procedimientos de auditoría adecuados.
- d) Estimular a cada farmacéutico a introducir este concepto en su práctica profesional.
- e) Promover la representación de los farmacéuticos en todos los grupos de política de atención sanitaria pertinentes.
- f) Actuar sistemáticamente en colaboración con otras profesiones de la asistencia sanitaria para desarrollar la atención farmacéutica.
- g) Establecer centros para promover y facilitar las investigaciones y los estudios sobre la práctica farmacéutica.
- h) Facilitar la difusión de información sobre atención farmacéutica por conducto de asociaciones farmacéuticas internacionales como la Asociación Farmacéutica del Commonwealth (CPA) y la Federación Internacional Farmacéutica (FIP).

2. Para proporcionar a los farmacéuticos las técnicas de atención farmacéutica necesarias, la profesión y los educadores deben tomar las medidas apropiadas, y entre ellas:

- a) Revisar continuamente los resultados, el contenido y el desarrollo de los planes de estudio universitarios y postuniversitarios para que estén en conformidad con el concepto de atención farmacéutica, para que los graduados sean capaces de prestar atención farmacéutica básica a los pacientes y adaptar sus prácticas a un entorno en permanente transformación, se deben equilibrar adecuadamente los siguientes componentes del plan de estudios:
 - ciencias básicas
 - ciencias farmacéuticas
 - ciencias biomédicas y clínicas
 - ciencias socioeconómicas y del comportamiento
 - experiencia práctica.

- b) Introducir asignaturas relacionadas con el ejercicio profesional orientado hacia el paciente, como son las técnicas de comunicación.
- c) Desarrollar métodos docentes adecuados.
- d) Integrar aspectos de la educación y la formación de los estudiantes de farmacia, medicina y otras disciplinas de atención sanitaria.
- e) Procurar que, con carácter previo a la inscripción en el registro, exista un periodo de formación práctica orientada a la atención al paciente, diseñado para adquirir aptitudes en materia de atención farmacéutica.
- f) Adoptar la idea de la atención farmacéutica como base principal de los programas de educación permanente.
- g) Desarrollar programas de formación continua con el objeto de preparar profesionales de farmacia para actividades de investigación y prácticas relacionadas con la atención farmacéutica.

3. Los gobiernos, las autoridades y los organismos nacionales e internacionales, en particular la OMS, deben apoyar el concepto de atención farmacéutica y adoptar políticas para promoverlo, como son:

- a) La contratación de farmacéuticos para puestos de responsabilidad relacionados con la formulación de políticas, la reglamentación en materia de medicamentos y de productos sanitarios y la prestación de servicios, su competencia profesional en tales puestos y su motivación al frente de los mismos.
- b) La existencia de un servicio farmacéutico satisfactorio, prestado o supervisado por farmacéuticos, en la comunidad y en los hospitales.
- c) El mantenimiento de reglamentaciones y su aplicación eficaz para controlar la dispensación de medicamentos en general y luchar contra la distribución de medicamentos de calidad inferior y adulterados. ⁽⁴⁹⁾

2.8. Perspectivas a futuro de la Farmacovigilancia.

La Comisión Europea (órgano ejecutivo de la Unión Europea) realizó una consulta pública el 19 de marzo del 2006, sobre el Sistema Europeo de Farmacovigilancia integrado en 25 agencias reguladoras y coordinadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Los resultados de esta consulta, en sus aspectos relevantes proponen: ⁽⁵¹⁾

- *Incrementar la investigación:* el entorno académico y regulador pide incrementar los recursos para la Farmacovigilancia y que se financie la investigación sobre metodologías de Farmacovigilancia, estudios epidemiológicos y comunicación de la seguridad de los fármacos. Se piden más fondos públicos y que estos estudios sean financiados por la Comisión Europea.
- *Impulsar una mayor transparencia:* parte de las fuentes, pide incrementar la transparencia en los datos de Farmacovigilancia y los documentos relativos a la toma de decisiones.
- *Fortalecer la rectoría de las autoridades reguladoras:* las autoridades reguladoras y los académicos piden un mayor poder regulador sobre la industria en el periodo postautorización de nuevos fármacos. Los planes de gestión de riesgos son destacados como herramienta clave en LA Farmacovigilancia, aunque los reguladores acentúan la necesidad de contar con requerimientos legales para que las compañías estén obligadas a complementar los datos específicos de tales planes.
- *Incluir legalmente al paciente como notificador:* los pacientes y consumidores, reguladores, industria, academia y la OMS, piden incluir explícitamente las notificaciones de sospechas de RAM de los consumidores, ahora excluidas por la legislación.
- *Generar un sistema de notificación más simple:* industria, reguladores, academia y pacientes abogan por una racionalización y simplificación de los requerimientos de notificación de las RAM.
- *Desarrollar la Farmacoepidemiología:* el sector investigador pide que la Farmacovigilancia se base en fuentes de información, no solo en la notificación espontánea de RAM, de tal modo que se hagan más estudios farmacoepidemiológicos postautorización obligatorios. Las fuentes demandan inversiones en bases de datos para que puedan ser usadas para estudios de farmacoepidemiología.
- *Rotular claramente los nuevos productos:* los pacientes piden que los nuevos productos sean etiquetados como tales en sus dos primeros años en el mercado, para tomar una decisión informada del tratamiento y estimular la notificación de sospechas de RAM.

La experiencia europea, mira no solo a la eficacia del sistema, sino también a la integración de los países y de los diferentes actores en el ámbito de la Unión Europea.

Mientras Europa busca mecanismos para integrar a los consumidores en el proceso de Farmacovigilancia, los sistemas de salud y Farmacovigilancia en la mayor parte países Latinoamericanos aún no aportan lo que deberían a la salud pública. Los países latinoamericanos estamos bastante lejos para plantearnos en su totalidad proposiciones como las europeas. Sin embargo, son una referencia más para impulsar propuestas latinoamericanas de Farmacovigilancia, que sean factibles de ejecutar. (51)

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos para llevar a cabo una Farmacovigilancia adecuada. La carencia de personal capacitado, especialmente de epidemiólogos, farmacéuticos y farmacólogos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de éstas actividades. (52)

Para llevar a cabo el fin primordial de la Farmacovigilancia es necesario crear conciencia de la gran importancia del tema tanto en el personal involucrado en las acciones de salud como en los pacientes. Para ello, la formación de profesionistas especializados en Farmacovigilancia es básica en este proceso; dicha formación debe ser uno de los principales objetivos en nuestro país. Es por ello que se hace imperante, que las unidades académicas cuenten con programas de estudio a nivel licenciatura y posgrado para formar futuros profesionistas en la disciplina de la Farmacovigilancia, proceso que será de gran utilidad para la difusión y el desarrollo de la misma.

Es importante señalar, que en nuestro país no existe tradición ni cultura de notificar las sospechas de RAM debido a la poca difusión y al poco grado de concientización acerca de la importancia de la Farmacovigilancia. Debido a lo anterior, para tener un programa de Farmacovigilancia exitoso es imperante concientizar a la industria farmacéutica, las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y a los pacientes sobre la importancia de la detección precoz las RAM y ejercer sobre ellas una vigilancia racional y sistematizada, que permita actuar eficazmente cuando sea preciso, sin crear alarmas injustificadas y contraproducentes; a sí mismo, es importante garantizar el acceso a información objetiva, científica y actualizada.

Para llevar a cabo lo anteriormente mencionado, se tiene contemplado en nuestro país el desarrollo de los siguientes puntos:

- Implementación de bases de datos para los reportes de Eventos Adversos
- Intercambio de información con los Ministerios de Salud, Centros de Información de Medicamentos, Centros regionales e Instituciones de Farmacovigilancia.
- Participación en los congresos locales e internacionales con la finalidad de discutir las regulaciones locales y mundiales.
- Aumentar el número de empresas y/o laboratorios con personal especializado en Farmacovigilancia.
- Aumentar la presencia del farmacéutico en el ámbito de la investigación clínica.
- Diseñar y modificar currículas para desarrollar profesionales especialistas en Farmacovigilancia. (52)

2.9. Protocolo para establecer la Farmacovigilancia en una farmacia de hospital y en una Farmacia de comunidad.

Servicios de Farmacovigilancia en el Hospital (53)

Es el conjunto de procedimientos integrados en las funciones propias del hospital, destinados a la detección, registro y evaluación de las RAM, que se producen en los pacientes hospitalizados, con la finalidad de prevenirlas y de apoyar el uso racional de los medicamentos.

Objetivos de los programas de Farmacovigilancia a nivel hospitalario

El fin de establecer un programa de Farmacovigilancia Hospitalaria, es el procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos, y por lo tanto sus objetivos fundamentales son:

- Lograr la detección lo más oportuna posible de las RAM y prioritariamente de aquellas que revistan mayor gravedad. En este sentido, es necesario, prestar especial atención a los medicamentos recientemente introducidos en terapéutica, para ampliar la información disponible sobre su relación eficacia/seguridad.

- Describir las nuevas RAM que puedan detectarse y evaluar su gravedad y significancia clínica.
- Confirmar la relación de causalidad entre RAM y el medicamento.
- Establecer la incidencia de las RAM, es decir, la frecuencia real con que se producen, como factor fundamental para evaluar objetivamente la seguridad de un medicamento.
- Determinar y evaluar los factores predisponentes a la aparición de RAM, tales como, edad y sexo del paciente, polifarmacia, así como determinadas enfermedades como por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc. Actualmente existe un interés creciente hacia el estudio de los factores genéticos, que puedan influenciar en la aparición de las RAM.
- Impulsar la formación e información en materia de RAM, dirigidas a los profesionales sanitarios, en general. En determinados aspectos, estas actividades han de extenderse también a los pacientes, puesto que su colaboración es útil en la detección de las RAM, por que el incumplimiento de las pautas terapéuticas prescritas, incluyendo en estos aspectos la automedicación, puede influir en la aparición de RAM.
- Adoptar medidas encaminadas al tratamiento farmacológico eficaz y a la posible prevención de las RAM, que en definitiva es el objeto al que van encaminados todos los anteriores.

Métodos generales de Farmacovigilancia intrahospitalaria

Para el desarrollo de las actividades de Farmacovigilancia en México, existen diversos métodos generales que se pueden llevar a cabo en el hospital, éstos se establecen en base a las características y necesidades de éste. Dichos métodos se describen ampliamente en el tema 2.5 de éste trabajo (Metodología de estudio e investigación en Farmacovigilancia) y son los siguientes:

- Notificación voluntaria
- Sistemas de Farmacovigilancia intensiva
- Estudios epidemiológicos
- Estudios de cohorte
- Estudios de casos y controles

Situación de la Farmacovigilancia hospitalaria en México

Respecto a los Programas de Farmacovigilancia Intensiva a nivel hospitalario en México, la información es muy poca y la revisión de la literatura nacional, no indica actividades de Farmacovigilancia en la mayoría de los hospitales en el país.

Como antecedentes de la implementación y desarrollo de un Servicio de Farmacovigilancia Hospitalaria en México, valdría la pena que se comentara el esfuerzo de FESC que desde 1988 participa impulsando el desarrollo de Farmacia Comunitaria, Hospitalaria y Clínica en el país y apoyando el Uso Racional de Medicamentos (URM) a nivel hospitalario por el P.T. de Farmacia Hospitalaria de la Licenciatura de QFB; en The American British Cowdray Medical Center, primer hospital en México actualmente acreditado por la Joint Commission of Accreditation gracias al manejo farmacéutico de la medicación, incluyendo el servicio de Farmacovigilancia; y otros hospitales particulares del DF. Posteriormente en el año 1994, se creó en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, una nueva carrera universitaria, que es Licenciado en Farmacia. Como parte de las actividades de ésta licenciatura, se creó en 1998, en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, en Pachuca, Hidalgo, un Servicio de Farmacia, cuya finalidad es la de enfrentar a los estudiantes de Farmacia, a la práctica profesional. Dentro de éstas actividades destacan, la educación al paciente, el pase de visita clínica (seguimiento farmacoterapéutico del paciente), elaboración de fórmulas magistrales y no comerciales, información de medicamentos, entre otras. En agosto del 2000, se diseñó, implantó y desarrolló un Programa de Farmacovigilancia Intensiva, el cual, ha permitido conocer datos de las RAM en pacientes pediátricos mexicanos, con la finalidad de prevenir y minimizar estos efectos. Así mismo, ha permitido establecer en el hospital, políticas de URM empleados.

Desarrollo de la Farmacovigilancia hospitalaria

Esta definición pretende incorporar al concepto general de Farmacovigilancia dos ideas fundamentales: la de integración en las actividades propias del hospital y la delimitación de la población estudiada, que se circunscribe a los pacientes asistidos en un hospital, entendiendo por tales, a los pacientes ingresados, como los que son atendidos en régimen ambulatorio.

Las actividades de Farmacovigilancia en el ámbito hospitalario reúnen ciertas características peculiares, que esencialmente son las siguientes:

- La Farmacovigilancia en el hospital, no puede ser un hecho aislado, sino que ha de ser un aspecto más dentro del control de la terapéutica medicamentosa. No cabe pensar en conseguir un estudio sistemático y eficaz de las RAM, si no es dentro del marco de un control integral de la utilización de los medicamentos en el hospital, que incluya aspectos, tales como una dispensación racional, el establecimiento de protocolos de tratamiento, la realización de estudios de utilización de medicamentos.
- A diferencia de una farmacia comunitaria, en el hospital, la Farmacovigilancia está favorecida por la existencia de un equipo de salud coordinado y por las posibilidades de seguimiento completo y continuo de la evaluación de los pacientes. Esta es sin duda, una de las ventajas más importantes que debe ofrecer el ámbito hospitalario.
- En contraparte, tiene limitaciones, importantes en cuanto al control de las RAM a largo plazo, derivadas del hecho de que una vez dada el alta definitiva, se suele perder completamente el control del enfermo y por consiguiente, los programas son de duración limitada.
- Los sistemas de Farmacovigilancia, deben de adaptarse a las características de cada hospital y a los medios disponibles.

El desarrollo de un Programa de Farmacovigilancia en un hospital, exige cumplir con requisitos básicos en el plano técnico, ético y de la coordinación interhospitalaria y general.

En el plano técnico, la clave de la eficacia radica en actuar con visión de conjunto, en la doble vertiente de:

- Planificar y desarrollar los sistemas de control de medicamentos, que favorezcan las funciones de Farmacovigilancia.
- La utilización de técnicas informáticas para el tratamiento de datos.
- Brindar a todos los programas de Farmacovigilancia, una orientación objetiva en beneficio de la salud pública.

En el plano ético, la exigencia fundamental en cualquier Programa de Farmacovigilancia, es el manejo confidencial de los datos, en primer lugar porque es un requisito esencial para manejar

cualquier información relativa al tratamiento de los enfermos aislados en el hospital. Así mismo, porque en el caso de RAM, la utilización indebida de la información y la difusión incontrolada de datos parciales y de opiniones subjetivas, sin una base real, puede tener consecuencias graves.

Es importante mencionar, que de acuerdo al Título Segundo (De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos), del reglamento de la Ley General de Salud (DOF; 1987), los Programas de Farmacovigilancia Hospitalaria, se clasifican como investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo o prospectivo y en el que no se realiza una intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, y otros, en los que no se expliquen ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

En referencia a las exigencias de coordinación interhospitalaria y general, en el campo de la Farmacovigilancia, es muy importante disponer del mayor número de datos posibles y preferentemente referidos al conjunto de la población o a grupos muy amplios.

En función de su ámbito de aplicación, los Programas de Farmacovigilancia empleados en los hospitales pueden dividirse en dos grupos:

- *Programas de ámbito total*: van dirigidos a la totalidad de los enfermos asistidos y de los medicamentos empleados.
- *Programas de ámbito limitado*: la actuación se dirige a grupos concretos de los pacientes asistidos en el hospital y/o determinados medicamentos.

Implementación de Programas de Farmacovigilancia en los hospitales de México

En los hospitales mexicanos pueden emplearse todos los métodos generales de Farmacovigilancia, siempre y cuando se adapten eficazmente a las características de las unidades hospitalarias.

Es importante tomar en cuenta, que cuando se inician las actividades de Farmacovigilancia a nivel hospitalario, es utópico encontrar una excelente adaptación del Programa y que éste va a despertar un interés general de inmediato por colaborar en ellos. Por esta razón, es aconsejable introducir los programas de forma gradual, actuando por etapas y si es necesario, estableciendo programas piloto, que permitan asegurar la viabilidad de una metodología de trabajo antes de generalizar a todo el hospital.

A manera de orientación, se presenta un programa general de actuación para la implementación de las actividades de Farmacovigilancia en cualquier hospital, que se considera adecuado en base a lineamientos nacionales e internacionales en la materia:

Etapas iniciales comunes a todos los programas de Farmacovigilancia

Antes de empezar el desarrollo de cualquier programa concreto son necesarias dos acciones previas:

- a) Nombrar un encargado o de ser posible, crear un grupo de Farmacovigilancia que será el encargado de promover y coordinar todo el control de las RAM que se presenten en el hospital, de lo contrario nombrar un responsable que coordine las actividades.
- b) Realizar una campaña de información dirigida al personal sanitario, sobre la necesidad e importancia de los programas de Farmacovigilancia en los hospitales, con la finalidad de fomentar, desde un inicio, la colaboración de los médicos y enfermeras del hospital. Es también importante informar a los directivos del hospital, puesto que de ellos depende la obtención de recursos necesarios para llevar a la práctica los programas concretos.

Las etapas a cubrir hasta llegar a la generalización del programa son las siguientes:

- a) Crear el formato de notificación de sospecha de RAM del hospital. Este formato puede o no ser independiente del editado por la COFEPRIS (Anexo 2).
- b) Diseñar un protocolo de programa piloto para iniciar la implantación del programa, contemplando los siguientes aspectos:

- Elegir los servicios en los que se desarrollará el programa piloto.
 - Establecer la duración del programa piloto.
 - Definir la metodología de llenado de los formatos de notificación de sospecha de RAM interno del hospital y de la Secretaría de Salud. El llenado del formato de la Secretaría de Salud se explica a detalle en el tema 2.6 de este trabajo.
 - Establecer un espacio físico de centralización de la recolección de notificación de RAM.
 - Definir la metodología de evaluación de las notificaciones de RAM estableciendo:
 - ✓ Los criterios generales de evaluación.
 - ✓ Elaboración de informes periódicos de seguridad (PSUR) como retroalimentación para los profesionales de la salud. La elaboración de dichos reportes se explica con detalle en el tema 2.6 de éste trabajo.
- c) Implantar un programa piloto, para lo que es necesario llevar a cabo los siguientes pasos:
- Realizar reuniones con el personal sanitario de los servicios elegidos, para explicar el protocolo de trabajo y lograr su colaboración.
 - Definir los mecanismos para la recolección de datos, sobre las RAM.
 - Poner en marcha el programa piloto a partir de una fecha determinada.
 - Realizar reuniones periódicas con los profesionales de la salud de los servicios, para resolver los problemas prácticos que plantee el desarrollo del programa piloto y evaluar conjuntamente los resultados.
- d) Realizar la evaluación final de los resultados del programa piloto, que deberá incluir:
- Un informe resumen sobre las RAM detectadas.
 - Las conclusiones sobre la operatividad real del sistema.
 - Un programa para extender progresivamente el sistema de Farmacovigilancia a todos los servicios del hospital.

- Un estudio sobre la aplicación de un programa informático para el tratamiento de datos.
- e) Desarrollar el programa de extensión progresiva del programa de notificación voluntaria a todos los servicios de hospital.

Espacio físico

Como entorno inicial para desarrollar la farmacovigilancia puede utilizarse cualquier departamento de un hospital, que trabaje en farmacología clínica, farmacia clínica, toxicología clínica o epidemiología. La notificación de reacciones adversas a medicamentos puede comenzar de forma local, quizás en un hospital, y después ampliarse a otros hospitales y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta el ámbito nacional. En algunos países, las asociaciones profesionales tales como asociaciones nacionales médicas son utilizadas para ubicación del centro.

Recursos humanos

Los conocimientos necesarios en las tareas de un centro de Farmacovigilancia incluyen lo siguiente:

Medicina Clínica, Farmacología, Toxicología, y Epidemiología. Las competencias para la evaluación de las notificaciones de casos de reacciones adversas pueden alcanzarse mediante entrenamiento del personal del centro y mediante consultores especializados en forma permanente.

Sin embargo, un centro nuevo de Farmacovigilancia a veces comienza a funcionar sólo con un experto a tiempo parcial, normalmente un farmacéutico o un médico y algún apoyo administrativo. Al poco tiempo puede ser necesario tener un experto como responsable de Farmacovigilancia durante la mayor parte del tiempo.

Cuando se incrementa el nivel de notificación de reacciones adversas, se puede calcular los requerimientos de personal si estima un promedio de tiempo por cada notificación individual, que dependerá de la infraestructura del centro.

Equipamiento necesario

La infraestructura técnica requerida puede ser muy simple. Como medio de comunicación se necesita como mínimo teléfono, correo o fax para enviar y recibir notificaciones. Los sistemas basados en la Web ofrecen el uso fácil a los que notifican y también disminuyen la necesidad de personal para la entrada de datos.

El equipamiento consiste en:

- Teléfono multiconexión.
- Ordenador/computadoras con la capacidad (hardware y software) acorde con el desarrollo del centro (base de datos, procesador de texto).
- Impresora.
- Fax.
- Correo electrónico (*e-mail*).
- Fotocopiadora.
- Página web.
- Acceso a bases de datos especializadas adquiridas según un plan de selección y necesidades.
- Además, se debe contar con la infraestructura técnica suficiente para la entrada de las notificaciones a una base de datos computarizada. Finalmente, todos los sistemas deben proveer soporte técnico a los usuarios, quienes pueden requerir asistencia con las planillas de papel o los formularios que funcionan en línea.

Servicios de Farmacovigilancia en Farmacias Comunitarias

En el caso de una farmacia comunitaria se puede implementar la Farmacovigilancia del mismo modo explicado anteriormente con las limitaciones de que el espacio físico en este caso sería la farmacia misma, la cual al igual que en un hospital, al inicio debe de contar con un experto en Farmacovigilancia a tiempo parcial y con el mismo equipo que se requiere en un hospital para el reporte de sospecha de RAM.

En una farmacia comunitaria, las sospechas de RAM llegaran al encargado directamente por los pacientes o por parte de otros farmacéuticos o médicos. Será trabajo del Farmacéutico encargado detectar si en verdad se trata de una RAM por los medios anteriormente explicados, y en caso de que lo sea, se llenarán los formularios de sospecha de RAM y enviarán a las autoridades correspondientes (laboratorios farmacéuticos, Centros Estatales o Nacionales de Farmacovigilancia).

Procedimientos a seguir en el Servicio de Farmacovigilancia

- a) Detectar la presencia de sospecha de RAM en los diversos servicios farmacéuticos, ya que es un trabajo de equipo y no exclusivo del servicio de Farmacovigilancia. Por lo tanto, se detectan en el pase de visita clínica, en el CIM (Centro de Información de Medicamentos), en el Servicios de educación al paciente, en el Sistema de Distribución de Dosis Unitarias, en el Servicio de Dispensación, etc.
- b) Recolectar los datos del paciente (nombre, peso, edad, diagnóstico, signos y síntomas, etc.) del medicamento, (nombre genérico y comercial, lote, fecha de caducidad, nombre productor, forma farmacéutica, dosis, vía de administración etc.), en los formatos establecidos del Servicio de Farmacovigilancia (Anexo 2).
- c) Evaluar la causalidad de cada una de las sospechas de RAM detectadas mediante el Algoritmo de Naranjo modificado.
- d) Enviar originales y copias de los formatos completos, así como del resultado de la evaluación del Servicio de Farmacovigilancia a las autoridades estatales correspondientes, que a su vez lo enviarán a las autoridades nacionales correspondientes (Figura 10).

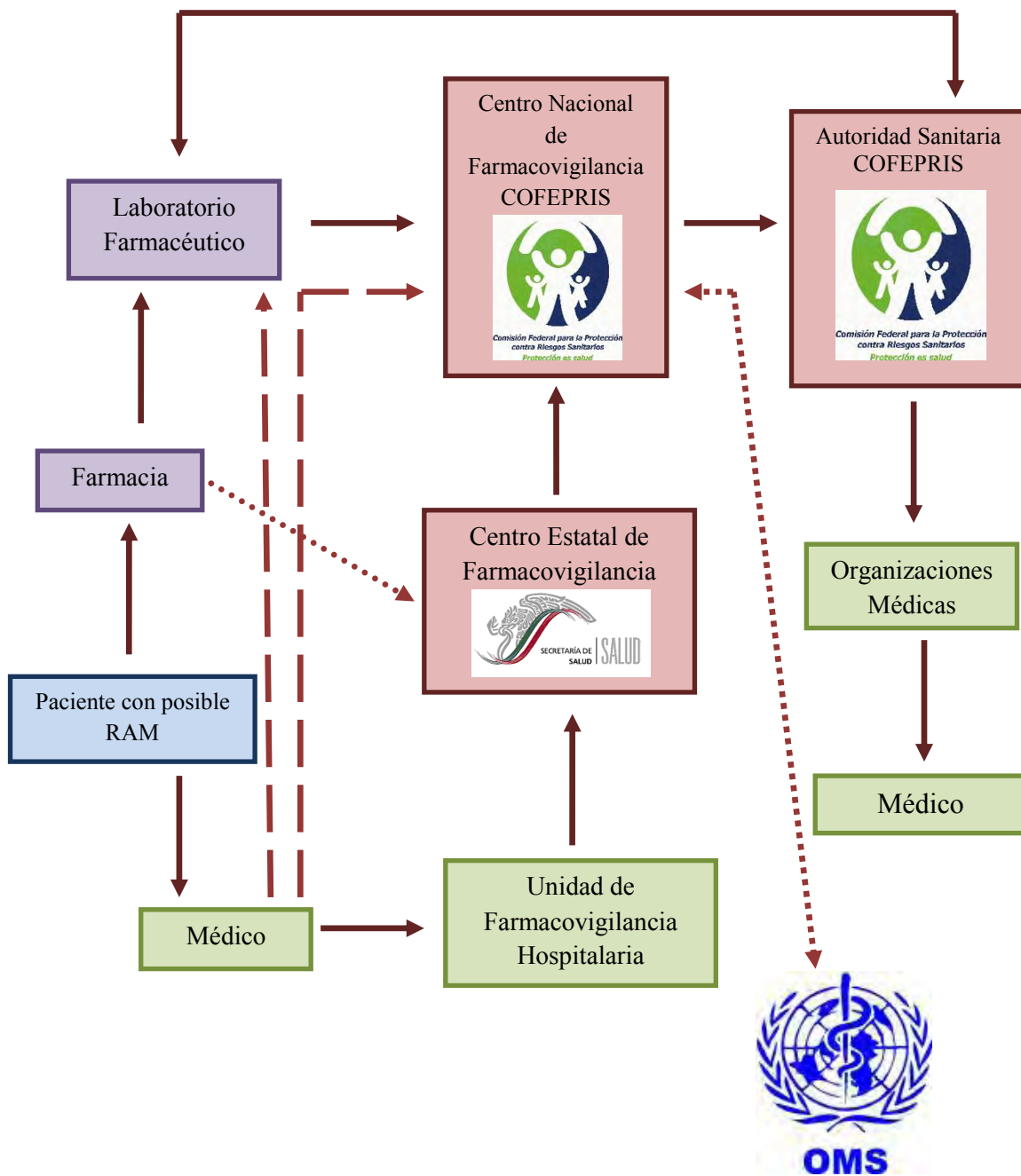


Figura 10. Proceso de notificación de RAM detectada ya sea por el servicio de Farmacovigilancia hospitalaria o por el servicio de Farmacovigilancia de farmacia comunitaria.

3. DISCUSIÓN

Esta ampliamente establecida la capacidad potencial que tiene un medicamento de producir eventos adversos. Muchas de estos eventos son observados en ensayos clínicos, requisito necesario para comercializar un nuevo medicamento, cuyo destino es un paciente que por lo general no se parece al del estudio del ensayo clínico, es decir, puede ser que el medicamento esté destinado a grupos de edades que no se reflejan en los estudios clínicos (niños, ancianos) y en donde son excluidas las mujeres embarazadas.

Esto lleva a pensar que existe una gran población que consumirá medicamentos para los que no se ha podido establecer una seguridad más allá de la ofrecida por los ensayos clínicos. Es por ello que durante la comercialización de un fármaco se llevan a cabo estudios de fase IV, o estudios postcomercialización (Farmacovigilancia) a fin de poder evaluar, entre otros aspectos, eventos adversos atribuidos al fármaco.

Debido a lo anterior, la Farmacovigilancia es una disciplina científica y clínica que resulta imprescindible para afrontar los problemas que puedan presentar los medicamentos que no dejan de crecer en variedad y potencia, pues se sabe que todo fármaco encierra RAM inevitables y a veces impredecibles. Por ello es tan necesario que, en cuanto surjan efectos adversos o toxicidad (sobre todo si aún no están descritos), se notifique, analice el episodio y se comunique adecuadamente su importancia a los profesionales de salud involucrados.

Bajo este panorama surge la necesidad de implementar estrategias que promuevan una vigilancia permanente del mercado farmacéutico a fin de poder establecer la realidad en nuestro país y más aún, cuando existe una fuerte tendencia hacia la automedicación y el consumo de medicamentos OTC (Over The Counter), es decir, que están disponibles sin receta médica, lo cual, puede tener consecuencias en la seguridad del paciente al consumir dichos medicamentos.

En la mayoría de los medicamentos, los beneficios generados por el mismo, generalmente compensan los efectos adversos, y es posible minimizar estos últimos asegurando el uso racional de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, procurando en lo posible tener en cuenta las expectativas y preocupaciones de los pacientes. Cumplir esos objetivos equivale a:

- Servir a la salud pública y promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando, confianza que puede hacerse extensiva a los servicios de salud en general;
- Lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos;
- Proporcionar a las autoridades la información necesaria para corregir las recomendaciones sobre el uso de medicamentos;
- Mejorar la comunicación entre los profesionales de la salud y los pacientes;
- Formar profesionales de la salud especializados en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia;
- Hacer una difusión intensiva de la Farmacovigilancia en nuestro país, y
- Formar un Sistema Nacional de Farmacovigilancia efectivo, que incluya médicos, farmacéuticos en hospitales y farmacias comunitarias que notifiquen RAM a los Centros Estatales y Nacionales de Farmacovigilancia.

La situación existente en materia de regulación sanitaria en países como el nuestro, crea numerosos obstáculos administrativos y técnicos concretos para llevar a cabo una Farmacovigilancia adecuada. La carencia de profesionales especializados en materia de Farmacovigilancia, farmacoepidemiólogos y farmacéuticos clínicos y las dificultades para el seguimiento de los estudios farmacoepidemiológicos sobre el consumo de medicamentos, son algunos de los problemas que se presentan en el desarrollo de estas actividades.

Por todo lo anterior, y a pesar de las dificultades mencionadas, se ha establecido en nuestro país un Programa Permanente de Farmacovigilancia, el cual está regulado por la Norma Oficial Mexicana *NOM-220-SSA1-2002* (Anexo 1). Dicha norma cuenta con los requisitos establecidos en el documento titulado “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas” elaborado por el Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la OPS en el año 2008, el cual está basado en recomendaciones de la OMS para armonizar y establecer un Sistema de Farmacovigilancia efectivo y es parcialmente equivalente con las siguientes normas internacionales (ICH-E2E. Pharmacovigilance Planning; International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2003; ICH-E2A; Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1994; ICH-E6;

Good Clinical Practice: Consolidated Guidance; International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996).

Con base en la norma *NOM-220-SSA1-2002* se han creado en nuestro país las siguientes guías: Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacción/evento adverso espontáneo, Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica y Guía para realizar informes periódicos de seguridad (PSUR) de medicamentos, con sus respectivos formatos (Anexos 2 y 3). Dichas guías y formatos sirven para armonizar el proceso de notificación en nuestro país y como base para que los hospitales o farmacias comunitarias que quieran establecer sus propias unidades de Farmacovigilancia creen sus propios formatos si así lo requieren.

A pesar de que existe en nuestro país un Sistema de Farmacovigilancia estructurado y bien regulado, no existe una cultura de notificación de sospecha de RAM, además de que no se cuenta con una difusión adecuada, lo cual a su vez se dificulta por la falta de personal preparado y entrenado para dar un servicio de Farmacovigilancia adecuado y efectivo, por lo tanto, para llevar a cabo el fin primordial de la Farmacovigilancia es necesario crear conciencia de la gran importancia del tema tanto en el personal involucrado en las acciones de salud como en los pacientes.

Sin lugar a duda, la formación de profesionales especializados en materia de Farmacovigilancia se hace imperante. Dicha formación será de gran utilidad para la difusión y el desarrollo de la Farmacovigilancia.

El desarrollo de la Farmacovigilancia en farmacias de hospitales y farmacias comunitarias en nuestro país, permitirá además de ampliar y difundir la Farmacovigilancia, tener datos de incidencia y frecuencia de RAM en pacientes mexicanos; con estos datos, podrían prevenirse y minimizarse dichas RAM en la medida de lo posible y permitirían apoyar el uso racional de medicamentos.

Cabe mencionar que el establecimiento de los programas de Farmacovigilancia en los hospitales y farmacias comunitarias se debe realizar en base a las características y necesidades de éstos, y se debe hacer en forma gradual.

El éxito de los Programas de Farmacovigilancia en nuestro país dependerá en gran medida del grado de concientización de las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y de los propios pacientes, sobre la importancia de detectar oportunamente las RAM y ejercer sobre ellas una vigilancia racional y sistematizada que permita actuar eficazmente cuando sea preciso.

Para iniciar con la implementación de un Programa de Farmacovigilancia tanto en hospitales como en farmacias en nuestro país, se deben considerar las siguientes recomendaciones generales:

1. Establecer un espacio físico para la notificación de RAM, el cual puede ser cualquier departamento o espacio disponible en el hospital o la farmacia. La notificación puede comenzar de forma local y después ampliarse a otros hospitales, farmacias y centros de salud en la región, progresando paso a paso hasta el ámbito nacional.
2. Un centro nuevo de Farmacovigilancia puede comenzar a funcionar sólo con un experto a tiempo parcial, normalmente un farmacéutico o un médico y algún apoyo administrativo. Al poco tiempo puede ser necesario tener un experto como responsable de Farmacovigilancia durante la mayor parte del tiempo. Cuando se incrementa el nivel de notificación de RAM, se puede calcular los requerimientos de personal si se estima un promedio de tiempo por cada notificación individual, que dependerá de la infraestructura del centro.
3. Crear el formato de notificación de RAM, dicho formato puede ser o no independiente del editado por la COFEPRIS.
4. Definir la metodología de llenado de los formatos de notificación de sospecha de RAM.
5. Definir la metodología de evaluación de las notificaciones de RAM.
6. La infraestructura técnica requerida puede ser muy simple al inicio de la implementación del programa. Como medio de comunicación se necesita como mínimo teléfono, correo o fax para enviar y recibir notificaciones. Los sistemas basados en la Web ofrecen el uso fácil a los que notifican y también disminuyen la necesidad de personal para la entrada de datos. El equipo puede ir aumentando de acuerdo al desarrollo, las necesidades y los recursos del Programa de Farmacovigilancia.
7. Diseñar un protocolo de programa piloto para iniciar la implantación del Programa de Farmacovigilancia y evaluar los resultados de dicho Programa.

4. CONCLUSIONES

- 1) Se realizó una investigación biblio-hemerográfica y electrónica sobre Farmacovigilancia la cual se encuentra recopilada en este trabajo.
- 2) A partir de la información obtenida se propone un protocolo de aplicación sencilla y práctica de Farmacovigilancia en cualquier institución que lo requiera con lo cual podría aumentar la difusión y el interés de los profesionales de la salud y los pacientes acerca de ésta importante actividad.
- 3) Nuestro país cuenta con la legislación adecuada para regular la Farmacovigilancia (*NOM-220-SSA1-2002*) y para llevar a cabo las actividades de la misma, sin embargo, hace falta mayor cultura e información sobre el tema para observar un desarrollo adecuado de ella.
- 4) En México se cuenta con profesionales especializados para llevar a cabo esta actividad de manera efectiva, pero, hace falta que todos los hospitales e instituciones involucradas, implementen el sistema de Farmacovigilancia de forma continua y constante y con niveles de calidad adecuados para lograr que en nuestro país exista una cultura de notificación de RAM.

5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rodríguez B. y col. (2004), Farmacovigilancia I. El inicio, [En línea], Revista Médica IMSS, 2004; 42 (4), <http://www.imss.gob.mx/NR/rdonlyres/86901604-CECE-491C-82BD-AE58C4A273CF/0/2004rm4204farmacovigilancia.pdf>, [consulta 11 de abril del 2009].
- (2) CIIMET (2004), Farmacovigilancia, [En línea] 2004, <http://www.ciimet.org/farmacovigilancia/introduccion.html>, [consulta 08 de abril del 2009].
- (3) IMSS (2004), Farmacovigilancia, [En línea] 2004, <http://www.imss.gob.mx/transparencia/cuadros/farmacovigilancia.htm>, [consulta 08 de abril del 2009].
- (4) Organización Mundial de la Salud, 1969, Vigilancia farmacológica internacional. Función del Hospital, Serie de Informes Técnicos No. 425; Ginebra, Suiza.
- (5) World Health Organization. The Uppsala Monitoring Center, 2000, Safety Monitoring of medicinal products. Guidelines for setting and running a pharmacovigilance centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; Uppsala, Sweden.
- (6) WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2002, Viewpoint Part 1, The Uppsala Monitoring Centre, Sweden.
- (7) Bousset P. and col., 1982, History of pharmacy and pharmaceutical industry, Alepois Press; París, Francia.
- (8) Erill, S., 1974, Avances en terapéutica 5: Avances en las técnicas de detección de reacciones adversas de los medicamentos, Salvat Editores; Barcelona, España; pp. 124-148.
- (9) Cartwright FF, 1991, Disease and history, Barnes and Noble Books, USA.
- (10) Lindquist AM, 2003, Seeing and observing in international pharmacovigilance, The Uppsala Monitoring Centre; Uppsala, Sweden.
- (11) Becerril MM y col., 1995, Introducción a la Farmacovigilancia, SSa, México.

- (12) Marovac J. (2001), Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco, [En línea], Revista Médica de Chile, 2001; 129 (1), http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta 20 de abril del 2009].
- (13) Dimasi JA, Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States, [En línea], Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1995, pp 1-14, http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta 20 de abril del 2009].
- (14) Center of Drugs Evaluation and Research (1999), Report of the Nation, [En línea], US Department of Health and Human Services, FDA, 2000, http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta 21 de abril del 2009].
- (15) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1999), Work Program 1999-2000, [En línea], 2000; Luxemburgo, EMEA, http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext, [consulta 21 de abril del 2009].
- (16) Pascuzzo C. (2005), Estudio de nuevos fármacos, [En línea], 2005, http://www.geocities.com/carminepascuzzolima/Estudio_Nuevas_Drogas.PDF, [consulta 22 de abril del 2009].
- (17) Terrés, C.R. (1996), Diseño estadístico de ensayos clínicos, [En línea], Medicina Clínica, 1996; 107: 303-309, <http://www.healthvalue.org/pdfs/Nuevo%206.pdf>, [consulta 23 de abril del 2009].
- (18) Hulley, S.B., Cummings S.R., 1993, Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Ed. Doyma, Barcelona.
- (19) Domeq C, 1993, Farmacia Clínica; Ed. PIADÉ, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Facultad de Chile, Santiago de Chile, pp. 281-288.
- (20) Altimiras J. y col., Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos, [En línea], <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>, [consulta 23 de abril del 2009].

- (21) Pascuzzo C. (2006), Reacciones adversas medicamentosas, [En línea], 2006, <http://www.geocities.com/carminepascuzzolima/RAM.PDF>, [consulta 28 de abril del 2009].
- (22) Laredo L. M. (1994), Tesis: Estudio de utilización y detección de reacciones adversas por fármacos vasculares en el medio hospitalario, [En línea], <http://www.ucm.es/BUCM/tesis/19911996/D/0/AD0038701.pdf>, [consulta 30 de abril del 2009].
- (23) Jiménez Torres V. y col, 2006, Calidad Farmacoterapéutica, Ed. Universidad de Valencia; Valencia, España.
- (24) Valsecia M. (2006), Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos, [En línea], http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf [consulta 12 de mayo del 2009].
- (25) Hernández Santillán y col. (2005), Farmacovigilancia IV. La experiencia institucional, [En línea], Revista Médica IMSS, 2005; 43 (3): 257-266, http://www.imss.gob.mx/cuadrosbasicos/farmaco-vigilancia/index_archivos/bibliorams_archivos/FarmacoIV.pdf, [consulta 05 de mayo del 2009].
- (26) Linares B. A. y col. (2002), Interacciones Medicamentosas, [En línea], http://www.latamjpharm.org/trabajos/21/2/LAJOP_21_2_2_2_3B9FQZINM4.pdf, [consulta 20 de mayo del 2009].
- (27) Arroyo H. C. y col. (2004), Interacciones Medicamentosas, [En línea], http://74.125.155.132/search?q=cache:DQKzgrDewC0J:www.susalud.com.co/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D105+Interacciones+medicamentosas&cd=32&hl=es&ct=clnk&gl=mx, [consulta 21 de mayo del 2009].
- (28) Litter, Compendio de Farmacología, 4º edición, Ed. El Ateneo, Argentina, 1988.
- (29) Izco N. y col. (2001), Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención, [En línea], <http://farma.iespana.es/interacciones/medtonutricion.pdf>, [consulta 22 de mayo del 2009].

- (30) Frías, S. (2004), Interacciones Farmacológicas, [En línea], Información del Medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Madrid, <http://www.proescuela.com/ARCHIVOS%20SISTEMA/FORMACION%20CONTINUA/FARMACOLOGIA%20Y%20FARMACOTERAPIA/INTERACCIONES%20MEDICAMENTOS%20II.pdf>, [consulta 18 de mayo del 2009].
- (31) Katzung y col., 1991, Farmacología Básica y Clínica, 4ta Edición, Ed. El Manual Moderno; México, D.F.
- (32) Smith y col., 1993, Farmacología, Ed. Médica Panamericana; Buenos Aires, Argentina.
- (33) Munzenberger P. y col., 1971, The incidence of drug-diagnostic tests interferences in outpatients. American Journal of Hospitalary Pharmacy, 28:786-791.
- (34) Young D. S., 1990, Effects of drugs in clinical laboratory tests, AACC Press, Washington.
- (35) Moreno D. (2005), Interferencias de medicamentos con pruebas de laboratorio. [En línea], Revista Cubana de Farmacia 2005: 39(3), http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_3_05/far12305.htm, [consulta 27 de mayo del 2009].
- (36) Colegio Oficial de Farmacéuticos, 2000, Base de datos del Medicamento (BOT), España.
- (37) Vademecum Internacional, 2000, Especialidades farmacéuticas y biológicas. Productos y artículos de farmacia. Métodos de diagnóstico., 41° Edición, Ed. Medicom S.A., España.
- (38) Laporte J. R. y col., 1983, La evaluación de los medicamentos tras su comercialización, Ed. Salvat; Barcelona, España.
- (39) Grupo de Farmacovigilancia INVIMA (2006), Boletín de Farmacovigilancia. Programas de Farmacovigilancia en América Latina, [En línea], http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/docs_boletines/BOLETIN%2014.pdf [consulta 04 de junio del 2009].

- (40) Grupo de Farmacovigilancia INVIMA (2007), Boletín de Farmacovigilancia. Salud, Pública y Farmacovigilancia, [En línea], www.invima.gob.co, [consulta 9 de junio del 2009].
- (41) Gómez L.M., 2007, Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., México D.F., pp. 42-48
- (42) Altamiras J. y col. (2008), Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos, [En línea], <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>, [consulta 16 de junio del 2009].
- (43) Diario Oficial Secretaría de Salud (2004), Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, [En línea], <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/603/4/220ssa1.pdf>, [consulta 19 de junio del 2009].
- (44) Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones/eventos adversos espontáneas, [En línea], http://cofepris.salud.gob.mx/pyp/farmaco/GUIA_ESPONT_.pdf, [consulta 11 de abril del 2009].
- (45) Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica, [En línea], http://www.google.com.mx/search?sourceid=navclient&ie=UTF-8&rlz=1T4GGLR_enMX309MX309&q=Gu%C3%ada+de+Farmacovigilancia+para+la+elaboraci%C3%B3n+del+reporte+de+eventos+adversos+en+investigaci%C3%B3n+cl%C3%adnica. [consulta 12 de abril del 2009].
- (46) Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de reportes periódicos de seguridad (PSUR), [En línea], http://cofepris.salud.gob.mx/pyp/farmaco/Guia_RPS.pdf, [consulta 11 de Abril del 2009].

- (47) Becerril, Ma. Del Carmen (2008), La Farmacovigilancia en la renovación de registros. Suplemento de Farmacopea, [En línea], Comisión Nacional para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Centro Nacional de Farmacovigilancia; <http://www.google.com.mx/search?q=La+farmacovigilancia+y+la+renovación+de+registros&channel=linkdoctor>, [consulta 07 de junio del 2009].
- (48) Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) de la OPS (2008), Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, [En línea], [consulta 03 de Agosto del 2009].
- (49) OMS, OPS, FIP (1993), El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud, [En línea], [consulta 15 de agosto del 2009].
- (50) FIP (1998), Posicionamiento político de la FIP sobre el papel del farmacéutico en la Farmacovigilancia, [En línea], [consulta 15 de agosto del 2009].
- (51) Terán J. (2007), Presente y futuro de la Farmacovigilancia en Latinoamérica, [En línea], Boletín Fármacos: Ventana abierta, 2007; 10 (2), http://www.boletinfarmacos.org/042007/ventana_abierta.asp, [consulta 24 de abril del 2007].
- (52) Lago A. (2008), Panorama de la Farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica, [En línea], Asociación Mexicana de Farmacovigilancia, A.C., <http://farmacovigilancia.org.mx>, [consulta 24 de abril del 2009].
- (53) Gómez M. et al (2005), Importancia de establecer programas de Farmacovigilancia en hospitales mexicanos, [En línea], Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2005; 36(2): 41-48, México D.F., <http://redalyc.uaemex.mx>, [consulta 01 de septiembre del 2009].

6. GLOSARIO

Acidosis láctica: La acidosis láctica es la acumulación de ácido láctico en el cuerpo. Las células forman ácido láctico cuando utilizan glucosa para obtener energía. Si es excesivo el ácido láctico corporal, hay desequilibrio y la persona comenzará a sentirse enferma. Los signos de acidosis láctica son respiración profunda y rápida, vómitos y dolor abdominal. La causa de la acidosis láctica podría ser una cetoacidosis diabética, una enfermedad del hígado o del riñón, puede estar dada por un excesivo trabajo físico, o bien ser un efecto secundario de ciertos tipos de medicamento hipoglucemiantes.

Aclaramiento (Depuración renal): El término aclaramiento suele referirse al aclaramiento de sangre, plasma o suero, dependiendo del líquido concreto que se valore. El aclaramiento es equivalente a una cantidad de líquido corporal suficiente para eliminar todo el fármaco por unidad de tiempo. Por tanto, un aclaramiento sérico de 100 ml/min significa que en un minuto todo el fármaco podría haber sido eliminado de 100 ml de suero (teniendo en cuenta que el suero no existe realmente dentro del cuerpo). Esta eliminación puede producirse a través de tejidos de distribución, metabolismo o excreción.

Adenocarcinoma: Es un carcinoma que tiene su origen en células que constituyen el revestimiento interno de las glándulas de secreción externa. Estas células son las encargadas de sintetizar y de verter los productos que generan en la luz glandular. Los adenocarcinomas son un conjunto de cánceres muy frecuentes puesto que se originan en un tipo de células que se encuentran en continua división celular y que presentan mayor riesgo de mutaciones. Pueden presentarse inicialmente en forma de adenoma (un tumor glandular que es benigno).

Afinidad: Es la mutua atracción o fuerza de enlace entre un fármaco y su objetivo, ya sea un receptor o una enzima.

Agranulocitosis: Es una condición poco frecuente pero potencialmente severa (fatal en un 30%) caracterizada por una disminución del número de neutrófilos por debajo de 1,000 - 1,500 células/mm³.

AINES: (Antiinflamatorios no esteroideos) son un grupo variado y químicamente heterogéneos de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre respectivamente. Todos ejercen sus efectos por acción de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Los antiinflamatorios no esteroideos disponibles en el mercado inhiben la actividad tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como a la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que es la inhibición de la COX-2 la que en parte conlleva a la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINES, sin embargo, aquellos que simultáneamente inhiben a la COX-1 tienen la capacidad de causar hemorragias digestivas y úlceras, en especial la aspirina. Por lo tanto, se enfatizan las ventajas de inhibidores selectivos para la COX-2.

Alergeno: Es una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad (alergia) en personas susceptibles, que han estado en contacto previamente con el alérgeno. Esta reacción de hipersensibilidad involucra el reconocimiento del alérgeno como sustancia "extraña" y ajena al organismo en el primer contacto. En exposiciones posteriores, el sistema inmunológico reacciona a la exposición de forma excesiva, con la liberación de sustancias que alteran la homeostasis del organismo, lo que da lugar a los síntomas propios de la alergia.

Algoritmo: Proceso sistematizado de decisión, que consiste en una secuencia ordenada de pasos, en el que cada uno de éstos depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores.

Aminoglucósidos: Antibióticos bactericidas que actúan a nivel de ribosomas en el subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana. Tienen actividad especialmente en contra de bacterias Gram negativas y aeróbicas y actúan sinérgicamente en contra de organismos Gram positivos. Algunos ejemplos son la Gentamicina y la Amikacina.

Anafilaxia: Reacción inmunológica generalizada del organismo, una de las más graves complicaciones y potencialmente mortales, ante el contacto con un alérgeno con el que anteriormente ya se había tenido contacto. Aunque la distinción clara es difícil, la anafilaxia se distingue de la alergia por la extensión de la reacción inmune, que habitualmente

comprende uno o más sistemas orgánicos (p ej. respiratorio, vascular, cardiaco, etc.). Cuando las manifestaciones de la anafilaxia ponen en riesgo inmediato la vida del paciente, se utiliza el término choque anafiláctico.

Anemia hemolítica: Grupo de trastornos hemolíticos (sea intravascular como extravascular), que causan la disminución de la masa de glóbulos rojos sanguíneos. A diferencia de anemias no hemolíticas (por déficit de hierro por ejemplo), en las anemias hemolíticas la vida de los glóbulos rojos en sangre periférica (normal entre 90 y 120 días) está acortada.

Anticolinérgicos: Compuestos farmacéuticos que sirve para reducir o anular los efectos producidos por la acetilcolina en el SNC y el sistema nervioso periférico. Los Anticolinérgicos son, habitualmente, inhibidores competitivos reversibles de alguno de los dos tipos de receptores de acetilcolina, y se clasifican de acuerdo al receptor que es afectado. Los agentes antimuscarínicos actúan sobre los receptores muscarínicos de acetilcolina y los agentes antinicotínicos actúan sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina. La mayoría de los anticolinérgicos son antimuscarínicos. Los efectos anticolinérgicos se oponen a los producidos fisiológicamente por la acetilcolina. Los efectos más comunes, secundarios a la disminución de reactividad del músculo liso, son: Sequedad bucal por disminución de la salivación, sequedad ocular por disminución en la producción de lágrimas, retención urinaria, estreñimiento.

Anticuerpo: Los anticuerpos (también conocidos como inmunoglobulinas) son glucoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre o en otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos (antígenos).

Antígeno: Sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmune. La definición moderna abarca todas las sustancias que pueden ser reconocidas por el sistema inmune adaptativo, bien sean propias o ajenas. Los antígenos son usualmente proteínas o polisacáridos. Los lípidos y ácidos nucleicos son antigénicos únicamente cuando se combinan con proteínas y polisacáridos. Los antígenos no-microbianos exógenos (ajenos al individuo) pueden incluir polen, clara de huevo, y proteínas de tejidos y

órganos transplantados, o proteínas en la superficie de glóbulos rojos transfundidos. Cada antígeno está definido por su anticuerpo, los cuales interactúan por complementariedad espacial. La zona donde el antígeno se une al anticuerpo recibe el nombre de epítopo o determinante antigénico, mientras que el área correspondiente de la molécula del anticuerpo es el paratopo.

Armonizar: Proceso de búsqueda de consenso sobre requisitos y procedimientos para el registro de productos farmacéuticos y otros asuntos regulatorios. En su proceso participan autoridades reguladoras y la industria farmacéutica.

Barbitúricos: Los barbitúricos son fármacos que actúan como sedantes del sistema nervioso central y, por virtud, producen un amplio esquema de efectos, desde sedación suave hasta anestesia.

Base de Schiff: Grupo funcional que contiene un enlace doble carbono-nitrógeno, con el átomo de nitrógeno conectado a un grupo arilo o alquilo, pero sin hidrógeno. Las bases de Schiff tienen la fórmula general $R_1R_2C=N-R_3$, donde R_3 es un grupo arilo o alquilo que hace que la base de Schiff sea una imina estable.

Biodisponibilidad: Término farmacocinético que alude a la fracción libre o disponible de un medicamento que alcanza su diana terapéutica o sitio de acción sobre el que realiza su actividad.

Bloqueadores beta: En farmacología, los betabloqueantes (bloqueadores- β) son fármacos usados para varias indicaciones, en particular en el mantenimiento de los trastornos del ritmo cardíaco y en la cardioprotección seguida de un infarto de miocardio. Los betabloqueantes son también llamados agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos o antagonistas beta.

Bradycardia: Es el descenso de la frecuencia cardíaca. Se considera bradicardia a una frecuencia cardíaca inferior a 60 ppm (pulsaciones por minuto) en reposo, aunque raramente produce síntomas si la frecuencia no baja de 50 ppm.

Ciclooxigenasa 1 (COX1). Tiene como función la regulación de la proliferación de las células normales o neoplásticamente transformadas. La COX-1 es constitutiva en todos los tejidos especialmente en riñón y el tubo gastrointestinal. Participa en la producción de prostaglandinas que intervienen en procesos fisiológicos tales como: protección del epitelio gástrico, mantenimiento del flujo renal, la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos y también se expresan en el endotelio vascular. Se encuentra asociada al retículo endoplásmico de las células.

Ciclooxigenasa 2 (COX2). Tiene como función mediar en los procesos de inflamación y en la señalización por prostanoides. La COX-2 se expresa tras inducción inflamatoria, aunque es constitutiva en SNC y riñón. La expresión de la COX-2 es provocada por diversos mediadores inflamatorios (interferón γ , factor de necrosis tumoral α , interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales y osteoblastos) y tejidos (aparato reproductor, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y ciertos tejidos afectados por procesos neoplásicos). Se encuentra asociada a la envoltura nuclear de las células.

Ciclooxigenasa: La Ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina-endoperóxido sintetasa, es una enzima que permite al organismo sintetizar prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

Citocromo P₄₅₀: se refiere a una familia de hemoproteínas presentes en todas las células de los mamíferos (excepto las células de la sangre y de los músculos esqueléticos) que catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas. El sistema citocromo P₄₅₀ tiene una gran importancia porque está implicado en la activación o desactivación de muchos fármacos, participa en la transformación de productos químicos en moléculas muy reactivas capaces de causar graves lesiones a los tejidos o de provocar mutaciones y participa en el metabolismo de los esteroides y de los ácidos grasos. El objetivo perseguido por este sistema es el oxidar las sustancias a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados.

Corticoides: Son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides (producida por la corteza de las glándulas suprarrenales) y sus derivados. Los corticoides o corticosteroides están implicados en una variedad de mecanismos fisiológicos, incluyendo aquellos que regulan la inflamación, el sistema inmunitario, el metabolismo de hidratos de carbono, el

catabolismo de proteínas, los niveles electrolíticos en plasma y, por último, los que caracterizan la respuesta frente al estrés. Estas sustancias pueden sintetizarse artificialmente y tienen aplicaciones terapéuticas, utilizándose principalmente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras y a sus efectos sobre el metabolismo.

Curva dosis-respuesta: Se define como la relación entre la dosis de un fármaco y la intensidad de los efectos producidos o la respuesta obtenida. Es útil para precisar los efectos terapéuticos, con el fin de minimizar reacciones adversas, es necesario conocer la relación exacta entre la cantidad de fármaco administrado (dosis) y el efecto obtenido (respuesta). Este se obtiene al graficar en un sistema de coordenadas cartesianas, el efecto del fármaco contra su concentración (cantidad de fármaco usado en tejido aislado o in vivo) o dosis (cantidad de fármaco usado en tejido aislado o in vivo).

Digitálicos: Son el principio activo de la planta digital. Los más importantes son la digoxina y la digitoxina. Se llaman también glucósidos cardiotónicos porque a la estructura esteroidea se le une un azúcar y porque aumenta la fuerza de contracción del miocardio.

Discinesia: Término usado para designar los movimientos anormales e involuntarios en las enfermedades nerviosas. Los movimientos anormales incluyen masticación repetitiva, movimiento oscilatorio de la mandíbula o gesticulación facial. Ocurren tanto en la musculatura estriada como en la lisa, siendo un síntoma típico el temblor.

Dosis: Cantidad de un fármaco necesaria para obtener un efecto, se expresa en mg/Kg (mg de fármaco/Kg del paciente). La dosis puede ser terapéutica, tóxica, letal, mínima y máxima.

Efecto de primer paso: Fenómeno por el cual algunos fármacos son metabolizados entre el sitio de absorción y la circulación sistémica. El efecto del primer paso o eliminación presistémica ocurre cuando un fármaco es "extraído" por el hígado desde la sangre venosa portal durante su transferencia desde el tracto gastrointestinal hacia la circulación sistémica y sólo es significativo para aquellos fármacos que tienen alta depuración plasmática.

Eficacia: Efecto máximo alcanzado. Se relaciona con la capacidad de producción de la respuesta farmacológica; para un mismo sistema, dicho efecto máximo puede considerarse como un indicador de la eficiencia.

Estatinas: Grupo de fármacos usados para disminuir el colesterol en sus distintas formas, Desde el punto de vista farmacológico, se encuadran dentro de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aunque de forma genérica y coloquial son más conocidas por el primer nombre. Es precisamente esta inhibición enzimática la que justifica la disminución de algunas fracciones del colesterol en el organismo y explica su intervención positiva sobre los factores de riesgo cardiovascular, que conducen a numerosas patologías cardiovasculares, y que son la principal causa de muerte en el mundo desarrollado.

Farmacocinética: Parte de la farmacología que estudia el camino que sigue un fármaco en el organismo desde que es aplicado hasta que se excreta, habiendo una interacción constante organismo –fármaco. Es el estudio del movimiento de los fármacos a través del organismo con respecto al tiempo. Comprende tres procesos básicos ADBE o más comúnmente ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción (el proceso de biotransformación se considera dentro de la excreción). La farmacocinética es, en términos simples, lo que el organismo le hace al fármaco y es un estudio esencial para la adecuada administración de los fármacos.

Farmacodinamia: Parte de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera: el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco. Desde este punto de vista es opuesto a lo que implica la farmacocinética: lo que le sucede al fármaco por la acción del organismo.

Fórmulas magistrales: Es el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

Gestión: Es la disciplina de organizar y administrar recursos de manera tal que se pueda culminar todo el trabajo requerido en el proyecto dentro del alcance, el tiempo, y coste definidos.

Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la primera enzima de la vía pentosa fosfato y la principal fuente intracelular de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), compuesto comprometido en diversos procesos fisiológicos, por ejemplo defensa antioxidante (sobre todo células como los eritrocitos), modulación del crecimiento endotelial, eritropoyesis, vascularización y fagocitosis.

Hidrolisis: Término utilizado en farmacología que explica la descomposición de un fármaco por ruptura de sus enlaces con el agua como intermediario. Se lleva a cabo en el plasma.

Hipersensibilidad: Reacción inmune exacerbada que produce un cuadro patológico causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita. Las reacciones de hipersensibilidad requieren que el hospedero haya sido previamente inmunológicamente sensibilizado, es decir, que haya sido expuesto al menos una vez a los antígenos en cuestión. La anafilaxia es una de las formas más inquietantes de las alteraciones de la inmunidad, consistiendo en una respuesta inmune sistémica rápida y muchas veces devastadora.

Hipoglucemiantes: Son un conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumpliendo con este propósito a través de mecanismos pancreáticos (aumento de la estimulación de las células β del páncreas para liberación de insulina) y/o extrapancreáticos (aumento de los receptores de insulina en monocitos, adipositos y eritrocitos aumentando el efecto de la insulina y el número de transportadores para dicha hormona).

HMG-CoA reductasa: (Hidroximetilglutaril coenzima A) enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol.

Iatrogénia: Estado anormal o alterado de enfermedad o afección causado o provocado por los médicos, tratamientos médicos o medicamentos. Este estado puede también ser el resultado de tratamientos de otros profesionales vinculados a las ciencias de la salud, como por ejemplo terapeutas, psicólogos o psiquiatras, farmacéuticos, enfermeras, dentistas, etc. La afección, enfermedad o muerte iatrogénica puede también ser provocada por las medicinas alternativas. En algunos países, el término tiene una connotación legal al referirse a una situación resultante de un “tratamiento indebido o erróneo”.

Idiopático: Adjetivo usado primariamente en medicina, que significa de irrupción espontánea o de causa oscura o desconocida. La combinación de raíces del griego significa "una enfermedad de etiología desconocida."

IMAOs: (inhibidores de la amino oxidasa) constituyen la categoría terapéutica a la que pertenece cierto grupo de fármacos antidepresivos y que actúan bloqueando la acción de la enzima monoaminooxidasa. Fueron los primeros antidepresivos existentes en el mercado.

Índice terapéutico: Índice o número que refleja la seguridad relativa de un medicamento o su selectividad de acción. Se expresa numéricamente como una relación entre la dosis del medicamento que causa la muerte (dosis letal o DL) o un efecto nocivo en una proporción "x" de la muestra y la dosis que causa el efecto terapéutico deseado (dosis efectiva o DE) en la misma o mayor proporción "y" de la muestra.

Insuficiencia adrenal: Déficit en la capacidad de unas glándulas adrenales o suprarrenales para realizar su función de síntesis y secreción de hormonas esteroideas como los glucocorticoides y mineralocorticoides.

Mastocitos: (células cebadas) son células grandes, mononucleadas, que contiene receptores de gran afinidad para la IgE en su membrana celular, y gránulos grandes, intracitoplasmáticos, que almacenan mediadores preformados de la inflamación.

Medicamento OTC: (Over de Counter) Medicamento cuya entrega o administración no requiere autorización facultativa o prescripción médica. Pueden existir diferentes categorías para estos medicamentos de acuerdo con la legislación de cada país. Así, el lugar de dispensación de estos medicamentos puede estar limitado a las farmacias o puede darse en establecimientos comerciales generales.

Morbilidad: Se refiere a los efectos de una enfermedad en una población en el sentido de la proporción de personas que la padecen en un sitio y tiempo determinado. En el sentido de la epidemiología se puede ampliar al estudio y cuantificación de la presencia y efectos de una enfermedad en una población.

Mortalidad: Indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada mil habitantes, durante un periodo de tiempo determinado generalmente un año.

Mutagénesis: Capacidad de ciertos agentes químicos o de ciertos fármacos de causar cambios (mutaciones) alterando de forma permanente el material genético.

Oponización: La opsonización por anticuerpos es el proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito. La opsonización implica la unión de una opsonina, en especial, un anticuerpo a un receptor en la membrana celular del patógeno. Tras la unión de la opsonina a la membrana, los fagocitos son atraídos hacia el patógeno. La porción Fab del anticuerpo se une al antígeno, en tanto que la porción Fc del anticuerpo se une al receptor del fagocito, facilitando la fagocitosis. El complejo receptor-opsonina también puede crear otros productos como las proteínas del sistema del complemento C3b y C4b. Estos componentes se depositan en la superficie celular del patógeno y contribuyen a su destrucción.

Oxidación: Término utilizado en farmacología que explica la adición de oxígeno o pérdida de hidrógeno en un fármaco. Mediante este proceso se pueden obtener metabolito activos o inactivos de los fármacos oxidados. Este es el proceso que se lleva a cabo con más frecuencia ya que la mayoría de los fármacos son susceptibles a la oxidación (80%). Este proceso sucede en los microsomas del retículo endoplasmático liso, en las mitocondrias con enzimas específicas o mediante el sistema enzimático citocromo P₄₅₀.

Parestesia: Sensación anormal de hormigueo, adormecimiento o ardor. La parestesia puede ser el primer síntoma de una neuropatía periférica o bien ser un efecto secundario relacionado con algún fármaco que no empeora con el tiempo.

Placebo: Sustancia inocua que se suministra a una persona o grupo que sirven de control respecto a otras personas que toman una nueva sustancia o combinación de sustancias en experimentación.

Plausibilidad biológica: En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles.

Porción constante Fc: Las IgG están constituidas por una porción Fc porción constante, responsable de las acciones biológicas de estas, como la fijación del complemento, la opsonización y la citotoxicidad mediada por anticuerpos (Ac), entre otras.

Porción variable Fab: Porción de las IgG que tiene como acción fundamental la interacción con el antígeno.

Porfiria: Las porfirias son un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas, generalmente hereditarias, ocasionadas por deficiencia en las enzimas que intervienen en la biosíntesis del grupo hemo (componente de la hemoglobina, parte esencial de los glóbulos rojos). Se caracterizan por una sobreproducción y acúmulo de las llamadas porfirinas y de precursores como ALA (ácido delta aminolevulínico) y PBG (porfobilinógeno).

Posología: Parte de la farmacología que se encarga del estudio y cálculo de la dosis adecuada de los fármacos y obtener un efecto en el organismo.

Potencia: Cantidad de fármaco (generalmente se expresa en mg) que se necesita para producir un efecto.

Presión hidrostática: Es la parte de la presión debida al peso de un fluido en reposo. En un fluido en reposo la única presión existente es la presión hidrostática, en un fluido en movimiento además puede aparecer una presión hidrodinámica adicional relacionada con la velocidad del fluido. Es la presión que sufren los cuerpos sumergidos en un líquido o fluido por el simple y sencillo hecho de sumergirse dentro de este.

Procinéticos: Medicamentos utilizados para mejorar el tránsito intestinal, mejorando la velocidad de vaciado y la función de los esfínteres. Principalmente son usados para tratar o prevenir el reflujo patológico, o para acelerar la absorción de ciertos medicamentos. Algunos de ellos también pueden ser usados para ayudar en el tratamiento de la náusea u otros síntomas asociados a la dispepsia.

Prostanoides: Los prostanoides son eicosanoides (ácido graso de 20 carbonos) sintetizados por la vía de la ciclooxigenasa (COX). Pertenecen a este grupo las prostaglandinas y el tromboxano. Existen tres series de prostanoides cada una deriva de un ácido graso distinto: serie 1: del dihomo- γ -linoléico, serie 2: del araquidónico y serie 3: del eicosapentaenoico. Los prostanoides tienen una función fundamental como mediadores en varios procesos, entre ellos la inflamación, la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y vasodilatación así como en la regulación del transporte de agua y iones, la motilidad gastrointestinal y la actividad neuronal.

Reducción: Término utilizado en farmacología que explica la adición de hidrógeno o la pérdida de oxígeno en un fármaco. Este proceso se lleva a cabo mediante el sistema enzimático citocromo P₄₅₀ o mediante reductasas., obteniéndose metabolitos activos del fármaco reducido.

Signos: En medicina, se entiende por signo clínico a cualquier manifestación objetivable consecuente a una enfermedad o alteración de la salud, y que se hace evidente en la biología del enfermo. Un signo clínico es un elemento clave que el médico puede percibir en un examen físico, en contraposición a los síntomas que son los elementos subjetivos, percibidos sólo por el paciente. Por ejemplo: la fiebre, el edema, el enrojecimiento de una zona del cuerpo, son signos clínicos. En cambio, el dolor y los mareos, son síntomas.

Síndrome de Guillain Barré: Enfermedad autoinmune desmielinizante de las neuronas que afecta al sistema nervioso periférico y algunas veces el sistema nervioso central, cuyo inicio se cree ocurre como resultado de un proceso infeccioso agudo, en donde hay un descontrol del sistema inmune. Hay pocas ideas claras respecto a la etiología de esta enfermedad. Lo que se conoce hasta ahora es que el sistema inmunológico del organismo ataca a sus propios tejidos destruyendo la cobertura de mielina que rodea a los axones de los nervios periféricos, e inclusive a los propios axones. Cuando esto ocurre, los nervios son incapaces de transmitir señales con eficiencia. Por ello los músculos comienzan a perder su capacidad de responder a las señales nerviosas, las cuales deberían transportarse a través de la red nerviosa.

Síndrome hepatorenal: El síndrome hepatorenal ocurre cuando hay disminución de la función del riñón en una persona con una enfermedad del hígado y el síntoma más común es la disminución del gasto urinario. Como resultado de dicha disminución en la eliminación de orina, los productos de desecho con contenido de nitrógeno se acumulan en el torrente sanguíneo (azotemia). La causa exacta del síndrome hepatorenal se desconoce. Por alguna razón, hay una reducción drástica en el flujo sanguíneo hacia los riñones. La estructura de los riñones permanece esencialmente normal y, a menudo, los riñones funcionan bien tan pronto como se resuelve la enfermedad hepática (por ejemplo, mediante un trasplante de hígado).

Síndrome mucocutáneo: El síndrome mucocutáneo o síndrome de Kawasaki es una enfermedad multisistémica, idiopática, caracterizada por vasculitis que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, con alta frecuencia a las coronarias.

Síntomas: En medicina, la referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado patológico o enfermedad. El término síntoma se contrapone a signo clínico, que es un dato objetivo y objetivable. El síntoma es un aviso útil de que la salud puede estar amenazada sea por algo psíquico, físico, social o combinación de las mismas.

Taquicardia: Es el incremento del ritmo cardíaco. Se considera taquicardia cuando la frecuencia cardíaca es superior a 100 ppm (pulsaciones por minuto) en reposo.

Teratogénesis: Capacidad de producir malformaciones al feto en desarrollo. La teratogenicidad puede ser un efecto secundario de muchos fármacos.

Tiempo de vida media: Se define como el tiempo en que una determinada concentración del fármaco se reduce a la mitad de su valor. Dicho de otra forma, es el tiempo que tarda en ser excretado el 50% de un fármaco administrado.

Uremia: Conjunto de síntomas cerebrales, respiratorios, circulatorios, digestivos, etc., producidos por la acumulación en la sangre y en los tejidos de sustancias nocivas derivadas del metabolismo orgánico eliminadas por el riñón cuando el estado es normal.

Volumen de distribución (V_D): También conocido como volumen de distribución aparente (V_{DA}), es un término farmacológico usado para cuantificar la distribución de un medicamento en todo el cuerpo posterior a la administración vía oral o parenteral. Se define como el volumen en el cual la cantidad administrada de medicamento necesitaría estar uniformemente distribuida para que en todos los órganos o compartimentos haya una concentración de éste igual a la que hay en el plasma sanguíneo.

ANEXOS

Anexo 1. Norma Oficial Mexicana NOM 220-SSA1-2002. Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

1. Objetivo y campo de aplicación ⁽⁴³⁾

1.1 Objetivo

Esta Norma Oficial Mexicana establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia.

1.2 Campo de aplicación

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.

2. Definiciones, símbolos y abreviaturas

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se establecen las siguientes definiciones, símbolos y abreviaturas:

2.1 Definiciones

2.1.1 Abuso, al empleo excesivo y voluntario de un fármaco o medicamentos, intermitente o permanentemente, en condiciones distintas a las recomendadas en la información para prescribir que ha sido autorizada en su registro o en la práctica médica común. Este hábito puede producir lesiones orgánicas, dependencia y trastornos de conducta.

2.1.2 Atención médica, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo, con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

2.1.3 Calidad de la información, a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa. Se evalúa de acuerdo a 4 categorías:

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

- 2.1.3.2 Grado 1**, cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
- 2.1.3.3 Grado 2**, cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
- 2.1.3.4 Grado 3**, cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuenta a la readministración del medicamento (readministración positiva).
- 2.1.4 Centro Estatal o Institucional de Farmacovigilancia**, a la unidad de farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera coordinada con el CNFV, la cual puede estar incluida en: los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud, las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un Centro de Toxicología Clínica.
- 2.1.5 Centro Nacional de Farmacovigilancia**, al organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.
- 2.1.6 Confidencialidad**, a la garantía de no divulgar la identidad y los datos clínicos de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las Reacciones Adversas de los Medicamentos.
- 2.1.7 Evento adverso/experiencia adversa**, a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.
- 2.1.8 Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV)**, a las manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 30 días posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica.
- 2.1.9 Fármaco o principio activo**, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

- 2.1.10 Farmacovigilancia**, a “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (OMS 2002).
- 2.1.11 Farmacovigilancia Intensiva**, a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción, incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.
- 2.1.12 Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas**, al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa.
- 2.1.13 Fuente Documental**, a la fuente primaria, secundaria o terciaria en la que se haga referencia a una determinada reacción adversa.
- 2.1.14 Medicamento**, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.
- 2.1.15 Notificación**, al informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento.
- 2.1.16 Notificación Espontánea**, al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud en lo concerniente a las sospechas de reacción adversa de los medicamentos.
- 2.1.17 Profesionales de la Salud**, a los profesionistas con título, o certificado de especialización legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

- 2.1.18 Reacción Adversa**, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.
- 2.1.19 Reacción Adversa Inesperada**, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.
- 2.1.20 Reporte de Sospecha de Reacción Adversa**, al formato oficial llenado por el notificador o por el responsable de farmacovigilancia correspondiente.
- 2.1.21 Reporte Periódico de Seguridad (PSUR)**, es un resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el responsable de la seguridad del medicamento en el laboratorio productor.
- 2.1.22 Sospecha de Reacción Adversa**, a cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.
- 2.1.23 Unidad de Farmacovigilancia**, a la entidad dedicada al desarrollo de actividades de farmacovigilancia tales como son: el CNFV, los Centros Estatales e Institucionales y las áreas responsables de la seguridad de los medicamentos de las empresas farmacéuticas.
- 2.1.24 Valoración de la causalidad**, a la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.

2.2 Símbolos y abreviaturas.

El significado de los símbolos y abreviaturas utilizados en esta Norma Oficial Mexicana es el siguiente:

CNFV Centro Nacional de Farmacovigilancia

ETAV Eventos Temporalmente Asociados a Vacunación

ICH International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

RAM Reacción Adversa de los Medicamentos

3. Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.

3.1 Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

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

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

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

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

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

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

3.2 Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

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

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

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

3.2.3.1 Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.

3.2.3.2 Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

3.2.3.3 Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

3.2.3.4 Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

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

4. Disposiciones generales

4.1 El CNFV será el responsable de establecer las políticas, programas y procedimientos en materia de farmacovigilancia.

4.2 La farmacovigilancia se llevará a cabo mediante la notificación de sospecha de RAM, por estudio de farmacovigilancia intensiva y análisis de reportes de seguridad.

4.3 Las instituciones de Salud deberán implementar su propia organización para operar el programa de farmacovigilancia.

4.4 En el CNFV participarán, coordinada y uniformemente las unidades de farmacovigilancia, así como otras instituciones u organismos.

4.5 Los profesionales de la salud tienen el deber de comunicar a la Secretaría de Salud, a través de los Centros de Farmacovigilancia, titulares del registro o comercializadores, las sospechas de reacciones adversas que se presentan con el uso de los medicamentos.

4.6 Los titulares de registro sanitario de medicamentos están obligados a declarar a la Secretaría de Salud a través del CNFV, los eventos adversos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican o comercializan en el territorio nacional.

4.7 En el caso de que se considere necesario realizar estudios que permitan conocer la incidencia de una determinada reacción adversa, se podrán emplear los métodos de vigilancia intensiva (centrada en el paciente o centrada en el medicamento, tanto prospectivos como retrospectivos) y si es necesario establecer de manera concluyente una asociación causal fármaco-reacción adversa será necesario el empleo de los estudios epidemiológicos (cohortes, casos y controles). Cualquier unidad de farmacovigilancia podrá detectar esta necesidad, y lo informará oportunamente al CNFV.

4.8 Todas las actividades de farmacovigilancia deben ser notificadas al CNFV.

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

5.1 Los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas.

5.2 La notificación de las sospechas de las reacciones adversas se llevará a cabo:

5.2.1 Durante la atención médica.

5.2.2 En los estudios clínicos.

5.2.3 En los estudios de farmacovigilancia intensiva.

5.2.4 En las campañas de vacunación.

5.3 En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen el estudio.

5.3.1 Los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan.

5.4 Todos los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear los formatos oficiales que establezca el CNFV.

5.5 Las notificaciones de las sospechas de las RAM deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:

5.5.1 En los estudios clínicos.

5.5.1.1 Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurran en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador, seguido de un informe tan completo como sea posible durante ocho días naturales adicionales, pero no más de 15 días. ⁽⁴³⁾

Aclaración: Los datos mínimos para reportar de manera inicial un evento son: ⁽⁴⁵⁾

- Iniciales del paciente: iniciales del apellido paterno, materno y estrictamente del primer nombre (en caso de nombres compuestos).
- Datos del producto bajo investigación.
- Fuente de reporte identificable.
- Evento reportado, y el desenlace del mismo (si se conoce).

La información complementaria podrá reunirse dentro del plazo señalado por la norma oficial mexicana.

Como reportar: El reporte de eventos adversos generados en estudios clínicos deberá realizarse al Centro Nacional de Farmacovigilancia mediante el formato oficial establecido para este fin y en los tiempos ya mencionados.

Aspectos generales

- Incluir dentro del formato de reporte de eventos adversos la clave, título del estudio y número del paciente,
- Los síntomas deben documentarse aún cuando todavía no se ha establecido el diagnóstico definitivo o cuando el médico tenga dudas. Cuando posteriormente se establezca el diagnóstico, éste se registrará como seguimiento del evento adverso reportado inicialmente.
- Los episodios de una enfermedad crónica concomitante no deben definirse como un evento adverso si la severidad o frecuencia continúa sin cambios desde la basal, de acuerdo con lo descrito en la historia médica (por ejemplo, asma ya registrada en la historia médica y donde se registró el uso por razón necesaria de un inhalador en la hoja de medicación concomitante).
- Si hubiera algún deterioro (cambio en la frecuencia o severidad de los ataques) durante el estudio, esto debe documentarse como un evento adverso (por ejemplo, “empeoramiento del asma” o “agravamiento del asma”).)
- Un EAG debe describirse como “Muerte” sólo cuando se desconoce la causa de la misma, el término a reportar debe ser: “Causa de la muerte: desconocida”, de otra manera debe registrarse “Muerte” como el resultado del evento adverso y/o razón de seriedad.
- Los procedimientos quirúrgicos no programados que se realicen durante un estudio clínico deben reportarse como eventos adversos, ya que, la condición por la que se requiere la cirugía puede ser un evento adverso; a menos que el protocolo de estudio la excluya explícitamente.
- Los hallazgos anormales en las pruebas de laboratorio, ECG, rayos X, no evidentes al momento del ingreso del paciente, evaluados por el investigador como clínicamente significativos, deben reportarse como un evento y clasificarse como EAG si califica como tal.

- Los Eventos Adversos clasificados como graves y con una relación con el procedimiento del estudio (es decir, una posibilidad razonable de que el evento ocurrió meramente como resultado de la participación del sujeto en el estudio sin ser expuesto al medicamento del estudio), deben reportarse inclusive si no están relacionados con el medicamento (por ejemplo, EAG debido a la suspensión de los medicamentos antihipertensivos durante la fase de lavado o EAG causado por el procedimiento diagnóstico específico del estudio). (45)

5.5.1.2 Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deberán notificarse con el resumen final del estudio que incluye a todos los sitios de investigación. (43)

Aclaración: El resumen final deberá contener los resultados y conclusiones del estudio clínico y los siguientes datos:

- a) Nombre o Número del protocolo
- b) Diseño del Estudio Clínico
- c) Fecha de autorización (COFEPRIS)
- d) Fecha de inicio y fecha de término del estudio (45)

5.5.1.3 Reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos: En el caso de dichos estudios se deberá realizar un reporte semestral de los eventos adversos ocurridos durante el transcurso del mismo, desde la autorización del protocolo del estudio hasta el cierre del último centro participante en México. El reporte semestral solicitado no es un reporte periódico de seguridad (PSUR).

Aclaración: El reporte semestral debe contener los siguientes datos:

- a) Nombre o número de protocolo
- b) Diseño del estudio clínico
- c) Fecha de autorización (COFEPRIS)
- d) Fecha de inicio y aproximada de término del estudio clínico
- e) Periodo que comprende el resumen (45)

5.5.2 En la atención médica.

5.5.2.1 Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deberán ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso, cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deberán ser reportadas inmediatamente.

5.5.2.2 Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

6. Actividades de farmacovigilancia

6.1 De los titulares de los registros de medicamentos.

6.1.1 Informar a las autoridades competentes de la identidad de las personas asignadas en farmacovigilancia.

6.1.2 Contar con Procedimientos Normalizados de Operación que asegure que existan los medios adecuados para:

6.1.2.1 Recibir cualquier informe de sospecha de reacciones adversas de todas las fuentes documentales posibles.

6.1.2.2 Registrar cualquier informe, incluyendo aquellos de mal uso o abuso, provenientes de los profesionales de la salud o consumidores que sean recibidos por el personal de la compañía.

6.1.2.3 Registrar cualquier información relacionada con el medicamento utilizado durante la lactancia y el embarazo y vigilar sus consecuencias.

6.1.2.4 Investigar particularmente los casos graves e inesperados.

6.1.2.5 Validar los datos verificando todas las fuentes documentales accesibles.

6.1.2.6 Detectar la posible duplicidad de notificación de sospechas de reacciones adversas o de datos.

6.1.2.7 Conservar todos los datos concernientes a la recolección y documentación del informe. Cualquier información incluyendo la verbal, debe estar escrita, fechada y archivada.

- 6.1.2.8** A solicitud del CNFV, estimar la frecuencia de la sospecha de reacción adversa e investigar el posible factor de riesgo mediante estudios de farmacovigilancia intensiva.
- 6.1.2.9** Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora.
- 6.1.2.10** Proveer a sus responsables de información, entrenamiento y capacitación en el área de farmacovigilancia; así como del manejo de los Procedimientos Normalizados de Operación.
- 6.1.3** Informar las sospechas de reacciones adversas al CNFV, dentro del tiempo fijado por las autoridades de acuerdo a lo establecido en el numeral 5 de esta Norma.
- 6.1.4** Los titulares del registro deben realizar reportes periódicos de seguridad (PSUR) para todos los medicamentos autorizados, siguiendo los lineamientos internacionales (ICH) y se enviarán:
- 6.1.4.1** Cada seis meses durante los primeros dos años a partir de la fecha de autorización.

Aclaración: Durante los dos primeros años deberá realizarse un PSUR cada 6 meses, a partir de la fecha de aprobación/registro en México (no la fecha internacional de aprobación del medicamento).

El reporte deberá ser enviado al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV):

- a) Dirigido a la Directora (or) Ejecutiva (o) de Farmacopea y Farmacovigilancia.
- b) El trámite será realizado en el Centro Integral de Servicios de COFEPRIS (ventanillas) o en las oficinas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- c) De acuerdo con las políticas de los titulares del registro, los PSUR podrán ser también enviados vía correo electrónico.
- d) El PSUR deberá ser entregado acompañado de una carta en papel membretado que indique la fecha en la cual se está entregando el reporte, el producto al que corresponde (nombre genérico y nombre comercial), el número del registro sanitario del producto, el periodo que abarca el PSUR (día/mes/año), el nombre y domicilio del laboratorio productor y la firma del responsable de la elaboración del mismo.

- e) El PSUR podrá ser entregado de manera electrónica en CD, (si el PSUR es entregado en CD ya no será necesario entregarlo en papel), el CD deberá contener toda la información antes mencionada, acompañado de la portada de CD que contenga: nombre comercial y genérico del producto, laboratorio productor, fecha y número de PSUR.

6.1.4.2 Los tres años siguientes un reporte anual.

A partir del tercer año y hasta el quinto, deberá enviarse un reporte anual, de igual forma, en la fecha de aniversario de su aprobación/registro en México.

6.1.4.3 Después cada cinco años.

A partir del sexto año de que el producto ha sido aprobado/registrado en México, deberá presentarse el PSUR cada cinco años.

Aclaración: Una vez que cada producto cumpla 5 años de existencia solo presentará un PSUR que abarque el periodo de los 5 años, mismo que empatará con el requisito para la renovación de registros.

6.1.5 Los reportes periódicos de seguridad deberán ser enviados al CNFV en los tiempos establecidos, asegurándose de que dicho reporte contenga:

El PSUR deberá contener una portada con los siguientes elementos:

- Nombre comercial y genérico del producto del reporte.
- Forma farmacéutica y presentaciones del producto que se está reportando.
- Periodo que cubre el reporte.
- Nombre y dirección del titular del registro.
- Fecha de registro en México.
- Fecha de elaboración del reporte (día /mes/año).

6.1.5.1 Breve monografía del medicamento comercializado con los nombres genérico y comercial.

Aclaración: Se refiere a la monografía actualizada o reciente del producto (IPP o información para prescribir en su versión amplia).

Los cambios en la información para prescribir o monografía de producto que hayan sido realizados por la ocurrencia de reacciones adversas u otros asuntos de seguridad deben ser notificados tan pronto como sea posible al CNF y éstos son los que se deberán presentar en el siguiente PSUR.

6.1.5.2 Forma farmacéutica.

Es evidente que la forma farmacéutica está implícita en la IPP o monografía del producto, no será necesario repetirla.

- Es necesario realizar un PSUR para cada forma farmacéutica, ya que éstas cuentan con un registro diferente, éste reporte deberá incluir todas las presentaciones de ese producto.

Por ejemplo: se tiene un medicamento autorizado como tabletas, supositorios y suspensión será diferente PSUR para cada forma farmacéutica, aunque se trate del mismo principio activo.

- Si el medicamento en tabletas cuenta con diferentes presentaciones como dosis de 200mg, 400mg y 800mg los datos deberán ser explícitos en el mismo PSUR, incluyendo aquellos que sean genéricos intercambiables (tengan o no el mismo número de registro).

Nota: No enviar PSUR de principios activos iguales y de diferentes formas farmacéuticas en uno solo.

6.1.5.3 Periodo

6.1.5.4 Periodo del informe y fecha del mismo.

Aclaración: Mencionar el periodo que cubre el PSUR, por ejemplo: “PSUR correspondiente al periodo del 01 de enero del 2004 a 30 de junio del 2004” o “PSUR correspondiente al periodo 01 de enero 2004 al 31 de diciembre del 2004”, etc., así como la fecha en la cual ha sido elaborado.

6.1.5.5 Información relevante acerca del medicamento (ficha técnica de seguridad): número total de casos reportados, número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias), reacciones adversas nuevas incluyendo la naturaleza, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos.

Aclaración:

- a) Reportar el número total de casos que se presentan nacionales e internacionales (si el medicamento se comercializa en el extranjero): El número de reportes que hayan sido notificados en el periodo que cubre el reporte: durante seis meses, un año, etc.
- b) Número de casos por cada tipo de reacción: Agrupar los casos de acuerdo con las reacciones adversas.
- c) Número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias): incluir el total de las reacciones adversas graves (serias) ocurridas en el periodo que cubre el PSUR y describirlas por “órganos y sistemas” o bien “términos preferidos” (de acuerdo con el diccionario MEDRA, ICD 09, etc.), por ejemplo descripción de reacciones por término preferido: 250 reacciones graves (serias) de las cuales, pérdida de la conciencia: 06, sepsis: 05, etc. Ejemplo por órganos y sistemas: 250 reacciones graves (serias), de las cuales, desorden hepatobiliar: 10, desorden psiquiátrico: 13, etc.
- d) Reacciones adversas nuevas (no descritas previamente en la IPP) incluyendo la naturaleza (descripción) de la reacción, frecuencia y la gravedad de la reacción y el número de unidades comercializadas del medicamento (como sugerencia se puede tomar esta cifra del *Pharmaceutical Market México* (PMM) realizado por *Internacional Medical Statistics (ims™)*, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar el número de pacientes expuestos; lo anterior, indica que es necesario calcular la incidencia.

Cálculo de pacientes expuestos (incidencia).

Datos necesarios:

- Número de unidades vendidas. Fuente recomendada PMM distribuido por IMS
- Presentación del producto en mg, g, ml, etc.
- Dosis diaria estimada en mg, g, ml, etc.

Fórmula:

$$\text{Pacientes expuestos} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de unidades vendidas} \times \text{presentación del producto}}{\text{Dosis diaria estimada}}$$

Ejemplo:

No. De unidades vendidas = 15, 484,866

Presentación producto A = Tabletas de 0.4 mg.

Dosis diaria estimada = 8 mg

$$\text{Pacientes expuestos} = \frac{15,484,866 \text{ unidades} \times (0.4 \text{ mg})}{8 \text{ mg}} = 774,243.3 \text{ pacientes expuestos}$$

No. de pacientes expuestos = 774,243 (expresar en números redondos).

La estimación comentada tiene dos consideraciones importantes a tomar en cuenta:

1. Los reportes que contienen información sobre productos de distribución internacional, se debe basar en la información obtenida del Reporte periódico de Seguridad Corporativo cuando este exista).
2. Los reportes que contienen información sobre productos locales (México), que incluso sean vendidos a otros países, debe basarse en el PMM (Pharmaceutical Market México - Mercado Farmacéutico Mexicano), distribuido por IMS (International Medical Statistics).

NOTA: En caso de que la compañía que posee los derechos del registro del producto considere que la información correspondiente al número de unidades vendidas de un producto es confidencial, se recomienda utilizar la información pública contenida en el reporte **PMM**.

6.1.6 Capacitar a los representantes médicos en las regulaciones, métodos y objetivos de farmacovigilancia, así como el papel que juegan en la recolección de las notificaciones y la transmisión de información.

6.2 De los hospitales y clínicas.

6.2.1 Contar con un comité o unidad de farmacovigilancia que realice las siguientes actividades:

6.2.1.1 Fomentar la notificación.

6.2.1.2 Registrar y recopilar las sospechas de reacciones adversas que se presenten.

6.2.1.3 Enviar las notificaciones a cualquiera de las unidades de farmacovigilancia.

6.2.1.4 Participar en los estudios de farmacovigilancia intensiva.

6.3 De los comercializadores de medicamentos.

6.3.1 Al tener conocimiento de una sospecha de reacción adversa o evento adverso, los establecimientos indicados en el numeral anterior deberán notificarlo a una unidad de farmacovigilancia.

6.4 De las unidades para la investigación clínica, incluyendo terceros autorizados para estudios de bioequivalencia.

6.4.1 Notificar al CNFV las sospechas de RAM que se presenten durante el estudio, en los tiempos establecidos en el numeral 5.5.

6.4.2 Colaborar con las unidades de farmacovigilancia.

Otros datos que deberán integrarse a los reportes periódicos de seguridad y que no se mencionan en la NOM son los siguientes:

1. Situación mundial de la autorización de la comercialización (si el medicamento se comercializa en el extranjero) y actualización de las medidas adoptadas por las autoridades reguladoras referentes a motivos de seguridad.

Aclaración: se refiere a información específica sobre el status de autorización, retiro del producto, indicaciones terapéuticas nuevas, contraindicaciones o precauciones en poblaciones especiales, denegación de autorización y su razón, retirada del mercado y porque, ante otras autoridades sanitarias.

2. Estudios.

Aclaración: Deben comentarse todos los estudios terminados (preclínicos, clínicos y epidemiológicos) que proporcionen información de seguridad y que puedan tener impacto sobre la información del producto, será importante incluir de dichos estudios el número de protocolo y el diseño del mismo, dicha información empatará y será comparada con las tablas que han sido enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia conforme a lo expresado en la Guía de Farmacovigilancia para el reporte de eventos adversos en investigación clínica.

3. Otra información. (Información de casos de última hora que no se integraron en los casos expuestos, información relativa a problemas de eficacia detectados etc.)

7. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma Oficial Mexicana es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

7.1 ICH-E2E. Pharmacovigilance Planning. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2003.

7.2 ICH-E2A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1994.

7.3 ICH-E6. Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996.

8. Bibliografía

- 8.1 Ley General de Salud.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 19 de enero de 2004.
- 8.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 1 de julio de 1992 y su reforma y adiciones hasta el 20 de mayo de 1997.
- 8.3 Reglamento de Insumos para la Salud.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 4 de febrero de 1988 y su reforma del 19 de septiembre de 2003.
- 8.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 14 de enero de 1999.
- 8.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 13 de abril de 2004.
- 8.6 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 7 de mayo de 1999.
- 8.7 The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. “Definition” [en línea] <<http://www.who-umc.org>> [Consulta: 21 de abril de 2004].
- 8.8 Meyboon RHB, Hekster YA, Egberts AGC, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or Casual? Drug Saf. 1997;17(6):374-389.
- 8.9 The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. “¿Cómo identificamos los riesgos de los medicamentos?”, Boletín Punto de Vista, parte 1, página 11, 2003.

9. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma Oficial Mexicana corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

10. Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor a los 60 días naturales posteriores al de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**. (43)

OBSERVACIONES: (45)

a) Deberá realizarse seguimiento de casos en las siguientes situaciones:

- 1.1. Si se presenta un embarazo durante el desarrollo del estudio, se dará seguimiento durante todo el embarazo hasta que nazca el producto y hasta que el mismo cumpla un año de edad.
- 1.2. Deberá realizarse seguimiento, en el caso de que la paciente durante el estudio se encuentre en periodo de lactancia si el medicamento es excretado por esta vía.

b) De acuerdo a la *nom-220-ssa1-2002* correspondiente al numeral 5.3 menciona que en el caso de estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de RAM durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de Investigación que realicen los estudios.


Sin embargo para efectos de reporte, tendrá que ser solamente por una de las partes, establecido bajo convenio, con la finalidad de que el reporte o sea duplicado. (45)

Comentarios: La Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. (44)


La obligatoriedad de la norma implica que el incumplimiento en tiempo y forma de lo requerido en ella puede tener como consecuencia la aplicación de sanciones a los individuos o entidades responsables de reportar las Sospechas de RA/RE que no cumplan. (44)

Para contribuir óptimamente al cumplimiento de las actividades de Farmacovigilancia, hay que considerar como factor clave la difusión y fomento de la Farmacovigilancia, así como el entrenamiento y capacitación de todo el personal que sea necesario. (44)

Anexo 2. Formato de notificación/reporte de sospecha de reacción/evento adverso. (44)

 <p>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios <i>Protección es salud</i></p>	COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS		USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS NUMERO DE INGRESO				
	OTROS TRAMITES						
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO CONSULTE LA GUIA Y LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO ADJUNTO.			NO. RUPA				
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA.							
INFORME <input type="checkbox"/>			AVISO <input type="checkbox"/>				
PERMISO <input type="checkbox"/>			CERTIFICADO <input type="checkbox"/>				
ALGUNOS DATOS DEL FORMATO O DE LOS ANEXOS SE CONSIDERAN CONFIDENCIALES, ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
1.- INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.							
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)		No. DE NOTIFICACIÓN (general)		No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)			
1.1.-DATOS DEL PACIENTE							
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD	SEXO	ESTATURA (cm)	PESO (Kg)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
1.2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA							
INICIO DE LA REACCIÓN		DESCRIPCIÓN DEL(OS) EVENTO(S) ADVERSO(S) (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)			CONSECUENCIAS DEL EVENTO		
DÍA	MES	AÑO				<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA	
						<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA	
						<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	
						<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	
						<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO	
						<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	
						<input type="checkbox"/> NO SE SABE	
1.3.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO							
NOMBRE GENÉRICO		DENOMINACIÓN DISTINTIVA		LABORATORIO PRODUCTOR			
NÚMERO DE LOTE		FECHA DE CADUCIDAD		DOSIS			
VIA DE ADMINISTRACIÓN		FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN		
		INICIO	TÉRMINO				
		DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES	AÑO
¿SE RETIRO EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				¿SE CAMBIO LA FORMACOTERAPIA? <input type="checkbox"/> SI ¿A CUÁL? <input type="checkbox"/> NO			
¿DESAPARECIO LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE				¿REAPARECIO LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE			
¿SE DISMINUYO LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI ¿CUANTO? <input type="checkbox"/> NO				SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIO LA REACCIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SE SABE			
1.4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE							
MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN		
			INICIO	TÉRMINO			
			DÍA	MES	AÑO	DÍA	MES
1.5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA							
Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio							
1.6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN							
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).							
TELÉFONO							
Fecha de recepción en el laboratorio (a)			Informado en el periodo estipulado? (a)		¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b)		
Día	Mes	Año	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
Origen y Tipo del informe							
<input type="checkbox"/> Inicial	<input type="checkbox"/> Seguimiento	<input type="checkbox"/> Estudio	<input type="checkbox"/> Literatura				
<input type="checkbox"/> Profesional de la salud	<input type="checkbox"/> Paciente						
<input type="checkbox"/> Hospital	<input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria						
NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCIÓN ADVERSA.							
(a) en caso de que el informante sea el Laboratorio productor							
(b) en caso de que el informante sea un Profesional.							

Anexo 3. Formato de notificación/reporte de evento adverso en investigación clínica. (45)

SECRETARÍA DE SALUD		SUBSECRETARÍA DE REGULACIÓN Y FOMENTO SANITARIO		DIRECCIÓN GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD	
					
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO, LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO					
SSA-XX-XXX INFORME DE EVENTOS ADVERSOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS					
LLÉNESE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA					
Para uso exclusivo de la SSA					
NO. DE NOTIFICACIÓN DE LA SSA		NO. DE NOTIFICACIÓN DEL LABORATORIO		Fecha de este reporte:	
				d d m m a a a a	
1. DATOS DEL PACIENTE					
Iniciales del paciente		Fecha de nacimiento		Edad	Sexo
ap. pat. ap. mat. nombre(s)		d d m m a a a a		años	fem.
J A B		1 0 S E P 9 4 1 6 4		meses	masc.
				días	
				Estatura (cm)	Peso (kg)
				1 5 4	7 2
				Inicio del evento	
				Fin del evento	
				2 0 M a y 2 0 0 5 1 0 J u l 2 0 0 5	
2. DATOS DEL ESTUDIO					
Título abreviado del estudio:					
Estudio CREST					
No. del estudio:		No. del investigador (opcional):		No. del paciente:	
BFC4505		005		015	
3. DATOS DEL EVENTO ADVERSO					
DESCRIPCIÓN CRONOLÓGICA DE(L) (LOS) EVENTO(S) ADVERSO(S) (incluyendo los datos relevantes de exploración física)					
(usar hojas adicionales en caso necesario)					
Diagnóstico/síndrome del evento adverso					
METRORRAGIA					
Signos o síntomas componentes del evento adverso (si aplica)					
1		2		3	
Cuadro clínico de presentación:					
Título completo del estudio.					
Paciente femenina de 64 a los de edad. Historia de sangrado uterino disfuncional. La paciente presentó metrorragia el 20 de mayo del 2005, razón por la cual fue hospitalizada el 4 de Julio del 2005. El medicamento del estudio y aspirina fueron suspendidos en forma definitiva. El sangrado fue controlado el 10 de Julio del 2005 y la paciente recibió la transfusión de un paquete globular. La paciente fue dada de alta del hospital el 11 de julio del 2005, se prescribió terapia con progesterona (la dosis y las fechas de tratamiento no fueron proporcionadas). El investigador principal concluyó que el evento adverso no está relacionado con el medicamento del estudio.					
EL EVENTO ADVERSO DESCRITO ES			SELECCIONE EL(LOS) CRITERIO(S) DE SERIEDAD (GRAVEDAD)		
<input type="checkbox"/> no serio (no grave)			<input type="checkbox"/> - Puso en peligro la vida		
<input type="checkbox"/> *Reportar sólo excepcionalmente EN ESTE FORMATO			<input checked="" type="checkbox"/> - Requirió/prolongó la hospitalización del paciente		
<input checked="" type="checkbox"/> SERIO (GRAVE)			<input type="checkbox"/> - Causó incapacidad/discapacidad permanente o significativa		
			<input type="checkbox"/> - Anomalia malformación congénita		
			<input type="checkbox"/> - Medicamento importante		
			<input type="checkbox"/> - El paciente murió		
4. INFORMACIÓN DEL (DE LOS) FÁRMACO(S) SOSPECHOSO(S) (usar hojas adicionales en caso necesario)					
Administración					
Fármaco 1		Forma farmacéutica	Dosis / frecuencia	Vía de admón.	Fecha de inicio
					d d m m a a a a
					0 3 N o v 2 0 0 3 0 4 J u l 2 0 0 5
Nombre genérico (fármaco 1)		Laboratorio farmacéutico	Lote	Motivo de prescripción	
XXXX		XYZ	ABX-0021	Isquemia	
Nombre comercial o clave		Fecha de caducidad			
YYYY		d d m m a a a a			
		0 1 A B R 2 0 0 6			
NATURALEZA DEL FÁRMACO					
<input type="checkbox"/> no se ha roto el pegamiento		<input type="checkbox"/> se rompió el pegamiento:		<input type="checkbox"/> estudio abierto:	
<input checked="" type="checkbox"/> fármaco en estudio		<input type="checkbox"/> comparador activo		<input type="checkbox"/> comparador inactivo (placebo)	
Administración					
Fármaco 2		Forma farmacéutica	Dosis / frecuencia	Vía de admón.	Fecha de inicio
					d d m m a a a a
					d d m m a a a a
Nombre genérico (fármaco 2)		Laboratorio farmacéutico	Lote	Motivo de prescripción	
Nombre comercial o clave		Fecha de caducidad			
		d d m m a a a a			
		d d m m a a a a			
NATURALEZA DEL FÁRMACO:					
<input type="checkbox"/> No se ha roto el pegamiento		<input type="checkbox"/> se rompió el pegamiento:		<input type="checkbox"/> estudio abierto:	
<input type="checkbox"/> Fármaco en estudio		<input type="checkbox"/> comparador activo		<input type="checkbox"/> comparador inactivo (placebo)	

Fármaco 3	Forma farmacéutica	Dosis / frecuencia	Vía de admón.	Administración															
				Fecha de inicio							Fecha de término							No susp.	Motivo de prescripción
				d	d	m	m	a	a	a	d	d	m	m	a	a	a		
Nombre genérico (fármaco 3)	Laboratorio farmacéutico										Lote		Fecha de caducidad						
Nombre comercial o clave																			
NATURALEZA DEL FÁRMACO:																			
<input type="checkbox"/> no se ha roto el pegamiento						<input type="checkbox"/> se rompió el pegamiento:						<input type="checkbox"/> estudio abierto:							
<input type="checkbox"/> fármaco en estudio						<input type="checkbox"/> comparador activo						<input type="checkbox"/> comparador inactivo (placebo)							

5. FARMACOTERAPIA CONCOMITA (usar hojas adicionales en caso necesario)

Nombre genérico Nombre comercial	Forma farmacéutica	Dosis / frecuencia	Vía de admón.	Administración														Motivo de prescripción					
				Fecha de inicio							Fecha de término								No susp.				
				d	d	m	m	a	a	a	d	d	m	m	a	a	a						
CAPTOPRIL	TabS	75 mg /DIA	Oral	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	X	Hipertension
GLIBENCLAMIDA	TABS	10 mg/dia	Oral	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	X	Diabetes mellitus

6. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA

Historia de sangrado uterino disfuncional. Diabetes mellitus. Hipertension

7. DATOS RELEVANTES DE PRUEBAS AUXILIARES DIAGNÓSTICAS

Prueba	Fecha de realización o toma de muestra							Resultado		
	d	d	m	m	a	a	a			
Hemoglobina	0	8	J	u	l	2	0	0	5	8.1g/dL
Hematocrito	0	8	J	u	l	2	0	0	5	24%

8. EVOLUCIÓN DEL EVENTO ADVERSO

<input checked="" type="checkbox"/> Recuperación completa	<input type="checkbox"/> No recuperado	<input type="checkbox"/> Muerte
<input type="checkbox"/> Recuperación parcial	<input type="checkbox"/> Presente en el momento del reporte	Causa: _____
<input type="checkbox"/> Recuperación con secuelas	<input type="checkbox"/> Desconocida	_____

9. MEDIDAS TOMADAS

EN CONSECUENCIA A LA APARICIÓN DEL EVENTO ADVERSO:

el fármaco sospechoso: se retiró
 se disminuyó la dosis ¿a cuánto? _____
 se dejó igual

la reacción adversa: mejoró desapareció no se modificó

¿Reapareció la reacción adversa al readministrar el medicamento sospechoso?
 sí no se sabe
 no no aplica

¿El paciente ha presentado reacciones similares con este u otros medicamentos en el pasado?
 sí ¿a cuál(es)? _____
 no no se sabe

10. RELACIÓN CAUSAL DE (LOS) FÁRMACO(S) CON EL EVENTO ADVERSO, A CRITERIO DEL EMISOR

Probablemente relacionado Probablemente no relacionado

independientemente de la relación causal anotada, marque qué otra explicación pudiera tener el evento adverso (si procede):

Enfermedad subyacente, motivo del estudio
 Enfermedad concomitante
 Consecuencia(s) del (de los) procedimiento(s) del estudio
 Otra causa (explicar): _____

11. PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN

Notificador inicial	Nombre y dirección del profesional o persona que notifica (Incluir nombre del sitio de investigación): Dr. Samuel Gómez. Privada Chocolate, No. 23, Col. Nube, Oaxaca México, C.P. 0002
<input checked="" type="checkbox"/> Investigador del estudio <input type="checkbox"/> Médico relacionado con el estudio <input type="checkbox"/> Otro (especificar) _____	Teléfono: 01951000000 Fax: 1951000055 Correo electrónico: samigo@yahoo.com.mx
	¿Informó de esta reacción al laboratorio farmacéutico? <input checked="" type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no
Para informes del laboratorio farmacéutico:	Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico que comercializa el (los) medicamento(s): _____ _____
Fecha de recepción en el laboratorio d d m m a a a a 1 1 J u l 2 0 0 5	Nombre de la persona responsable del reporte en el laboratorio farmacéutico: _____ Teléfono: _____ Fax: _____ Correo electrónico: _____
TIPO DE INFORME	ORIGEN
<input checked="" type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Final	<input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria <input type="checkbox"/> Otro* <input checked="" type="checkbox"/> Hospital *especificar: _____

Anexo 4. Informe de Seguridad de medicamentos en México.

Nombre Genérico: _____

Denominación distintiva: _____

Forma Farmacéutica: _____

Número de Registro: _____

	<i>Descripción de la Sospecha</i>	<i>Cod. de ID</i>	<i>Cantidad</i>
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
			Total:

<i>Año</i>	<i>Número de Unidades Comercializadas</i>
2004	
2005	
2006	
2007	
2008	
	Total:

<i>Número de pacientes expuestos al medicamento</i>	<i>Periodo de tiempo</i>
	<i>Total de 200_ a 200_</i>