



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“LA FARMACOVIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN DE LOS
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

BALDEMAR BALDIZÓN SERRANO



MÉXICO, D.F.

2013



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Inés Fuentes Noriega**

VOCAL: **Profesor: Norma Trinidad Gonzales Monzón**

SECRETARIO: **Profesor: Alejandro Zamorano Carrillo**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Raúl Lugo Villegas**

2° SUPLENTE: **Profesor: Ángel Ávila Villagrán**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Alejandro Zamorano Carrillo

Firma

SUSTENTANTE (S):

Baldemar Baldizón Serrano

Firma

Índice

Introducción.....	5
Objetivos.....	8
Capítulo 1	
1.1 Productos Farmacéuticos.....	9
1.2 ¿A qué llamamos Farmacovigilancia?	10
1.3 Antecedentes en Farmacovigilancia	13
Capítulo 2	
2.1 Sistema de monitoreo de seguridad de los medicamentos postmarketing.	19
2.2 Organismos Regulatorios.....	25
2.3 Importancia de los sistemas farmacéuticos y de farmacovigilancia.	27
Capítulo 3	
3.1 Unidad de Farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica.....	30
Capítulo 4	
4.1 Mercado Farmacéutico.....	36
4.2 Mercado Farmacéutico en México	39
4.3 Medicamentos retirados durante su comercialización y sus consecuencias.	43
4.3.1 Rosiglitazona.....	43
4.3.2 Rofecoxib	48
4.3.3 Celecoxib y Valdecoxib	50
4.3.4 Cisaprida y Risperdal	50
4.3.5 Divalproato de Sodio.....	52
4.4 Retiro de Medicamentos en México	54
4.4.1 Sibutramina.....	54
4.4.2 Nimesulide uso pediátrico	56
4.5 Ética en la Industria Farmacéutica	57
Conclusiones.....	60
Glosario	64
Abreviaturas	69
Bibliografía	70

Introducción

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes. A escala mundial, depende de la existencia de sistemas nacionales sólidos que permitan vigilar el desarrollo y la calidad de los medicamentos, informar sobre sus efectos perjudiciales y facilitar información precisa para su uso seguro.

Por reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se entienden las reacciones perjudiciales e inesperadas a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos. Las RAM figuran entre las diez causas principales de defunción en todo el mundo.

Se denomina farmacovigilancia a la prevención y detección de los efectos adversos de los medicamentos. La evaluación atenta de los riesgos y beneficios de los medicamentos se aplica en todas las etapas del ciclo de vida de éstos, desde su etapa de investigación preclínica, clínica y comercialización.

El intercambio de información a escala mundial sobre los efectos adversos de los medicamentos fortalece la seguridad de éstos en cada país, y puede transformarse en decisiones normativas oportunas que salvaguarden la seguridad de los pacientes y permitan a los profesionales de la salud tomar mejores decisiones en la terapéutica que aplican.¹

El llamado “desastre de la talidomida” que tuvo lugar en Europa en los años 60’s puso en alerta al mundo de que los medicamentos comercializados no son completamente seguros, por lo que, la

importancia de mantener la vigilancia de los productos al día de hoy comercializados permite tener un enfoque más preciso del beneficio-riesgo que estos tienen.

La talidomida se sintetizó por primera vez en el año de 1954 por los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania, con el nombre molecular de alfa-phtalyglutamic-acid-imida. Conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, y utilizada en el tratamiento del vómito asociado al primer trimestre del embarazo, a mediados de los 50 era la tercera droga más vendida, sin toxicidad entonces reconocida, ya que fue probada en ratones a dosis 10,000 mg/kg sin observar efectos colaterales fatales.^{2 3}

A finales de los 50 y principios de los 60 nacieron más de 12,000 niños con graves deformaciones congénitas, de madres que habían ingerido el fármaco, caracterizadas por desarrollos defectuosos en brazos, piernas o bien alteraciones masivas internas.³

Cuatro años después de su creación la talidomida fue retirada del mercado. A pesar de ello la fábrica alemana Chemie Grünenthal continuó comercializándola exclusivamente para su uso en pacientes con lepra. La administración de alimentos y drogas (FDA) en EUA aprobó finalmente la comercialización del fármaco el año de 1998, y la Corporación de Celgena en Nueva Jersey recibió en 1995 la aprobación de la patente para la fabricación de la talidomida.⁴

El propósito del presente trabajo, es el de mostrar las actividades de farmacovigilancia que la industria farmacéutica emplea para el adecuado monitoreo de la seguridad de los medicamentos, una vez que estos se encuentran comercializados y disponibles para su venta, etapa en la que se tiene una mayor población expuesta al medicamento, así como una amplia variedad de sujetos y un mayor tiempo de exposición

al medicamento. Esto permite tener una mayor información acerca de la seguridad del medicamento, ya sea en una población determinada por edad, localización geográfica, enfermedades concurrentes, interacciones fármaco – fármaco, fármaco – alimento, etc.

Señalar las obligaciones que tiene la industria farmacéutica, las cuales se encuentran establecidas en la regulación vigente, y aquellas que han sido establecidas a través del tiempo, y que ayudan a la mejora de la farmacovigilancia y por ende contribuyen a una mayor seguridad.

Aunado a esto, relacionar dichas actividades con el impacto económico que se tiene dentro de la industria farmacéutica tanto nacional como extranjera, tomando en cuenta que estas actividades son de carácter obligatorio y que por tanto de no cumplirse con forme a la regulación vigente, se impondrán sanciones según sea el caso.

Este trabajo solo abarca la farmacovigilancia aplicada a los insumos para la salud, denominados como medicamentos ya que, para aquellos insumos para la salud que no son medicamentos la ciencia que maneja la información de seguridad de los dispositivos médicos es denominada tecnovigilancia.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son la descripción de:

- El adecuado ejercicio de la industria en las actividades de la farmacovigilancia.
- El sistema que usan para monitorear la seguridad de los productos.
- El impacto económico de esta actividad al interior de la industria farmacéutica.
- Las diferencias entre las industrias extranjeras y nacionales.
- Acciones regulatorias impuestas a la industria por parte de la autoridad sanitaria.

Capítulo 1

1.1 Productos Farmacéuticos

Los productos farmacéuticos son agentes químicos utilizados terapéuticamente para tratar enfermedades. La Ley General de Salud (LGS) en su artículo 224 inciso A fracción III, menciona la clasificación de medicamentos de acuerdo a su preparación que a la letra dice: *Especialidades farmacéuticas: Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.*⁵

Un medicamento es definido por la misma LGS en el artículo 221 fracción I como: *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.*⁶

1.2 ¿A qué llamamos Farmacovigilancia?

Todos los medicamentos tienen la capacidad de causar efectos dañinos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, solo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por periodo prolongado de tiempo, es por eso que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, es cada vez más importante.⁷

El concepto de Farmacovigilancia es un concepto amplio, que abarca la observación de los efectos adversos que produce un medicamento, la OMS, la define como "la detección, el registro, la notificación y la evaluación sistémica de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM's).¹

Para el año 2002, el concepto de farmacovigilancia se amplía, en su alcance y se redefine 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 las reacciones adversas de los medicamentos, productos biológicos, herbolarios, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño de los pacientes.¹

Es importante definir aquí el término reacción adversa a medicamentos: según la OMS, es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica. Esta

definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere hablar de “efecto no deseado atribuible a la administración de...”, y reservar la definición original de la OMS para el concepto de acontecimiento adverso, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto.⁸

El 15 de noviembre de 2004 fue publicada la primera Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, siendo efectiva al siguiente año. Posteriormente, el 07 de enero de 2013 fue publicada la actualización de este documento en el Diario Oficial de la Federación como, NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia, siendo la norma vigente que establece los lineamientos por los cuales se llevarán las actividades de Farmacovigilancia en el país, y define a la Farmacovigilancia como: *“La ciencia que versa sobre la forma 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 nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002).*

Vale la pena mencionar que la Farmacovigilancia también contribuye a identificar eventos inesperados que pueden ser de beneficio y que algunas resultan ser una gran oportunidad de mercadeo para la empresas farmacéuticas. Tal es el caso del Sildenafil, fármaco que estaba destinado a ayudar a los pacientes con angina de pecho. Se esperaba que el citrato de sildenafil pudiera aumentar el flujo sanguíneo al músculo del corazón y afectar la presión arterial. Las expectativas no se cumplieron, pero la mayoría de los hombres que tomaron parte en el estudio indicaron una marcada mejoría en

la *disfunción eréctil*. Con lo que un nuevo uso de la píldora se hizo famoso cuando surgieron los efectos secundarios.⁹

La Farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica y los profesionales de la salud. Cuando un nuevo medicamento se comercializa se debe evaluar a través del tiempo la relación beneficio-riesgo haciendo énfasis en el riesgo (seguridad) es por eso que la farmacovigilancia juega un papel fundamental en la monitorización estrecha del comportamiento de los medicamentos en las poblaciones.¹

La aprobación de un medicamento para su comercialización implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios previos a la comercialización fueron aceptables, *aunque esto no significa que la relación beneficio/riesgo sea definitiva*. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado medio científico de los estudios clínicos para pasar a ser un producto de consumo al público. Lo más frecuente es que hasta el momento de la comercialización solo se hayan comprobado la eficacia y la seguridad del medicamento en el corto plazo y en un reducido número de personas cuidadosamente seleccionadas. La información obtenida en los estudios clínicos de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria no es suficiente para predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual en cuanto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectar en las etapas posteriores a la comercialización. En ocasiones, son apenas 500 —y rara vez superan las 5000— las personas que han recibido el medicamento antes de salir al mercado; por tal razón, es fundamental controlar la seguridad y la eficacia de tratamientos nuevos y todavía poco corroborados desde el punto de vista médico, una vez puestos a la venta en condiciones reales.²

En general, se necesita más información sobre el uso del medicamento en grupos de poblaciones especiales, niños, mujeres embarazadas y ancianos. Por ejemplo, es crucial detectar efectos adversos graves, raros o que solo se producen en los grupos de edad pediátrica, y también comprobar el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, sobre todo en combinación con otros fármacos. La experiencia demuestra que muchos efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos, y factores de riesgo no salen a la luz sino varios años después de la comercialización de un medicamento.²

1.3 Antecedentes en Farmacovigilancia

En junio de 1848, Hannah Greener de 15 años de edad, residente en el Nordeste de Inglaterra, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con cloroformo, el cual fue introducido un año antes dentro de la práctica clínica por James Simpson, profesor de atención del parto en Edimburgo. Lamentablemente Hannah murió durante la anestesia debido a un episodio de fibrilación ventricular. A raíz de esto, la revista The Lancet sacó una comisión, los cuales invitaron a médicos en Bretaña, para reportar las muertes relacionadas con la anestesia. Estos hallazgos fueron subsecuentemente publicados en la revista de 1893.¹⁰

Así, el predecesor de un sistema de reporte espontáneo para una supuesta reacción adversa fue establecido al menos por un tiempo.⁵

En 1906, La Federación Nacional de Drogas y Alimentos fue aprobada, este acto requirió que las drogas fueran puras y libres de contaminación pero no tenía requerimientos de eficacia.¹¹

Entre los años 30 y 40, con la introducción terapéutica de las sulfonamidas y la penicilina se inició la "era de la terapéutica farmacológica", desde entonces, ya se conocía la posibilidad de que los medicamentos podían producir efectos adversos, ya se habían descrito casos de agranulocitosis producidos por medicamentos. Fue en esa época donde ocurrió el primer accidente grave que dio lugar a modificaciones legislativas. En EE.UU en 1937, se comercializó un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol que dio lugar a más de 100 muertes con estalio, un compuesto orgánico de estaño para tratar forunculos.⁶

Este episodio provoca que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el que se crea la Food and Drug Administration (FDA), la primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo. Las mayores catástrofes se enfocaban en el problema de la toxicidad de los medicamentos.⁶

El ulterior desastre terapéutico, ocurre en Europa a comienzos de los sesenta cuando la llamada "revolución de los medicamentos" se encuentra en pleno apogeo y la confianza en ellos y en las posibilidades del hombre para combatir las enfermedades parece limitadas. En Alemania ocurrió una epidemia de focomelia entre los hijos de madres que habían tomado talidomida durante el embarazo, caracterizada por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana, lo cual dio una nueva percepción de los riesgos de los medicamentos. El brote no parecía confinado a Alemania y empezaron a describirse casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos: infecciones virales, radiaciones, alimentos. En noviembre de 1961, W. Lenz, en una reunión de la

sociedad de pediatría de Renania, sugirió la asociación entre la malformación y el uso de un medicamento durante el embarazo: la talidomida. Se realizó un estudio de casos y controles. El 27 de noviembre de 1961 se retiraba el medicamento de Alemania y sucesivamente después en otros países.⁵

El evento histórico ocurrido con la talidomida estimulo el desarrollo de sistemas de reportes espontaneo de farmacovigilancia y la legislación en Europa como el sistema de la "Tarjeta Amarilla" en el Reino Unido en 1964 y la legislación para regular los medicamentos en el Reino Unido (Acta Medica 1968) y Europa (EC Directive 65/65). Antes de que el acta médica apareciera en 1971, el comité Dunlop, el predecesor del comité de seguridad de los medicamentos del Reino Unido, proveía consejos sobre la seguridad de las drogas.⁶

El desastre de la talidomida, como ha quedado acuñado este trágico episodio para la historia, tuvo consecuencias positivas: 1) los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad en animales más exhaustivas, 2) Los ensayos clínicos controlados se propugnaron como herramienta básica para que los nuevos medicamentos demostraran eficacia y seguridad, 3) Se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares, que tomaron cuerpo en lo que hoy se conoce como farmacovigilancia.⁵

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas.¹²

El Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS se ha convertido en una red global de centros de farmacovigilancia, con 111

países miembros oficiales y 32 miembros asociados (Figura 1). En cada país participante, su correspondiente Ministerio de Salud, o equivalente, designa a un Centro Nacional de farmacovigilancia que es responsable de mantener los contactos con la OMS en las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos. La red de centros nacionales se coordina por un Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional ubicado en Uppsala, en Suecia. Este centro se identifica habitualmente como el Uppsala Monitoring Centre o el UMC. El UMC es una fundación creada por el Gobierno sueco, en base a un acuerdo entre Suecia y la OMS. Según este acuerdo, la sede central de la OMS es responsable de todas las cuestiones de política relacionada con el Programa de la OMS.

Members of the WHO Medicines Safety Programme, 1968 - 2012
2012-11-12

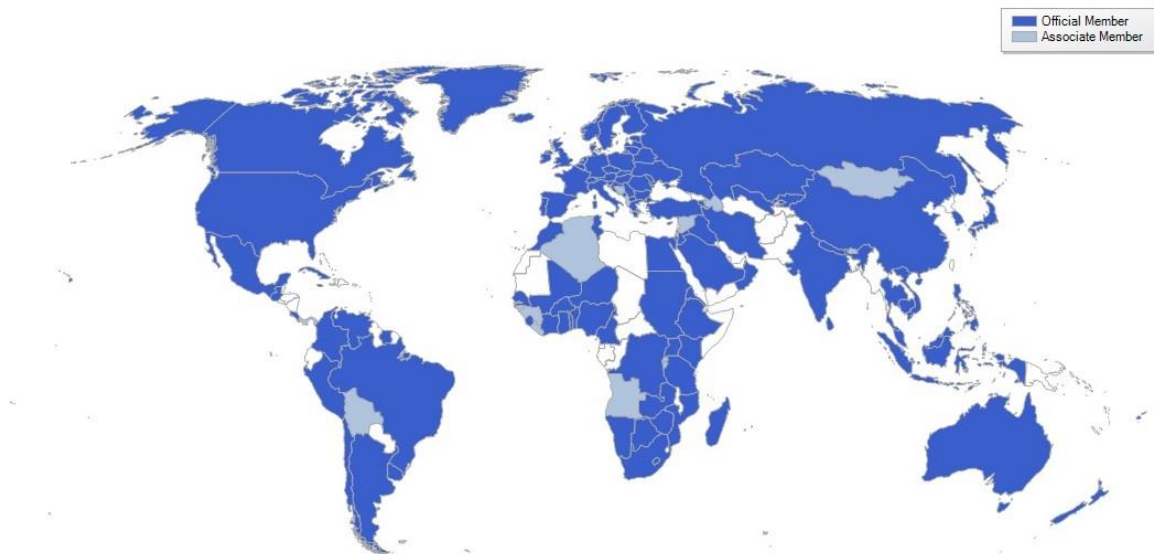


Figura 1. Mapa mundial mostrando la situación oficial de los países miembros y asociados en 2012, UMC.¹³

El UMC gestiona una base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales (o Individual Case Safety Reports, ICSR) que recibe de los centros nacionales de la red de la OMS.

La base de datos, denominada Vigibase, contiene actualmente 7 millones de registros de casos individuales¹⁴ en los que hay identificados medicamentos, incluidas las vacunas y los biológicos, que se han evaluado como sospechosos de contribuir a una reacción adversa en el paciente expuesto.

Cuando un país se convierte en miembro del Programa, es esencial que el personal del centro nacional sea plenamente consciente de las ventajas y de las obligaciones de pertenecer como miembro. Este documento ofrece una visión general de los servicios prestados por la OMS y por el UMC, así como los requisitos que deben cumplir los centros nacionales.¹⁵

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento;
- Evaluar los peligros;
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

El éxito del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional depende por completo de la aportación de los centros nacionales de farmacovigilancia, cuyo capital común de experiencia y competencia ha sido esencial para el continuo avance del programa de la OMS y de la farmacovigilancia en su conjunto. Lo ideal sería que cada país contara con un centro de farmacovigilancia.⁶

En 1999 México ingresó en el Programa de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud como miembro número 54. Antes de la implementación oficial del programa, el monitoreo se llevaba a cabo de manera aislada y esporádica, pero a partir de 1998 se realiza de manera institucional y en coordinación con la OMS, lo que permite intercambiar información sobre reacciones adversas en otros países.

Capítulo 2

2.1 Sistema de monitoreo de seguridad de los medicamentos postmarketing.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes. A escala mundial, depende de la existencia de sistemas nacionales sólidos que permitan vigilar el desarrollo y la calidad de los medicamentos, informar sobre sus efectos perjudiciales y facilitar información precisa para su uso seguro.¹⁴

Por reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se entienden las reacciones perjudiciales e inesperadas a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos. Las RAM figuran entre las diez causas principales de defunción en todo el mundo.¹⁴

El intercambio de información a escala mundial sobre los efectos adversos de los medicamentos fortalece la seguridad de éstos en cada país, y puede transformarse en decisiones normativas oportunas que salvaguarden la seguridad de los pacientes cuando surgen problemas.¹⁴

En muchos países, la ley obliga a las empresas farmacéuticas, o fabricantes de medicamentos, a probar sus medicamentos en voluntarios sanos y enfermos, antes de comercializarlos. Los ensayos clínicos muestran si el fármaco funciona y cuál es su eficacia para una determinada enfermedad, así como sus posibles efectos perjudiciales. Sin embargo, no proporcionan información sobre lo que ocurre en poblaciones más amplias con características distintas (edad, sexo, estado de salud, origen étnico, etc.) de las participantes en los ensayos clínicos. La vigilancia de la seguridad de muchos medicamentos, y en particular de los productos complejos, no termina en la fase de

fabricación. Debe continuar con una cuidadosa vigilancia de los pacientes y la recolección de más datos científicos. Este aspecto de la vigilancia de los medicamentos es lo que se denomina vigilancia postcomercialización o simplemente farmacovigilancia, y su eficacia a nivel nacional depende directamente de la participación activa de los profesionales sanitarios.¹⁴

Los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras, dentistas y otros) son quienes están en mejores condiciones para informar cuando hay sospecha de reacciones adversas, como parte de la atención que prestan habitualmente a sus pacientes. Los profesionales sanitarios deben informar sobre las RAM aun cuando tengan dudas sobre la relación precisa entre el medicamento en cuestión y la reacción.¹⁶

La industria farmacéutica fija su atención en observar el impacto de los medicamentos y de las vacunas en la población, con el objetivo de emprender las acciones que permitan mantener la relación riesgo beneficio de estos; es una situación favorable, es decir, debemos ajustar la prescripción y anotar las contraindicaciones de uso en grupos especiales, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible.¹⁵

El uso del medicamento brinda a los profesionales de la industria farmacéutica la oportunidad de explorar el funcionamiento y la adherencia de la población especial a la droga nueva y la observación de acontecimientos adversos especiales (como son las reacciones adversas tipo B)ⁱ solo detectables con una experiencia durante la práctica clínica rutinaria y en estudios de muestras poblacionales mayores.

-
- ⁱ **Reacciones tipo A:** son consecuencia de efectos farmacológicos directos o indirectos del medicamento. Son normalmente dosis-dependiente, previsibles y de incidencia y morbilidad a menudo elevada. Constituyen el 80% de todas las RAMs.
 - **Reacciones tipo B:** son reacciones imprevisibles y, por lo tanto, no relacionadas con las acciones farmacológicas del fármaco. Son infrecuentes (Tabla 1).

La información recolectada en las fases previas al registro sanitario no basta para perfilar la seguridad de los medicamentos y las vacunas, pues es obtenida sobre muestras relativamente pequeñas y una selectiva recolección de datos en un tiempo limitado y fuera de la práctica clínica habitual. La biografía del producto se inicia con el registro y se concreta en la fase IV del desarrollo del fármaco, durante el cual se detectan eventos adversos raros y el efecto de interacciones o condiciones clínicas coexistentes.¹⁷

Las diferencias existentes entre los diseños de estudio de la fase III y IV (Tabla 1), fundamentan la desigual sensibilidad en la detección de eventos adversos.

Tabla 1. Diferencias entre el uso de medicamentos en los ensayos clínicos fase III y los estudios observacionales de práctica clínica habitual en fase IV.

Características	Ensayos clínicos fase I – III	Práctica clínica habitual (fase IV)
Tamaño de muestra	Desde 10 hasta 10³	10⁴ – 10⁷
Problema de estudio	Bien definidos	No bien definidos por factores asociados
Población	Homogénea	Heterogénea
Medicación concomitante	Se evita	Puede estar presente
Dosis	Fijas	Variables
Forma de uso	Continua	Intermitente de acuerdo al paciente
Control del paciente	Riguroso	No hay control
Duración	Días-semanas	Días-años
Condiciones concomitantes	Se evitan	Pueden coexistir enfermedades
Subpoblaciones: embarazadas, lactantes, mayores de 60 años, etc.	Se evitan	Están presentes
Recursos	Se garantizan	Los que estén disponibles

Fuente: Ivan E. Cuevas (VacciMonitor 2007; Año 16 No. 1)

Los datos obtenidos por una consistente farmacovigilancia permiten estimar la incidencia de las reacciones adversas, el balance entre el beneficio y el daño, las comparaciones con tratamientos alternativos y predecir las consecuencias en caso de que un medicamento sea utilizado en grupos especiales.¹⁵

Vista desde la industria farmacéutica esta actividad permite que se cumpla el principio de la bioética: "Primum non nocere" (Lo primero es no hacer daño). Solo así se podrá proteger a los usuarios de sus productos mediante la pronta identificación de riesgos propios del medicamento, detección de factores predisponentes, descubrir errores programáticos, descartar falsas señales, estimar la causalidad por medio de algoritmos y cuantificar la magnitud del riesgo con relación al beneficio.¹⁵

En la industria farmacéutica son diversos los métodos en la generación de notificación de eventos adversos, para una posterior evaluación clínica y detección de señales. Pueden ser obtenidos de fuentes diversas como: reporte espontáneo, artículos publicados, búsqueda de casos entre ingresos hospitalarios, estudios analíticos observacionales (de caso-control y de cohorte), estudios correlacionales de cambios en la mortalidad o mortalidad ante cambios en consumo (o prescripción) de ciertos medicamentos y los ensayos clínicos de los productos; cada uno de estos tipos de estudios con sus ventajas y sus desventajas.¹⁸

El método para vigilar la seguridad postcomercialización de un medicamento, utilizado por la industria farmacéutica, es básicamente el utilizado por las autoridades reguladoras en materia de seguridad de medicamentos. El primer paso es la generación de señal, es decir procesos que pueden identificar posibles nuevas RAMs. En un segundo paso dichas señales se someten a la prueba de hipótesis, es decir, procesos que determinan si la señal da por hecho indicar una nueva RAM, o si esta es falsa. Considerando que el proceso de generación de señal es, en principio, relativamente simple si los sistemas adecuados están en su lugar, el proceso de prueba de hipótesis es difícil y con frecuencia consume mucho tiempo y puede requerir una variedad de enfoques diferentes. El principal problema es "señal vs ruido", muchos eventos adversos observados en pacientes tratados al final resultan estar relacionados con factores no atribuibles al tratamiento.¹⁶

2.2 Organismos Regulatorios

En la siguiente tabla se resume los lineamientos de farmacovigilancia para EMA, FDA y COFEPRIS.

Tabla 2. Sistemas Internacionales de Farmacovigilancia.

EMA	FDA	COFEPRIS (CNFV)
<ul style="list-style-type: none"> • Directiva 2010/84/EU • Reglamento 1235/2010 • Vol. 9 A of the Rules Governing Medicinal Product in the European Union. 	CFR 21 <ul style="list-style-type: none"> • 21CFR312.32 IND (Investigational New Drug Application) • 21CFR314.80 NDA (New Drug Application) • 21CFR314.98 ANDA (Abbreviated New Drug Application) • 21CFR600.80 Productos Biológicos 	NOM-220-SSA1-2002 (efectiva en Enero 2005) NOM-220-SSA1-2012 (efectiva a partir del 07 de abril de 2013) Instalación y operación de la farmacovigilancia.
<ul style="list-style-type: none"> • Persona Calificada para UE (Qualified Person) • Inspecciones de la Autoridad Regulatoria • Sistemas de calidad • Planes de Manejo de Riesgos (Risk Management Plans) • Monitoreo de señales • Notificar a las autoridades cambios en el 	<ul style="list-style-type: none"> • PSUR • PNO's para FV • 15 day alert report • Seguimientos 	Notificación de RAM Notificación de eventos adversos leves, moderados y graves y situaciones especiales de reporte Procedimientos Normalizados de operación. Reportes Periódicos de Seguridad (requerimientos ICH) Estudios de farmacovigilancia

<p>riesgo-beneficio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo semanal de publicaciones en literatura • Reportes expeditos • PSURs • Estudios de Seguridad Post-Autorización (PASS Post-Authorization Safety Studies) • Comunicación a profesionales de la salud 		<p>intensiva</p> <p>Ficha técnica de seguridad Farmacovigilancia temprana en caso de haber alguna señal de seguridad</p> <p>Plan de manejo de riesgos</p>
<p>Good Vigilance Practices (GVP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medidas para facilitar la ejecución de la FV en la Unión Europea • Aplica a titulares de los Registros, EMA y Autoridades Locales • Consta de 16 módulos 	<p>Guidance for Industry - Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment</p>	<p>Buenas Practicas de Farmacovigilancia para las Americas</p> <p>Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas (Guía no oficial).</p> <p>Guía de Farmacovigilancia para el Reporte de Eventos Adversos en Investigación Clínica. (Guía no oficial).</p> <p>Guía de Farmacovigilancia para la elaboración de Reportes Periódicos de Seguridad (Guía no oficial)</p>
<p>Eudravigilance</p>	<p>Medwatch Form FDA 3500</p>	<p>Formato 1747^a Aviso de sospechas de reacciones adversas basado en el formato CIOMS</p>

2.3 Importancia de los sistemas farmacéuticos y de farmacovigilancia.

Un sistema farmacéutico consiste en funciones y actividades para seleccionar, cuantificar, adquirir, almacenar, distribuir, utilizar y vigilar la calidad de productos sanitarios, lo que en conjunto representa al sector farmacéutico dentro del sistema de salud.

Se estima que entre un 20 y un 45% de las subvenciones se invierten a nivel nacional para la adquisición y gestión de productos farmacéuticos y sanitarios. Un sistema farmacéutico inadecuado representa un gran obstáculo para lograr la ampliación de las intervenciones de VIH/ SIDA, tuberculosis y malaria, así como para mejorar los resultados en materia de salud para estas y otras enfermedades.¹⁷

Las deficiencias existentes en diversas áreas del sector farmacéutico se traducen a menudo en deficiencias o problemas en la adquisición, gestión, suministro y utilización de productos farmacéuticos y sanitarios seguros y efectivos. Estas deficiencias son a menudo la causa subyacente del acceso inadecuado a productos de calidad y el consecuente desempeño deficiente de las subvenciones. Lo anterior queda demostrado por el agotamiento de existencias o la interrupción de los tratamientos y, en algunos casos, el exceso de almacenaje de productos sanitarios y la caducidad de los mismos, o por el uso irracional de medicamentos.

En cuanto a farmacovigilancia se refiere, esta es fundamental para la revisión y actualización de las directrices de tratamiento nacionales e

internacionales. Ampliando su implementación se puede ayudar a alertar a las comunidades del sector sanitario nacional y mundial sobre problemas farmacológicos no detectados previamente. Un sistema efectivo de farmacovigilancia puede también ayudar a detectar problemas de un uso irracional de medicamentos, errores en la medicación y problemas de calidad de los fármacos.¹⁹

Según la OMS, todavía son pocos los países que ya se benefician de un sistema de farmacovigilancia útil. Una resolución de la Asamblea Mundial de la Salud en 2001²⁰ recomienda proporcionar “apoyo a la implementación de sistemas de vigilancia farmacológica con el fin de identificar mejor el desarrollo de reacciones de resistencia y adversas y el mal uso de medicamentos en los sistemas de salud, para así promover el uso racional de fármacos” en los Estados miembros.

El Fondo Mundial, junto con sus socios, está comprometido a facilitar la mejora de los sistemas de farmacovigilancia nacionales en función de las directrices de la OMS sobre este tema. Se insta a los países a crear y/o fortalecer sus sistemas de farmacovigilancia y, si fuera necesario, solicitar ayuda financiera al Fondo Mundial detallando un presupuesto al respecto.¹³

Actualmente el Fondo Mundial, en colaboración con la OMS y otros socios técnicos clave como el *Uppsala Monitoring Centre* (centro de vigilancia de Uppsala), Suecia, el WHO Collaborating Centre for Advocacy and Training in PV (Centro de colaboración de la OMS para la promoción y formación en Farmacovigilancia), Ghana, y el financiado por USAID y ejecutado por Management Sciences for Health, USA (gestión de ciencias de la salud, *EUA*), están trabajando para proporcionar a los países orientación en materia de farmacovigilancia. La OMS está desarrollando definiciones y herramientas estandarizadas con el objetivo de desarrollar la capacidad nacional para la recopilación

de información sobre farmacovigilancia en enfermedades prioritarias como el VIH, la tuberculosis y la malaria.

Contar con autoridades reguladoras nacionales que operen adecuadamente resulta vital para disponer de sistemas de gestión farmacéutica efectivos, ya que estas autoridades se encargan de definir los estándares y directrices y de vigilar el movimiento de productos farmacéuticos y sanitarios en un país mediante el registro de medicamentos y productos sanitarios, la inspección de las instalaciones farmacéuticas, el control de la calidad y la farmacovigilancia.

Una regulación efectiva en materia de medicamentos promueve y protege la salud pública garantizando que:

- Los medicamentos cuenten con los niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia, así como con información adecuada para garantizar un uso racional de los mismos;
- Los medicamentos se fabriquen, almacenen, distribuyan y proporcionen de forma adecuada;
- Los profesionales sanitarios y los pacientes cuenten con la información necesaria para permitirles hacer un uso racional de los fármacos.¹⁰

Capítulo 3

3.1 Unidad de Farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica.

En México se conoce como 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.

Entidad comprometida con la detección, investigación y comunicación de la información relacionada con la seguridad de los medicamentos y sus efectos sobre los pacientes (incluyendo RAM y otros PRM).

Entre los objetivos principales de las unidades de Farmacovigilancia al interior de la industria farmacéutica se encuentran:

- Proteger la salud del paciente en lo referente al uso de los medicamentos que fabrica.
- Cumplir con los lineamientos de la NOM-220.
- Contribuir en la generación de datos estadísticos que permitan obtener un mayor conocimiento del perfil de seguridad de los medicamentos comercializados en el país.
- Detectar factores asociados a la aparición de reacciones adversas (alcoholismo, interacciones, excipientes, etc.).
- Coordinar y/o hacer el seguimiento de estudios de farmacovigilancia intensiva.
- Promocionar el Uso Racional de Medicamentos a partir de los datos obtenidos en la U-FVG.

- Seguimiento de los casos reportados (confidencialidad).
- Relación estrecha con Dirección Médica y Asuntos Regulatorios.
- Comunicación efectiva con fuerza de ventas (estrategia para obtener reportes).

Entre los recursos humanos y económicos que se requieren se encuentran:

- Responsable y auxiliar o suplente de la U-FVG:
 - Profesional de la salud.
- Ingresos regulares para asegurar el funcionamiento continuo de la U-FVG:
 - Presupuesto operativo.
 - Presupuesto para la capacitación del personal.
 - Presupuesto para el material a utilizar (elaboración de trípticos, etc.)

Recursos materiales:

- Espacio físico para actividades administrativas.
- Equipo de cómputo (computadora, acceso a internet, correo electrónico, impresora, fotocopidora).
- Software para base de datos.
- Teléfono, fax y servicio de internet.
- Gaveta con cerradura.
- Papelería (formatos de notificación, material de difusión).
- Bibliografía adecuada, acceso a revistas nacionales e internacionales.

Para la implementación de las actividades en la U-FVG, es preciso el plantear los objetivos de dicha unidad, así como la elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación, los cuales, son documentos que contienen las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación, y enlista los pasos de un proceso y menciona al responsable de cada actividad.

Se deberán desarrollar PNO's que aseguren se cumplan como mínimo con las siguientes actividades:²¹

- 1.** Recibir y registrar cualquier notificación proveniente de:
 - 1.1.** Cualquier fuente documental (notificaciones de pacientes y profesionales de la salud, reportes de estudios clínicos, así como de la literatura científica y médica).
 - 1.2.** Situaciones de mal uso, errores de medicación, ineffectividad terapéutica, abuso, sobredosis, transmisión de agentes infecciosos, evento relacionado con la calidad y cualquier exposición a un medicamento durante el embarazo y la lactancia.
- 2.** Llenar el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos establecido por el CNFV.
- 3.** Detectar la duplicidad de los datos de la notificación.
- 4.** Validar los datos de la notificación.
- 5.** Codificar el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.
- 6.** Enviar al CNFV las notificaciones en los tiempos establecidos en la presente norma.
- 7.** Elaborar e implementar un programa de capacitación en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- 8.** Sistematizar mediante la digitalización el registro de los datos de farmacovigilancia para su tratamiento estadístico.

- 9.** Elaborar y enviar al CNFV los reportes periódicos de seguridad.
- 10.** Elaborar y enviar al CNFV el informe de seguridad en México.
- 11.** Elaborar y enviar al CNFV un Plan de manejo de riesgo.
- 12.** Elaborar y enviar al CNFV el reporte de seguridad en estudios clínicos.
- 13.** Investigar y realizar seguimiento de casos reportados (notificaciones reportadas).

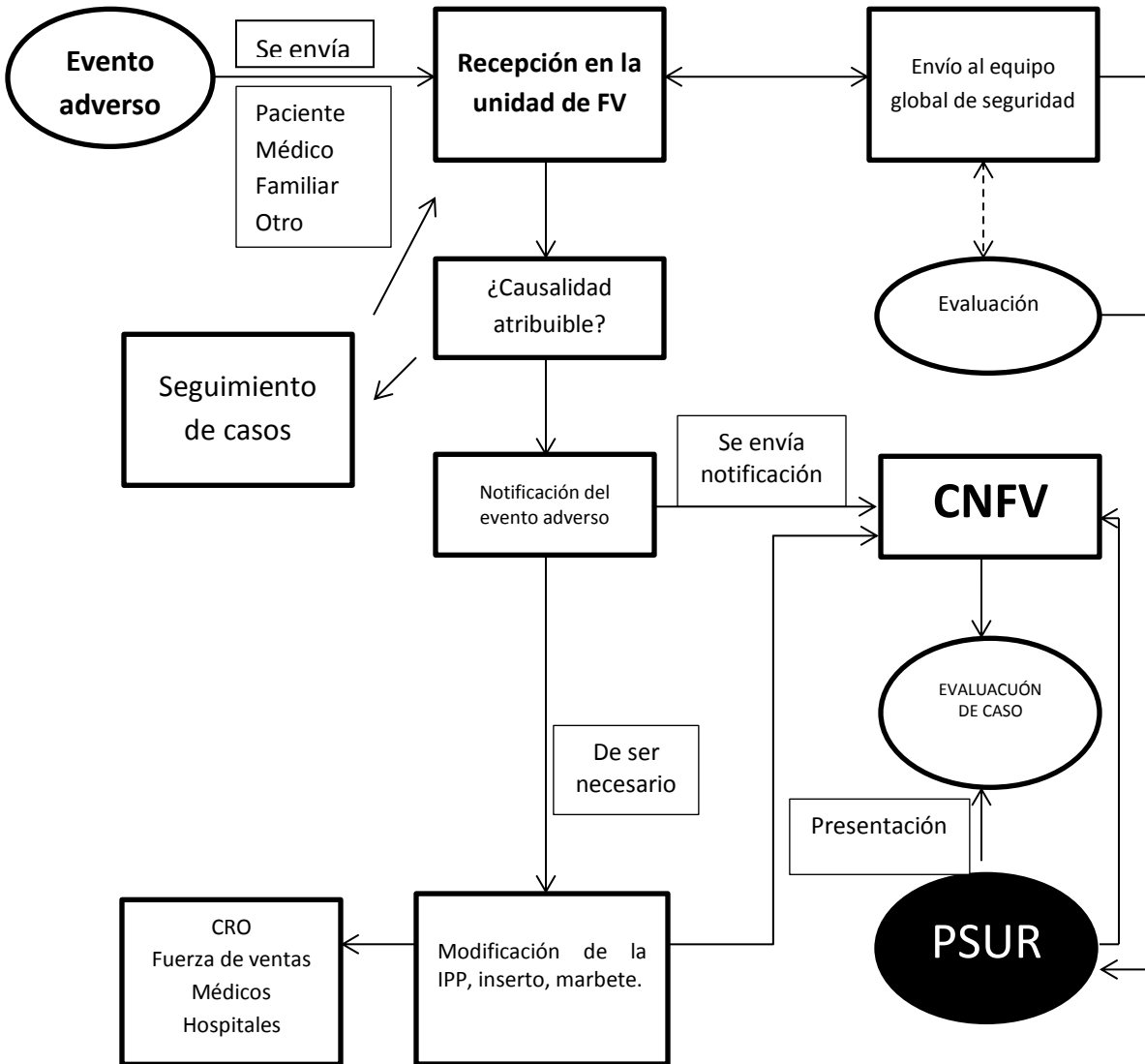
Una vez elaborado el manual de procedimientos, es necesaria la implementación de estos, establecer un diseño de las estrategias de difusión de las actividades y resultados de la U-FVG, y la retroalimentación a los notificadores. Elaborar reportes a directivos de la empresa y llevar a cabo la evaluación del funcionamiento de la U-FVG e implementación de estrategias de mejora²².

Responsabilidades de las Unidades de Farmacovigilancia:

1. Ofrecer a la Farmacovigilancia como un valor agregado, antes que como un requisito a cumplir.
2. Información de calidad.
 - Buenas prácticas de Farmacovigilancia se basan en adquirir información completa de reportes de eventos adversos
 - Calidad en reporte. Parte crítica para evaluación de causalidad
 - Sobre todo en eventos adversos serios
 - ¿Cómo? Tecnología informática, cuestionarios dirigidos para enfocar una entrevista.
3. Realizar un Plan de Farmacovigilancia.
 - a) Someter reportes de eventos adversos en una forma expedita más allá del reporte de rutina.

- b) Realizar informes con mayor frecuencia que los requerimientos mínimos (si aplica).
 - c) Realizar Farmacovigilancia activa:
 - Centrada en el fármaco
 - Centrada en el evento
 - En situaciones específicas
 - d) Estudios Farmacoepidemiológicos. Usando diseños de cohorte, casos-controles (puede utilizar bases de datos)
 - e) Creación de encuestas para personal de salud o pacientes
 - f) Participar en área de seguridad dentro de estudios clínicos
4. Compromiso con los notificadores.
- Detectar la necesidad del notificador
 - Paciente
 - Personal de salud
 - Retroalimentación
 - Involucrar áreas de docencia, investigación

Diagrama 1. Estructura del reporte de la U-FVG en la industria farmacéutica al CNFV.



Capítulo 4

4.1 Mercado Farmacéutico

La industria farmacéutica ha tenido, tiene y tendrá enormes implicaciones sociales, políticas y económicas en todos los países del mundo, ya que por décadas de sus laboratorios han surgido muchos medicamentos que han salvado innumerables vidas. Al ayudar a combatir muchas enfermedades fatales y erradicar otras con sus productos, las empresas farmacéuticas han logrado con relativo éxito alterar positivamente los patrones de mortalidad en muchas partes del mundo, lo cual explica el interés que el gobierno tiene en regularlas, el aprecio que la sociedad tiene en sus productos y las grandes retribuciones económicas – y también en no pocas ocasiones grandes castigos – que el mercado le otorga a su desempeño.²³

No invertir en investigación y desarrollo de nuevos productos puede resultar fatal para seguir siendo competitivos. El marketing farmacéutico en este caso no será suficiente para mantener un producto en el mercado cuando la competencia está sacando versiones mejoradas o productos nuevos. Si bien es cierto que el marketing de un producto, o el marketing farmacéutico en este caso en particular, es una gran herramienta para la venta de productos, también es cierto que los productos novedosos y más avanzados serán los que encabezen las listas de ventas.²⁴

La responsabilidad sobre la autorización de la comercialización de productos se encuentra en el gobierno del país, y las responsabilidades y competencias que se asignan a la autoridad regulatoria nacional en

cuanto a medicamentos se refieren, debe estar definido en la legislación. Las actividades mínimas necesarias son las siguientes:

- Establecer y mantener un inventario de los productos disponibles en el mercado local;
- Evaluación previa a la comercialización de nuevos productos;
- Asegurarse de que un completo conjunto de datos sobre la calidad esté disponible;
- Asegurarse por New Chemical Entity (NCE) que esté disponible un conjunto mínimo de información no clínica y clínica;
- Evaluar, según proceda, datos sobre la calidad, seguridad, eficacia o confiar en un certificado tipo OMS, o en los informes de evaluación prevista por otra autoridad regulatoria nacional.
- Asegurar que los nuevos productos autorizados establezcan si los medicamentos son intercambiables (genéricos) con los productos que se encuentran a la venta en el mercado local, y que la información del producto aprobado es precisa y útil a nivel local;
- Emitir una autorización de comercialización por escrito (o rechazo) al finalizar el proceso de evaluación;
- Evaluar las solicitudes para realizar cambios en la información del producto y los aspectos farmacéuticos de las autorizaciones de comercialización existentes;
- Tomar nota de los posibles incumplimientos a la legislación y referirlos al brazo de investigación de la autoridad regulatoria nacional.

Además de las actividades de autorización de comercialización, el personal de la autoridad regulatoria nacional de medicamentos, puede dar responsabilidades tales como el manejo de donaciones, licencias, buenas prácticas de manufactura e inspección de canales de

distribución, promoción del uso racional de medicamentos, provisión de información sobre medicamentos, control de la promoción de la empresa, seguimiento de las reacciones adversas a medicamentos, publicación de información sobre productos farmacéuticos (ej. Boletín de noticias), y estudios de utilización de medicamentos para mejorar el uso racional de medicamentos y evaluar el impacto de las decisiones regulatorias. En algunos países, el precio de compra puede ser una consideración para adoptar la decisión sobre la autorización de comercialización.

Una vez cerciorado de que se ha establecido un sistema fiable de evaluación previa a la comercialización, la autoridad regulatoria nacional debe asegurar que los estándares requeridos se mantengan.

En medida que los recursos lo permitan, las actividades post-comercialización deberán incluir:

- Revisión de las solicitudes para modificar los productos autorizados;
- Auditorías al azar de las variaciones notificadas;
- Inspecciones de buenas prácticas de fabricación y auditorias de los fabricantes locales;
- Control de calidad de las pruebas de laboratorio de muestras seleccionadas al azar utilizando una estrategia basada en la evaluación de riesgos;
- Control de calidad de las pruebas de laboratorio de muestras sospechosas de tener una menor calidad;
- Seguimiento de las reacciones adversas a medicamentos (farmacovigilancia);
- Control de la publicidad y otras actividades de promoción;
- Promoción del uso racional de medicamentos;

- Seguimiento del cumplimiento normativo de la política nacional de medicamentos;
- Estudios de utilización de medicamentos.

Las prioridades dentro de esta lista puede variar en diferentes países, sin embargo el conjunto mínimo de actividades posteriores a la comercialización es necesaria para proteger la salud pública.²⁵

4.2 Mercado Farmacéutico en México

En México a 2010, existen 224 laboratorios de medicamentos o productos biológicos, pertenecientes a 200 empresas (46 de ellas forman parte de consorcios o industrias con capital mayoritariamente extranjero y las restantes son de accionistas predominantemente mexicanos).

Los laboratorios extranjeros son productores de medicamentos de patente y realizan importantes contribuciones a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

En México, existen laboratorios extranjeros que participan tanto en el segmento de medicamentos de patente como en el de medicamentos de genéricos.

De acuerdo a la CANIFARMA (Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica), la industria farmacéutica actualmente se está enfrentando con competencia desleal, en parte, debido a que se encuentra bajo un marco regulatorio insuficiente e ineficiente. Aunado a esto, el prestigio de la industria está en entredicho y por ello surgió la necesidad de diseñar un esquema que autorregule a la misma. Este

esquema tiene, entre otros de sus objetivos, complementar el marco regulatorio existente.

Los órganos que representan a la industria farmacéutica en México son la:

- Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos (ANAFAM) y la;
- CANIFARMA

Otra institución dentro de la industria es la Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica (AMIIF). Esta representa a la industria enfocada a la investigación. Fue creada en 1950 como la Asociación de Productores e Importadores de Artículos Medicinales.

El contrabando continúa siendo un problema serio en el país. De acuerdo con cifras proporcionadas por CANIFARMA, anualmente la cifra de contrabando llega a los US\$100 millones de dólares a través de la frontera en Tijuana. Las medicinas entran al país bajo el supuesto de provenir de laboratorios de origen Indio, lo cual resulta ser falso ya que en su gran mayoría dichos laboratorios son inexistentes.²⁶

La industria farmacéutica en México participa con 1.04% del PIB y aproximadamente 3% del PIB manufacturero. De 1993 a 2002 la fabricación de productos fármaco-químicos y farmacéuticos aumentó a una tasa real de 4.85% en promedio anual. Abastece la totalidad de los requerimientos de medicinas en el país: produce 86% de ellos e importa el 14% restante.²⁷

La industria farmacéutica en México genera ingresos de alrededor de \$11 mil billones de dólares, lo que la ubica en el 11vo mayor mercado farmacéutico del mundo. En América Latina, México ocupa el segundo lugar después de Brasil, que lidera la región con \$16 mil billones de dólares. En México, el sector ha sido tradicionalmente

estable, con grandes márgenes de ganancia, pero este se encuentra actualmente en una rápida transformación. Aunque estos cambios son de esperar, las empresas han comenzado a adaptar sus estrategias a las condiciones en diferentes maneras. Los cambios que atraviesan diferentes áreas incluyendo el desarrollo de productos, la competencia, distribución y regulación.²⁸

La producción nacional se concentra en la Ciudad de México y en los estados de Jalisco, México, Puebla y Morelos. El 85 por ciento de la oferta la cubren las subsidiarias de las empresas multinacionales. Las empresas locales, a pesar de que han realizado esfuerzos en lo que respecta a investigación y desarrollo, aún no cuentan con la capacidad para producir sus propias medicinas y por ello se apoyan de la experiencia en Investigación y Desarrollo de las grandes multinacionales.²¹

Las asociaciones y cámara que representan a la industria están conformadas por los distintos productores que engloban a la industria en México. Dentro de los principales, por mencionar algunos, se listan a continuación:

1. ALEXION PHARMA MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.
2. A. MENARINI PHARMA MEXICO, S. DE R.L.
3. ABBOTT LABORATORIES, S.A. DE C.V.
4. ALLERGAN, S.A. DE C.V.
5. ALMIRALL, S.A. DE C.V.
6. AMGEN MEXICO, S.A. DE C.V.
7. ANTIBIOTICOS DE MEXICO, S.A. DE C.V.
8. ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
9. ASOFARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.
10. ASPEN LABS, S.A. DE C.V.
11. ASPID, S.A. DE C.V.
12. ASTRAZENECA, S.A. DE C.V.
13. BAUSCH & LOMB MEXICO, S.A. DE C.V.
14. BAXTER, S.A. DE C.V.
15. BAYER DE MÉXICO
16. BECKMAN LABORATORIES MEXICO, S.A. DE C.V.
17. BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO, S.A. DE C.V.
18. BOMUCA, S.A. DE C.V.
19. BRISTOL MYERS SQUIBB DE MEXICO, S DE R.L. DE C.V.

20. BRULUAGSA
21. CHURCH & DWIGHT, S. DE R.L. DE C.V.
22. DAIICHI SANKYO MEXICO, S.A. DE C.V.
23. DERMACEUTICAL MEXICO
24. ELI LILLY DE MEXICO, S.A. DE C.V.
25. ESPECIFICOS STENDHAL, S.A. DE C.V.
26. FARMACEUTICOS RAYERE, S.A.
27. FERRING, S.A. DE C.V.
28. FRESENIUS KABI MEXICO, S.A. DE C.V.
29. FRESENIUS MEDICAL CARE DE MEXICO, S.A. DE C.V.
30. GENOMMA LABORATORIES MEXICO, S.A. DE C.V.
31. GLAXOSMITHKLINE MEXICO, S.A. DE C.V.
32. GRISI HERMANOS, S.A.
33. GRÜNENTHAL DE MEXICO, S.A. DE C.V.
34. HETLABS MEXICO, S.A. DE C.V.
35. IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART, S.A.
36. INDUSTRIA FARMACEUTICA ANDROMACO, S.A. DE C.V.
37. INNOVARE R & D, S.A. DE C.V.
38. INSTITUTO BIOCLON, S.A. DE C.V.
39. IFA CELTICS - INVESTIGACIÓN FARMACEUTICA
40. IPSEN MEXICO, S. DE R.L. DE C.V.
41. ITALMEX, S.A.
42. JANSSEN-CILAG, S.A. DE C.V.
43. LABORATORIOS ALPHARMA
44. LABORATORIOS BIOSERUM MEXICO, S.A. DE C.V.
45. GROSSMAN LABORATORIOS
46. LABORATORIOS HORMONA, S.A. DE C.V.
47. LABORATORIOS KENER, S.A. DE C.V.
48. LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.
49. LABORATORIOS PISA, S.A. DE C.V.
50. LABORATORIOS SANFER, S.A. DE C.V.
51. LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.
52. LABORATORIOS SIFI DE MEXICO, S.A. DE C.V.
53. LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.
54. LABORATORIOS SOLFRAN, S.A.
55. LABORATORIOS SOPHIA, S.A. DE C.V.
56. LABORATORIOS VALDECASAS, S.A.
57. LABORATORIO VANQUISH, S.A. DE C.V.
58. LANDSTEINER PHARMA S.A. DE C.V.
59. LANDSTEINER SCIENTIFIC, S.A. DE C.V.
60. LEMERY
61. LOEFLER. S.A. DE C.V.
62. LUNDBECK MÉXICO, S.A. DE C.V.
63. MATERIALES Y MEDICAMENTOS LIDES, S.A. DE C.V.
64. MAVI FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.
65. MEDA PHARMA, S. DE R.L. DE C.V.
66. MERCK SHARP & DOHME DE MEXICO, S.A. DE C.V.
67. MERCK, S.A. DE C.V.
68. MOKSHA8 FARMACÉUTICA, S. DE R.L. DE C.V.
69. MORE PHARMA CORPORATION, S. DE R.L. DE C.V.
70. NAFAR LABORATORIOS
71. NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.
72. NOVO NORDISK PHARMA, S.C.

73. NYCOMED, S.A. DE C.V.
 74. OCTAPHARMA, S.A DE C.V.
 75. PFIZER, S.A. DE C.V.
 76. PROBIOMED, S.A. DE C.V.
 77. PRODUCTOS CIENTIFICOS CARNOT
 78. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, S.A. DE C.V. (CHINOIN)
 79. PRODUCTOS MEDIX, S.A. DE C.V.
 80. PROTEIN-APOTEX, S.A. DE C.V.
 81. PRO-VENTAS, S.A. DE C.V.
 82. PSICOFARMA, S.A. DE C.V.
 83. 83 REPRESENTACIONES E INVESTIGACIONES MEDICAS, S.A. DE C.V. (RIMSA)
 84. SANOFI AVENTIS DE MEXICO, S.A. DE C.V.
 85. SCHWABE MEXICO, S.A. DE C.V.
 86. SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
 87. SUN PHARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V.
 88. TECNOFARMA, S.A. DE C.V.
 89. WERMAR PHARMACEUTICALS, S.A. DE C.V.
 90. ZYDUS PHARMACEUTICALS MEXICO, S.A. DE C.V.
- *CANIFARMA 2012

Los ensayos de postcomercialización son relativamente recientes en México. Al año 2012, el CNFV recibió el 68% de las notificaciones de RAM, proveniente de la Industria Químico Farmacéutica del país, incrementándose año con año desde 2008, lo que habla de una mayor participación de la IQF, y por tanto una mayor vigilancia de la seguridad de sus medicamentos.

4.3 Medicamentos retirados durante su comercialización y sus consecuencias.

4.3.1 Rosiglitazona

Los efectos indeseados cardiovasculares de la rosiglitazona (Avandia®), y en particular el de infarto de miocardio (IAM) han sido motivo de preocupación desde hace unos años. Los autores (altos dirigentes de la FDA) hacen referencia al metanálisis de ensayos clínicos de Nissen et al-89056 publicado en 2007. La FDA convocó unos meses

después un Comité Asesor para evaluar el riesgo cardiovascular de rosiglitazona, lo que motivó modificaciones en la ficha técnica del producto. Además, exigió a GSK que realizara un ensayo clínico para evaluar la toxicidad cardiovascular de rosiglitazona en comparación con pioglitazona (el ensayo llamado TIDE, Thiazolidinedione Intervention with Vitamin D Evaluation), que fue aprobado en Estados Unidos.²⁹

Dicho estudio concluyó que la seguridad de rosiglitazona es inferior que la de pioglitazona, basado en resultados de estudios observacionales bien diseñados y meta-análisis. El estudio fue cuestionado, debido a que se pone un grupo a exposición del medicamento del cual se cree una menor seguridad, y por tanto un riesgo y un problema ético, razón por la cual el estudio no fue aprobado en España y cuyo reclutamiento de nuevos pacientes fue suspendido por la FDA en julio de 2010.

Un estudio, realizado antes de la autorización del producto, comparaba la Rosiglitazona con la Pioglitazona y concluía que, además de no ser superior como tratamiento, producía un incremento del riesgo cardiovascular. Al ser los resultados claramente desfavorables para el fármaco de GSK, el laboratorio no sólo no los publicó sino que, según documentos de la compañía, los ocultó deliberadamente, hurtando a las agencias reguladoras una información relevante para su autorización.

La FDA "limita el acceso a la rosiglitazona" exigiendo a la compañía fabricante que presente una "Risk Evaluation and Mitigation Strategy" (REMS) según lo previsto en la Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) de 2007, que la autoriza a obligar a ciertas limitaciones.

En el caso de la rosiglitazona, el fármaco estará disponible para los pacientes que ya no lo están tomando sólo si no pueden regular la

glucemia con otros fármacos y si, de acuerdo con su médico, deciden no tomar pioglitazona "por razones médicas". Los usuarios actuales de rosiglitazona podrán seguir tomando su medicación si tienen la impresión de obtener un efecto beneficioso de su toma y si reconocen que conocen estos riesgos. El médico tendrá que certificar y documentar los criterios de elegibilidad de los pacientes (para tomar el fármaco), y tendrán que revisar las (nuevas) notificaciones que describen los riesgos de efectos adversos cardiovasculares. La FDA prevé que este REMS limitará considerablemente el empleo de rosiglitazona.

Frente a la propuesta de retirar la rosiglitazona del mercado porque además del citado riesgo no se ha podido identificar un subgrupo de pacientes con diabetes en el que pueda ser más beneficiosa que la pioglitazona, la respuesta de la FDA comienza con el reconocimiento de que la rosiglitazona tiene efecto beneficioso sobre la regulación de la glucemia, que entre otras consecuencias reducen las complicaciones inmediatas de la hiperglucemia. "También hay pruebas de varios tipos que indican que la regulación de la glucemia constituye una variable subrogada fiable de disminución de la velocidad de progresión de las complicaciones microvasculares...".

Las pruebas de efectos adversos cardiovasculares de la rosiglitazona "son preocupantes, pero no son definitivas".

Recientemente la FDA anunció que está investigando una señal de riesgo de cáncer de vejiga asociado a pioglitazona.

Este y otros hechos llevaron a que en julio de 2012, GSK pagara un total de U\$ 3.000 millones. El acuerdo resuelve responsabilidades penales y civiles relacionadas con: una investigación iniciada por la Fiscalía Federal de Colorado en 2004 y luego asumida por la Fiscalía Federal de Massachusetts sobre las prácticas de GSK relativas a la venta

y comercialización de nueve productos; la investigación del Ministerio de Justicia de los EE.UU. sobre un posible uso inadecuado de la excepción del precio nominal según el Programa de Reembolso del Sistema de Asistencia Sanitaria a personas de bajos recursos [*Medicaid Rebate Program*]; y la investigación del Ministerio de Justicia sobre las presentaciones para comercialización y regulatoria de Rosiglitazona (Avandia®).

GSK ha efectuado a lo largo de los últimos años, modificaciones fundamentales de sus procedimientos para el cumplimiento, la comercialización y venta en los EE.UU. La compañía ha adoptado políticas nuevas, ampliado otras, e implementado medidas para fortalecer los programas de capacitación y cumplimiento, que incluyen el agregado de personal en el área de 'compliance'. Desde enero de 2011, la compañía ha implementado un sistema nuevo de compensación incentiva para los representantes de ventas profesionales de GSK que trabajan en forma directa con profesionales de la salud. El nuevo sistema elimina los objetivos de ventas individuales como base de la bonificación, y en lugar de ello ubica como base la compensación en la calidad del servicio que estos representantes brindan a los clientes con ánimo de mejorar la salud de los pacientes.

Esta experiencia, hizo que la FDA apreciara la necesidad de una mayor atención a la ética de la investigación posterior a la comercialización. En primer lugar, plantea preguntas sobre qué nivel de evidencia sobre el riesgo de medicamento justifica una decisión de la FDA para exigir la investigación posterior a la comercialización, particularmente los ensayos aleatorios, así como qué evidencia podría hacer tales juicios inaceptables. En segundo lugar, planteó preguntas acerca de cuáles son las obligaciones éticas de la FDA para los pacientes que participan en estos estudios. Por último, puso de relieve el potencial

papel de la FDA para asegurar que las juntas de revisión institucional (IRB) están completamente informados en sus esfuerzos para proteger a los participantes en el estudio.

Con el fin de evitar que en el futuro se planteen casos similares de incertidumbre, en 2008 la FDA publicó un borrador de recomendaciones sobre la evaluación del riesgo cardiovascular de nuevos fármacos para la diabetes. En esta guía la FDA propuso límites superiores del riesgo de morbimortalidad cardiovascular en un metanálisis o en un ensayo clínico de no inferioridad que compare el nuevo fármaco con el tratamiento estándar. La FDA también recomienda que estas comparaciones se efectúen en ensayos clínicos de larga duración, por lo menos de dos años. "Recomendaciones" significa el pensamiento actual de la FDA sobre la manera de cumplir con un requisito particular, en este caso la demostración de la seguridad del nuevo fármaco en esta indicación. Los promotores son libres de aplicar otros métodos diferentes para demostrar la seguridad de sus fármacos.

Es cierto que es un objetivo, totalmente lícito de la industria, la maximización de beneficios, pero este fin no puede llevarse a cabo a través de la presentación de información manipulada a los usuarios y profesionales. Sería conveniente una regulación que asegure la total transparencia de los datos que sirven de base a la elaboración de artículos que aportan resultados referentes a la efectividad y seguridad de los nuevos tratamientos, así como la referencia a los conflictos de intereses de los autores y fuentes de financiación de las publicaciones, siendo fundamental la información de la participación de la industria en la elaboración, realización o desarrollo de los estudios y su posterior publicación con fines comerciales. Estas medidas no deberían ir dirigidas a coartar la libertad de la industria ni a demonizarla, sino más bien a aportar un valor añadido a los datos publicados, para que realmente se

pueda considerar que la información publicada forme un auténtico pilar para la medicina basada en la evidencia.

Las publicaciones tienen un papel importante en dos de los desarrollos prominentes en cuanto a seguridad de fármacos se refiere, con la participación del rofecoxib (Vioxx) y el hipoglucemiante (Avandia).

4.3.2 Rofecoxib

De acuerdo con el estudio fundamental para la promoción de rofecoxib, Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (investigación de resultados gastrointestinales de Vioxx VIGOR), el cual compara los efectos la eficacia y los efectos adversos de Rofecoxib y Naproxeno (otro AINE), los pacientes tratados con este fármaco tuvieron significativamente menos episodios de sangrado gastrointestinal que los que tomaban naproxeno. Además de esta información, los autores también informaron un hallazgo incidental, indicaron que el riesgo de padecer infartos era cuatro veces mayor en los pacientes medicados con Rofecoxib que en los pacientes medicados con Naproxeno durante el lapso de 12 meses del estudio. Los científicos de Merck interpretaron el hallazgo como un efecto protector de Naproxeno, diciendo a la FDA que la diferencia en los ataques al corazón "se debe principalmente a" este efecto protector (Targum, 2001). Esto llevó en Abril de 2002 a la introducción de advertencias en las etiquetas de Vioxx referente al aumento de riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Desde 2001 Merck ha estado negando el riesgo de infarto de miocardio, gastando alrededor de \$ 160 millones / año en publicidad de Vioxx. Merck envió una nota a sus representantes de ventas, ordenando

no iniciar debates sobre el tema y dándoles instrucciones para mostrar a los médicos que preguntan sobre Vioxx y el infarto de miocardio, un folleto elaborado por su departamento de marketing, el cual indicaba que Vioxx se asoció con una reducción cardiovascular de mortalidad, anteponiendo así sus intereses comerciales sobre la seguridad de la población expuesta al medicamento.³⁰

El artículo VIGOR se hizo famoso por varias razones. En 2004, otro estudio aleatorizado de rofecoxib se interrumpió temprano debido a que el fármaco, en comparación con el placebo, casi duplicó el riesgo de infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular. La acumulación de pruebas aclaró que las conclusiones de VIGOR sobre el infarto de miocardio no se debieron a un efecto cardioprotector del naproxeno, sino a un efecto cardiotóxico de rofecoxib.³¹

El seguimiento de las publicaciones llamó la atención sobre otros problemas importantes con la descripción de los eventos adversos en ese ensayo, incluyendo la omisión selectiva de los principales eventos adversos causados por el medicamento del patrocinador y una fecha límite para el registro de los efectos secundarios, que arrojan al producto en un panorama desfavorable (infartos de miocardio) que para los que revela su ventaja clínica (hemorragias gastrointestinales).

Merck & Company acordó pagar U\$ 58m para resolver acusaciones de que la publicidad de su analgésico rofecoxib (Vioxx) restó importancia a los riesgos potenciales para la salud.

Los acontecimientos recientes y los informes sugieren cada vez más falta de alineación entre los intereses de la industria farmacéutica y los de salud pública. Los intentos de las empresas a minimizar, negar u ocultar los efectos adversos de los inhibidores de la COX-2 han arrojado

una luz importante sobre lo que puede ser hecho en las tácticas comunes.

4.3.3 Celecoxib y Valdecoxib

En 2000, JAMA (The Journal of the American Medical Association) publicó información acerca de que Celebrex (celecoxib, Pfizer) cuando se utiliza durante seis meses se asocia con una menor incidencia de complicaciones gastrointestinales. En los seis meses siguientes no reportados en el estudio, se presentaron casi todas las complicaciones graves en personas que toman Celebrex, negando la conclusión original.

Por su parte Bextra (Valdecoxib) fue aprobado en 2001 por la Administración de Alimentos y Medicamentos para tratar la artritis y los dolores menstruales. El medicamento no ha sido aprobado para el tratamiento del dolor agudo, ni tampoco se muestra a ser más potente que el ibuprofeno. Pero Pfizer dio instrucciones a sus representantes de ventas para indicar a los médicos que el fármaco podría usarse para tratar el dolor agudo y quirúrgico y a dosis muy superiores a los aprobados, a pesar de los peligros del medicamento (que incluyen riñón, piel y riesgos cardíacos) aumentaron con la dosis. El medicamento fue retirado en 2005 debido a sus riesgos para el corazón y la piel.³²

Pfizer acordó pagar US \$ 2,3 mil millones para resolver acusaciones civiles y penales por haber comercializado ilegalmente su analgésico Bextra, el cual ha sido retirado.

4.3.4 Cisaprida y Risperdal

De acuerdo con una investigación realizada por el Senado de los EE.UU., Johnson & Johnson había promovido ilegalmente a los niños el uso de Propulsid (Cisaprida, un medicamento para el reflujo

gastroesofágico - ahora retirado del mercado, ya que puede inducir arritmias cardíacas graves). Después de docenas que habían muerto tras tomar la medicina, las ventas continuaron superando los 1 mil millones de dólares por año, con una constante promoción de su uso en niños: 20% de las unidades fueron administradas a neonatales en cuidados intensivos, mientras que los médicos nunca tuvieron conocimientos acerca de que el medicamento no había sido aprobado por la FDA para este grupo de edad.²⁵

Por otro lado, la FDA aprobó Risperdal (Risperidona) en 1993 para los trastornos psicóticos como la esquizofrenia. Ese mercado es limitado, y la unidad de J & J Janssen Pharmaceuticals Inc. intentó vender Risperdal para el trastorno bipolar, la demencia, el estado de ánimo y trastornos de ansiedad y otros usos no aprobados, de acuerdo con documentos de la corte. Un juez de Arkansas impuso en abril de 2012 a Johnson & Johnson y a una subsidiaria una multa que supera los mil 100 millones de dólares, después de que un jurado determinó que las empresas restaron importancia a los riesgos relacionados con el fármaco para tratar la psicosis y los ocultaron.

El juez determinó que J&J y su subsidiaria Janssen Pharmaceuticals Inc. cometieron casi 240 mil infracciones a la ley de fraudes de Medicaid (programa de seguros de salud del Gobierno de Estados Unidos para la gente necesitada), una por cada receta del medicamento Risperdal emitida a pacientes de dicho programa de asistencia a pobres o discapacitados a lo largo de un período de tres años y medio.

Cada infracción conlleva una sanción de 5 mil dólares como mínimo, lo que derivó en el cuantioso total de la multa.

Arkansas fue uno de varios estados que interpusieron demandas en relación con el Risperdal. Un juez de Carolina de Sur avaló una sanción civil por 327 millones de dólares contra J&J y Janssen en diciembre. Por su parte, Texas llegó a un arreglo de 158 millones de dólares con las compañías en enero.

El Risperdal y fármacos antipsicóticos similares han sido relacionados con un mayor riesgo de apoplejías y muerte en pacientes con demencia senil, convulsiones, aumento de peso y diabetes.

4.3.5 Divalproato de Sodio

Global Health Care Company Abbott Laboratories Inc. se declaró culpable y acordó pagar \$ 1.5 billones a resolver su responsabilidad penal y civil derivada de la promoción ilegal de Depakote, medicamento con receta para usos no aprobados como seguros y eficaces por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). La resolución (el segundo mayor pago por una compañía farmacéutica) incluye el pago de una multa y el decomiso total de US \$ 700 millones y los acuerdos civiles con el gobierno federal y los estados por un total de \$ 800 millones.

Abbott se declaró culpable del mal etiquetado de Depakote (Divalproato de sodio) mediante la promoción del medicamento para controlar la agitación y la agresividad en pacientes con demencia y ancianos para tratar la esquizofrenia cuando ninguno de estos usos fue aprobado por la FDA. En una declaración acordada de los hechos presentados en la acción criminal, Abbott admite que entre 1998 y 2006, la empresa mantiene una fuerza de ventas especializada dirigida al mercado de Depakote en casas de salud para el control de la agitación y la agresividad en pacientes con demencia de edad avanzada,

a pesar de la ausencia de evidencia científica creíble que indique que Depakote era seguro y efectivo para ese uso. Además, desde 2001 hasta 2006, la compañía comercializa Depakote en combinación con los fármacos antipsicóticos atípicos para tratar la esquizofrenia, incluso después de sus ensayos clínicos no han demostrado que la adición de Depakote era más efectivo que un antipsicótico atípico solo para ese uso.

La FDA aprobó Depakote por sólo tres usos: convulsiones epilépticas, manía bipolar y la prevención de las migrañas. La FDA aprobó el medicamento nunca tan seguro y eficaz para el uso fuera de etiqueta de control de trastornos conductuales en pacientes con demencia. En 1999, Abbott se vio obligado a suspender un ensayo clínico de Depakote en el tratamiento de la demencia asociada a una mayor incidencia de eventos adversos, incluyendo somnolencia, anorexia y deshidratación experimentada por los participantes en el estudio ancianos administrados Depakote.

Abbott capacitó a su fuerza de ventas para promover Depakote a proveedores de atención de salud y empleados de hogares de ancianos como ventaja sobre los fármacos antipsicóticos para controlar la agitación y la agresividad en pacientes con demencia de edad avanzada, debido a que Depakote no estaba sujeto a ciertas disposiciones de Ley en las que se pretende evitar el uso de medicamentos innecesarios en asilos de ancianos.

La promoción Off-label de Abbott de Depakote fue multifacético. Además de utilizar su fuerza de ventas para promover el medicamento a los proveedores de atención de la salud y empleados de hogares de ancianos, Abbott creó programas y materiales para capacitar a los proveedores de farmacia sobre el uso off-label de Depakote para animarles a recomendar el medicamento para este uso no aprobado.

Abbott también admitió que entre 2001 y 2006, la compañía mal etiquetó Depakote por la comercialización del medicamento para el tratamiento de esquizofrenia. Abbott financió dos estudios sobre el uso de Depakote para el tratamiento de esquizofrenia, y los dos no cumplieron los objetivos principales establecidos para el estudio. Cuando el segundo estudio no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos antipsicóticos utilizados en combinación con Depakote y fármacos antipsicóticos solos, Abbott esperó casi dos años para notificar su propia fuerza de ventas sobre los resultados del estudio y otros dos años para publicar los resultados. Durante este tiempo, Abbott continuó promoviendo Depakote off-label para tratar la esquizofrenia.²³

4.4 Retiro de Medicamentos en México

4.4.1 Sibutramina

En México, la COFEPRIS ha ordenado la retirada de algunos medicamentos, tal es el caso de la Sibutramina y Nimesulide uso pediátrico.

En Octubre de 2010 en un comunicado informa a los laboratorios nacionales y multinacionales que fabrican y comercializan medicamentos con Sibutramina la orden de retirarlos del mercado mexicano y proceder a su destrucción, debido a que su riesgo a la salud es mayor que el beneficio para los consumidores que buscan bajar de peso.

La COFEPRIS informó a los laboratorios que desde enero de 2010, a través de su comité interno de evaluación, y del área de farmacovigilancia, ha venido evaluando el perfil de seguridad de los medicamentos con Sibutramina.

La evaluación del perfil de seguridad de dichos productos se ha realizado con base en las evidencias existentes hasta el día 8 de octubre. La evaluación incluye:

- Análisis de reacciones adversas notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia antes y después del primer comunicado del 12 de febrero de 2010, con un aumento de 30% en la tasa de reporte de reacciones adversas de tipo cardiovascular como: taquicardia, hipertensión, síncope, arritmia, edema, opresión torácica e hipotensión, infarto agudo al miocardio y otro como edema cerebral sin ocasionar la muerte de los pacientes. Reacciones categorizadas como: posiblemente relacionadas al medicamento.
- Análisis de la información para prescribir en indicaciones, precauciones y contraindicaciones, para lo cual en febrero-marzo del 2010, se solicitó a los laboratorios la modificación de dicha información en sus productos, como medida de minimización de riesgos.
- Resultados del estudio SCOUT realizado en 10,000 pacientes en un periodo de 6 años, que demuestra un incremento de riesgo vascular del 16% con el consumo de Sibutramina, aunado a que la baja de peso con el producto en un periodo prolongado no es tan significativo.
- Análisis de los reportes periódicos de seguridad, información de casos internacionales e iniciativas de otras agencias reguladoras de medicamentos.
- Así como factores de automedicación, auto prescripción y mal uso del producto que son problemas relacionados al consumo de los medicamentos en el país.

De tal forma, la COFEPRIS determinó que el perfil de seguridad de la Sibutramina no es aceptable; es decir, que el balance beneficio – riesgo para el producto es negativo.³³

4.4.2 Nimesulide uso pediátrico

En 2012, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios decidió retirar momentáneamente del mercado nacional el medicamento Nimesulida, de uso pediátrico, ante efectos adversos en el hígado.

El CNFV de la COFEPRIS recibió reportes de reacciones adversas por el consumo del fármaco Nimesulida, utilizado para el tratamiento de la fiebre y dolores musculares, por lo que el 24 de Octubre de 2012 solicitó a fabricantes, distribuidores, farmacias, hospitales y autoridades sanitarias estatales retirar el producto para uso pediátrico en todas sus presentaciones. Además, de manera preventiva, la COFEPRIS solicitó a los 13 laboratorios que fabrican este medicamento notificar a los profesionales de la salud que eviten la prescripción y el uso de dicho producto.

La COFEPRIS dio un plazo de 60 días a los fabricantes para demostrar ante la autoridad sanitaria la seguridad del fármaco e informar sobre presentaciones, clave de lotes, fecha de caducidad y devoluciones realizadas, a fin de mantener un control estricto y dar seguimiento al cumplimiento de la orden de retiro.

La agencia sanitaria determinó que el NIMESULIDA PARA USO PEDIÁTRICO puede causar en niños reacciones adversas graves a nivel hepático, por lo que ha sido necesario revisar de nuevo la seguridad del producto.³⁴

4.5 Ética en la Industria Farmacéutica

En 1999 la OMS estableció lineamientos a fin de transparentar su interacción con empresas de salud, incluso las farmacéuticas, y las de la Asociación Médica Mundial para impulsar la transparencia en las relaciones de la profesión médica con la industria farmacéutica.

La Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM, IFPMA, por sus siglas en inglés) se ha sumado a estas iniciativas mediante la actualización de su *Código de Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos*, vigente a partir de enero de 2007.

En el contexto descrito, la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), que agrupa empresas nacionales y multinacionales establecidas en México, inició este proceso en 2005 con dos decisiones. La primera fue la creación del Consejo de Ética y Transparencia de la Industria Farmacéutica establecida en México (CETIFARMA), organismo con autonomía de gestión, responsable de redactar, promover y constatar la aplicación y el cumplimiento de los códigos de ética y otros instrumentos de autorregulación y autocontrol.

La segunda fue la aprobación del *Código de Ética y Transparencia de la Industria Farmacéutica* por los asociados de la CANIFARMA. Estos códigos son de aplicación y observancia obligatorias, y a ellos deben adherirse por escrito las empresas asociadas a la mencionada Cámara. También podrán adherirse empresas u organizaciones que, sin ser socios de la CANIFARMA, decidan adoptar y aplicar los códigos expedidos por el CETIFARMA.

Entre los principios éticos que establecen estos códigos, se encuentran:

a) Responsabilidad con la vida y la salud de las personas

Asegurar que los medicamentos y artículos relativos a la salud sirvan efectivamente para preservar y mejorar la calidad de vida de las personas. Se cuidará especialmente su seguridad, calidad y eficacia terapéutica, así como su disponibilidad y existencia en farmacias.

b) Compromiso solidario con la sociedad y el desarrollo del país

Realizar actividades farmacéuticas que constituyan un amplio servicio a la sociedad debido al impacto de sus productos en la salud y en el desarrollo de la población. Proveer fuentes de trabajo de muy alta calidad y especialización para contribuir a la formación de capital intelectual y a procesos de alto valor agregado. Ser ejemplo de industria limpia y colaborar con la población en situaciones de emergencia y desastre.

c) Compromiso con la transparencia en el mercado libre y con la sociedad

Llevar a cabo operaciones de buena fe, sin crear confusión, por cualquier medio, respecto de los productos, empresa o actividad comercial de su competencia y sin ánimo de engañar a los consumidores. Se atacarán prácticas monopólicas que disminuyan, dañen o impidan la competencia y la libre concurrencia en la producción, procesamiento, distribución y comercialización de productos farmacéuticos en el mercado.

d) Responsabilidad con la viabilidad y fortaleza de la Industria Farmacéutica

Favorecer las condiciones que propicien que todos los actores relacionados con el sector —gobierno, distribuidores y proveedores, profesionales, instituciones de la salud, organizaciones de pacientes y medios de difusión— tengan una adecuada actuación que incremente la credibilidad de la Industria Farmacéutica dentro de la sociedad mexicana.³⁵

Conclusiones

Con base al presente trabajo de actualización, es posible tener un panorama amplio y detallado, sobre las principales actividades de farmacovigilancia post-comercialización que se realizan dentro de la industria farmacéutica, tanto en la práctica internacional como en la práctica nacional, entendiendo los métodos que se emplean para vigilar la seguridad de los medicamentos que se comercializan, y que hacen que dichas actividades cobren importancia y cumplan con el fin de recabar la información relevante y verdadera, la cual es de suma importancia para plantear las medidas de seguridad, por parte ya sea de la autoridad sanitaria correspondiente, y/o de la industria farmacéutica.

El compromiso que la industria farmacéutica debe tener con la población es fundamental para beneficio de la misma, si bien en México no se han tenido repercusiones directas tales como el caso de la Talidomida, es importante aprender de las experiencias pasadas, para evitar hechos de tal magnitud en un futuro.

Es importante que la regulación nacional se encuentre en constante actualización, con el fin de perfeccionar y hacer más eficiente la seguridad de los medicamentos, y que se exhorte a la industria farmacéutica, a implementar y desarrollar sistemas de farmacovigilancia, que estén en constante comunicación, no solo con la autoridad sanitaria local, sino con una red global, que permita identificar señales en un menor intervalo de tiempo, y así poder tomar acciones que eviten la exposición al riesgo que este pudiera ocasionar.

En este sentido, las industrias transnacionales están por encima de las industrias nacionales, ya que por lo general las transnacionales tienen un sistema global, el cual manejan en todos los países de la misma manera, solo sufren algunos cambios dependiendo de la

regulación que se lleve a cabo en cada país. Pero al ser un sistema normalizado, resulta reproducible y por tanto eficiente en la mayoría de los países. Por otra parte, la industria nacional, se encuentra con la problemática de establecer su propio modelo desde las bases, y recurrir a la autoridad sanitaria para implementar unidades de farmacovigilancia que sean efectivas, y que cumplan los objetivos de seguridad y a su vez, cumplan con la normatividad vigente.

Es responsabilidad de las empresas farmacéuticas el llevar una adecuada farmacovigilancia de sus productos de acuerdo a la regulación correspondiente, pero dejando de lado a la farmacovigilancia como responsabilidad, es una actividad en la que dichas empresas cumplen con el compromiso de velar por la seguridad de la población, y que aunado a esto, permite conocer las RAM causadas por los medicamentos de la empresa en la población y determinar su causalidad, frecuencia, factores de riesgo y establecer estrategias preventivas, que contribuyan a la disminución de la morbilidad y mortalidad así como a la disminución de costos ocasionadas por estas.

La ética de una empresa farmacéutica, juega un papel importante en la seguridad de medicamentos, ya que una empresa al distribuir un medicamento debe haber cumplido con estudios de calidad que avalen la seguridad del mismo para uso humano, y que estos no se antepongan a los intereses económicos o de otra índole, que a los de protección y bienestar de la población. Si bien es cierto los medicamentos innovadores son cada vez más seguros, esto no significa que estén libre de riesgo y que puedan presentar reacciones inesperadas, ya que su eficacia y seguridad no está probada del todo, como lo son: grandes poblaciones, interacciones con otros medicamentos, enfermedades, genética, embarazo, nivel sociocultural, entre otros. Y es en este punto donde una adecuada farmacovigilancia permite analizar constantemente

el perfil riesgo beneficio de los medicamentos y tener en constante actualización la información científica del medicamento, así como contribuir en el retiro oportuno del mercado, aquel medicamento que tenga un balance negativo de su perfil riesgo/beneficio (retiro permanente o de un lote).

Aun cuando el medicamento lleva mucho tiempo en el mercado y su eficacia y seguridad ha sido comprobada, se debe llevar una farmacovigilancia debido a que, no se tiene información de cómo este puede interactuar con moléculas nuevas o en desarrollo, cambios genéticos y enfermedades que se pudieran desarrollar en el tiempo en el que este se encuentra disponible para su consumo.

La publicación de la NOM-220-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia, ha venido a resolver muchas dudas acerca de la anterior norma (NOM-220-2002), estas dudas se han venido generando por los constantes cambios en el proceso de notificación así como en la información requerida por el CNFV para poder tener información sobre los medicamentos. Esta actualización es más específica y detallada en cuanto a las responsabilidades y actividades que deben realizar los integrantes del programa permanente de farmacovigilancia, tales como: centros estatales, centros institucionales, unidades de farmacovigilancia hospitalaria del sistema nacional de salud y unidades de farmacovigilancia de empresas farmacéuticas titulares de registros sanitarios. Los cambios en dichas actividades han sido paulatinos desde la primera publicación de la norma en 2005, por lo que era necesaria una actualización de la misma. Si bien es cierto, esta actualización tarda en publicarse, representa un avance importante para la farmacovigilancia y la seguridad de la población mexicana.

Glosario

- 1) **Abuso**, al empleo excesivo y voluntario de un fármaco o medicamento, intermitente o permanentemente, en condiciones distintas a las recomendadas en la información para prescribir autorizada en su registro o en la práctica médica común. Este hábito puede producir lesiones orgánicas, dependencia y trastornos de conducta.
- 2) **Buenas Prácticas de Farmacovigilancia**, al conjunto de lineamientos destinados a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos en seres humanos; la confidencialidad y privacidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales.
- 3) **Calidad de la información**, a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación.
- 4) **Centro Nacional de Farmacovigilancia**, al organismo oficial de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional el programa, además de emitir las políticas y lineamientos en farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud del país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; así como evaluar y comunicar los resultados del programa al Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (The Uppsala Monitoring Centre).
- 5) **Confidencialidad**, a la garantía de no divulgar la identidad u otra información de los pacientes, así como la identidad de los

profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones.

- 6) **Empresa farmacéutica**, a aquella que interviene en algún proceso de investigación, fabricación, distribución, almacenamiento y comercialización de medicamentos con o sin planta en México.
- 7) **Estudio clínico o ensayo clínico controlado**, a cualquier investigación que se lleva a cabo en humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa de un producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento de investigación. Los términos de estudio clínico y ensayo clínico son sinónimos.
- 8) **Estudios de farmacovigilancia intensiva**, al método de la Farmacovigilancia que consiste en obtener información de las sospechas de reacciones a medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su alta calidad y fiabilidad; especialmente cuando se hace necesario determinar la frecuencia de reacciones adversas, identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros.
- 9) **Error de medicación**, a cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación,

dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

- 10) **Evento adverso**, a cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.
- 11) **Falta de eficacia**, a la ausencia, disminución o cambios del efecto terapéutico que aparecen de manera inesperada con el uso aprobado del medicamento.
- 12) **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 nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes.
- 13) **Formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos**, al instrumento empleado para realizar la notificación.
- 14) **Informe de Farmacovigilancia**, al requisito solicitado para efectos de la Prórroga de Registro Sanitario y que debe incluir: acuse del informe de seguridad en México, los acuses de recibo del o de los reportes periódicos de seguridad y de los reportes de seguridad de estudios clínicos que se hubieran realizado o se lleven a cabo durante el periodo de renovación de registros.
- 15) **Insumos para la salud**, a los que se refiere el artículo 194 Bis de la Ley General de Salud.
- 16) **Notificación**, a la acción mediante la cual se hace del conocimiento de la autoridad el informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una sospecha, evento o reacción adversa causada por un medicamento y que se realiza a través del

formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos debidamente llenado por el notificador.

- 17) **Notificación espontánea**, al método empleado en farmacovigilancia consistente en el reporte que hacen los profesionales de la salud, pacientes o sus familiares, en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.
- 18) **Plan de farmacovigilancia**, al conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para detectar, identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a los medicamentos incluyendo la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones.
- 19) **Plan de manejo de riesgos**, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para detectar, caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deberán tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes: 1) especificación sobre la seguridad del producto, 2) plan de Farmacovigilancia, 3) plan de minimización de riesgos (acciones propuestas para minimizar los problemas relacionados a la seguridad).
- 20) **Profesionales de la salud**, a los profesionistas con un perfil relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas, 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.

- 21) **Reacción adversa a un medicamento (RAM)** a cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.
- 22) **Reporte periódico de seguridad**, al documento que contiene el resumen de la información nacional e internacional actualizada sobre la seguridad de una forma farmacéutica, elaborado por la unidad de Farmacovigilancia y emitido por el titular del registro sanitario del medicamento o su representante legal en el país.
- 23) **Responsable de Farmacovigilancia**, al profesional de la salud encargado de coordinar e implementar las actividades en materia de Farmacovigilancia dentro de una Unidad de Farmacovigilancia, quien será el único interlocutor válido en esta materia ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 24) **Señal**, a la información comunicada sobre una posible relación causal entre un evento y/o reacción adversa a un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y/o reacción y de la calidad de la información.
- 25) **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.
- 26) **Unidad de Farmacovigilancia**, a la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud y de la industria farmacéutica.

Abreviaturas

BPFV Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

CANIFARMA Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica

CETIFARMA Consejo de Ética y Transparencia de la Industria Farmacéutica en México

CFR Code of Federal Regulations

CNFV Centro Nacional de Farmacovigilancia

COFEPRIS Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

EA Evento Adverso

FDA Food and Drug Administration

ICH Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)

IPP Información para prescribir/ Información de referencia del producto

OMS Organización Mundial de la Salud

PNO Procedimiento Normalizado de Operación

PRM Problema Relacionado con Medicamento

RAM Reacción adversa de los medicamentos

RPS/PSUR Reporte periódico de seguridad

SRA Sospecha de reacción adversa

U-FVG Unidad de Farmacovigilancia

UMC Uppsala Monitoring Centre

Bibliografía

¹ Organización Mundial de la Salud

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html> (20-Diciembre-2012)

² Powell RJ. New Roles for thalidomide: A unique anti-inflammatory, but use it only when no alternatives exist. *BMJ* 1996; 313(7054): 377-378.

³ George J, Elias S. Thalidomide and the Titanic: Reconstructing the technology tragedies of the Twentieth Century. *Am J Public Health* 1999; 89(1): 98-101

⁴ Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor (alpha) production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.

⁵ Ley General de Salud DOF 07-06-2012 artículo 224 inciso A Fracción III

⁶ Ley General de Salud DOF 07-06-2012 artículo 221 fracción I

⁷ Leobardo Manuel Gómez Oliván, Ana María Tellez L., Maricela Lopez O. Importancia de Establecer Programas de Farmacovigilancia en los Hospitales Mexicanos, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, abril-junio, año/vol. 36, número 002. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. México, D.F. p.p. 41-48.

⁸ Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas, Washington DC, Diciembre del 2010.

⁹ Historia de la Invención de Viagra, <http://www.europe-pharm.com/ES/viagra-historia> (09-Enero-2013)

¹⁰ Gil PA, Amell A, Manrique RD. La Farmacovigilancia: Aspectos Generales y Metodológicos. Facultad de Salud Pública. Medellín, Mayo de 2008.

¹¹ Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. The Lancet. 1998 April 18; 351, 1200-1201.

¹² Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Organización Mundial de la Salud Ginebra, Octubre 2004.

¹³ Joining the WHO Programme

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98081&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7325> (15-01-2013)

¹⁴ The Uppsala Monitoring Centre " Vigibase Reaches 7 Million Reports" <http://www.who-umc.org/graphics/26114.pdf> (23-October-2012)

¹⁵ Ser miembro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, Uppsala Monitoring Centre, January 2010. [Http://www.who-umc.org/graphics/24731.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/24731.pdf) (22-September-2012)

¹⁶ Medicamentos: seguridad y reacciones adversas, WHO. Octubre 2008 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html> (15 - Agosto-2012)

¹⁷ Iván E. Cuevas. Presente y futuro de la farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica, Vaccimonitor v.16 n.1 Ciudad de la Habana Enero.-Abril. 2007.

-
- ¹⁸ J. C. C. Talbot & B. S. Nilsson. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 427–431
- ¹⁹ Nota informativa del Fondo Mundial: Fortalecimiento de los sistemas farmacéuticos y farmacovigilancia, Mayo de 2010.
- ²⁰ Estrategia en materia de medicamentos de la OMS), 54º Asamblea Mundial de la Salud, Ginebra, 2001.
- ²¹ NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. (8.7.5.1 - 8.7.5.13)
- ²² L.F. Ventura Sánchez Córdova, Unidades de Farmacovigilancia. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia.
- ²³ La Industria Farmacéutica Mundial
http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lad/gutierrez_r_ds/capitulo3.pdf (22-Agosto-2012)
- ²⁴ Segura F. El proceso de marketing de un producto farmacéutico. Diciembre 2009 <http://www.pmfarma.com.mx/articulos/211-el-proceso-de-marketing-de-un-producto-farmaceutico.html> World Health Organization 2011, (22-Julio-2012)
- ²⁵ Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs) – 2nd ed.
- ²⁶ Cárdenas Dosal. La industria farmacéutica en México. México, D.F.: KPMG
- ²⁷ Secretaría de Salud, Hacia una política farmacéutica integral para México, México, 2005, p. 28.

²⁸ G. du Tilly. The Pharmaceutical Industry in Mexico: New Challenges, New Leaders

²⁹ Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. N Engl J Med 2010;363:1489-91.

³⁰ Mayer Brezis, Big Pharma and Health Care: Unsolvables Conflict of Interests between Private Enterprise and PublicHealth. Isr J Psychiatry Relat Sci Vol 45 No. 2 (2008) 83-94

³¹ Jerry Avorn, M.D. Two Centuries of Assessing Drug Risks. N Engl J Med 2012; 367:193-197 July 19, 2012

³² Gardiner Harris, Pfizer Pays \$2.3 Billion to Settle Marketing Case. September 2, 2009
http://www.nytimes.com/2009/09/03/business/03health.html?_r=1 (13 - Septiembre - 2012)

³³ Comunicado a los profesionales de la salud y a los consumidores de Sibutramina, COFEPRIS 13- Octubre- 2010

³⁴ Nota Informativa Sobre el Fármaco Nimesulida para Infantes, COFEPRIS 7-Noviembre-2012

³⁵ Códigos de la Industria Farmacéutica Establecida en México, CETIFARMA, 2da Edición, 2009